

**ИНСТИТУТИ ИЛМИЮ ТАҲҚИҚОТИИ
ДОНИШГОҲИ МИЛЛИИ ТОҶИКИСТОН**

Озмоишгоҳи илмӣ-таҳқиқотии «Химияи глитсерин»-и
ба номи профессор Кимсанов Б.Ҳ.

Бо ҳукуки дастнавис

РАҲИМОВА Хонигул Субҳонқуловна

**СИНТЕЗ ВА ОМӯзиши хосиятҳои физикий-химиявию
биологии баъзе эфирҳои 3 α -, 7 α -диатсетокси-5 β -
кислотаи холан**

02.03.00 – Химияи органикӣ

ДИССЕРТАЦИЯ

барои дарёфти дараҷаи илмии номзади илмҳои химия

Роҳбарони илмӣ:

Раҷабзода Сироҷиддин Икром
доктори илмҳои химия, и.в.
профессор, дотсент

доктори илмҳои химия, профессор

Қодиров Абдураҳмон Ҳафизович

Душанбе – 2023

МУНДАРИЧА

Сах.

Номгүйи ихтисораҳо, аломатҳои шартӣ	
Муқаддима.....	6
Тавсифи умумии таҳқиқот.....	8
БОБИ I. ШАРҲИ АДАБИЁТ	
I.1 Синтез ва хосиятҳои стероидҳои маълуми навъи кислотаи холан.....	14
I.2. Муайян кардани мавҷудияти кислотаҳои холан дар баъзе объектҳои биологӣ.....	26
I.3. Фаъолнокии биологӣ ва татбиқи кислотаҳои холан ва баъзе ҳосилаҳои онҳо.....	28
I.4. Эфирҳои мураккаби глитсерин ва фаъолнокии биологии онҳо.....	32
БОБИ II. Қисми эксперименталӣ (таҷрибавӣ)	
II.1. Техникаи таҷриба, маҳлулҳо ва реактивҳо.....	51
II.2. Ҳосилкунии 3 α ,7 α , 12 α - тригидрокси -5 β - кислотаи холан (XVI).....	52
II.3. Ҳосилкунии 3 α , 12 α - дигидрокси-5 β - кислотаи холан (XII).....	53
II.4. Синтези 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β - кислотаи холан (XIV).....	54
II.5. Синтези 3 α - гидрокси-5 β -кислотаи холан- (XI).....	54
II.6. Синтези 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β - кислотаи холан (XIII).....	55
II.7. Синтези 3 α ,7 α ,12 α -трикето-5 β - кислотаи холан (XVIII).....	55
II.8. Синтези эфири метилии 3 α ,7 α ,12 α - тригидрокси-5 β - кислотаи холан (XXIII).....	56
II.9. Синтези эфири изопропилии 3 α ,12 α - дигидрокси-5 β - кислотаи холан (XXVI).....	56

II.10. Синтези эфири метилили 3 α ,7 α -диатсетокси-12 α -кето-5 β - кислотаи холан (XXVIII).....	57
II.10.1. Синтези намаки натрийгии 3 α , 7 β - дигидрокси - 5 β - кислотаи холан (XLIX).....	57
II.10.2. Синтези эфири моноглитсидии 3 α ,7 α - дигидрокси-5 β - кислотаи холан (XXX).....	58
II.10.3. Синтези эфири диэтилоксиаминопропилии 3 α ,7 α -диатсетокси-5 β кислотаи холан (XXXI).....	58
II.10.4. Синтези 3 α ,7 α -диатсетокси-5 β - кислотаи холан (XXXIV).....	59
II.10.5. Синтези эфири метилили 3 α ,7 α -диатсетокси-5 β - кислотаи холан (XXXV).....	59
II.10.6. Синтези эфири изопропилии 3 α ,7 α - диатсетокси-5 β - кислотаи холан (XXXVII).....	60
II.10.7. Ҳосилкуний гидразиди 3 α ,7 α - дигидрокси-5 β - кислотаи холан (XL).....	60
II.10.8. Синтези эфири пропан-1,2-диолии 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β - кислотаи холан (L).....	61
БОБИ III. СИНТЕЗ ВА ТАҲҚИҚИ ҲОСИЛАҲОИ 3α, 7α - ДИГИДРОКСӢ - 5β - КИСЛОТАИ ХОЛАН	
(Муҳокимаи натиҷаҳо)	
III. 1. Ҳосилкуний кислотаҳои холан ва метилхолатҳои мувоғиқ дар асоси 3 α , 7 α , 12 α - тригидрокси - 5 β - кислотаи холан.....	63
III. 2. Синтез ва таҳқики эфири изопропилии кислотҳои холан.....	70
III.3. Синтез ва табдилоти 3 α , 7 α - дигидрокси - 5 β - кислоти холан.....	76
III.4. Боҳамтаъсиркуний 3 α , 7 α - дигидрокси - 5 β –	

кислотаи холан.....	83
III.5. Табдилоти 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислотаи холан.....	90
III.6. Синтез ва баъзе табдилот дар асоси намаки натрийгии 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислотаи холан ...	96
III.7. Фаъолнокии биологии баъзе ҳосилаҳои қатори кислотаи холан.....	113
III.7.1. Муайян кардани ҳосиятҳои зиддимикробӣ ва заҳрнокӣ.....	114
III.7.2. Усули газохроматографии таҳлили эфирҳои кислотаҳои холан дар зардоби хун.....	115
III.7.3. Усули газохроматографӣ барои таҳлили кислотаҳои равғанини калонмолекула дар зардоби хун.....	116
Хулосаҳо.....	124
Тавсияҳо оид ба истифодаи амалии натиҷаҳои таҳқиқот.....	125
Рӯйхати адабиёт.....	126
Интишорот аз рӯйи мазуи диссертатсия.....	148
Заминаҳо.....	151

Номгүйн ихтисораҳо, аломатҳои шартӣ

ХГМ	Хроматографияи гази моеъ
РМП	Резонанси магнитии протон
РМЯ	Резонанси магнитии ядро
ИС	Спектри инфрасурх
ТЭ	Таҳлили элементӣ
ТЭА	Триэтиламин
EtOH	Спирти этил
Pr OH	Спирти пропил
BuOH	Спирти бутил
<i>i</i> -BuOH	Спирти изобутил
ЭПИ	Эпихлоргидрин
α -МОНО-	Монохлоргидрин глитсерин
ДМСО	Диметил сулфоксид
ДФА	Диметил формамид
ХМ	Хроматографияи маҳинқабат

МУҚАДДИМА

Мубрамии мавзуи таҳқиқот: Солҳои охир кислотаҳои холан дикқати олимони соҳаҳои гуногуни илми химия: химияи органикӣ, химияи супрамолекулий, химияи фармасевтий ва биохимияро ба худ ҷалб карданд.

Стероидҳо пайвастаҳои мебошанд, ки дар организми наботот ва ҳайвонот мавҷуд буда, дар ҳаёти онҳо нақши муҳим доранд. Ба наздикий, микдори зиёди пайвастаҳои стероидҳо аз манбаъҳои табиӣ, инчунин ба таври синтетикий ба даст оварда шуданд, ки дар равандҳои биохимиявӣ нақши ҳалқунанда доранд.

Истифодаи пайвастаҳои табиӣ ба андозаи зиёд бо пешрафтҳои минбаъда дар химияи пайвастаҳои стероидӣ алоқаманд ҳоҳад буд. Ҳамин тарик, стероидҳои аз ҷиҳати функционалий тағйирёфта, ба монанди кислотаҳои холан метавонанд фаъолияти калони биологӣ дошта бошанд.

Дар байни бисёр стероидҳои аз ҷиҳати физиологӣ фаъол ҳосилаҳои гуногуни кислотаи холан ҷои муҳимро ишғол мекунанд, ки дар асоси онҳо пайвастаҳои ҳосиятҳои гипохолестеринемкии нав, гепатопротекторӣ, литолитӣ, зиддиилтиҳобӣ, зиддивирусӣ, зиддимикробӣ, амфи菲尔ҳои поликатионӣ ва дигар маводи пурарзиш ҳосил карда шудаанд [1-11].

Аммо ҳосилаҳои гуногуни кислотаҳои холан ба қадри кофӣ омӯхта нашудаанд, ки дар байни онҳо эфирҳои кислотаҳои холан низ мавҷуданд. Дар робита ба ин, таҳия ва истифодаи усулҳои қобили қабули синтези ҳосилаҳои атсилӣ, синтези эфирҳои дорои гурӯҳи аминӣ, амидҳо, синтези N- (5-алкил-1,3,4-тиадиазол ивазшудаи кислотаи холан) ва тағйир додани соҳти онҳо бо мақсади синтез кардани моддаҳои нави аз ҷиҳати биологӣ фаъол, ки чӣ аз ҷиҳати зиёд намудани номгӯи

моддаҳои органикӣ ва чӣ барои химияи фармасевтӣ яке аз масъалаҳои муҳим ба шумор меравад, вазифаи аввалиндарача дониста мешавад.

Мавҷудияти кислотаҳои холан дар сафро ва зардоби хун дар патологияҳои гуногуни ҷигар дараҷаи вайрон шудани синтези онҳоро дар ҷигар инъикос меқунад ва маълумоте, ки дар бораи таркиби миқдории онҳо гирифта шудааст, метавонад ҳамчун ҳалли мушкилоти ташхис ва табобати самаранок хизмат кунад.

Дараҷаи таҳқиқи мавзуу илми. Синтези ҳосилаҳои атсилӣ, синтези эфирҳои дорои гурӯҳи аминӣ, амидҳо, синтези N- (5-алкил-1,3,4-тиадиазол ивазшудаи кислотаи холан) ва тағиیر додани соҳти онҳо бо мақсади синтез кардани моддаҳои нави аз ҷиҳати биологӣ фаъол, ки чӣ аз ҷиҳати зиёд намудани номгӯи моддаҳои органикӣ ва чӣ барои химияи фармасевтӣ яке аз масъалаҳои муҳим ба шумор меравад, вазифаи аввалиндарача дониста мешавад. Мавҷудияти кислотаҳои холан дар сафро ва зардоби хун дар патологияҳои гуногуни ҷигар дараҷаи вайрон шудани синтези онҳоро дар ҷигар инъикос меқунад ва маълумоте, ки дар бораи таркиби миқдории онҳо гирифта шудааст, метавонад ҳамчун ҳалли мушкилоти ташхис ва табобати самаранок хизмат кунад

Робитаи таҳқиқот бо барномаҳо (лоиҳаҳо) ва ё мавзууҳои илми. 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 лоиҳаи фармоишии бучети Ҷумҳурии Тоҷикистон аз рӯйи мавзуи «Ҳосилаҳои ӯ-аминокислотаи равғаний 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: таҳияи усулҳои нави оптималии синтези эфирҳои дорои гурӯҳҳои аминӣ, амидӣ, ҳосилаҳои атсилий бо заҳрнокии паст ва доираи фаъолияти васеи биологӣ, муқаррар қардани соҳти маҳсулоти синтезшуда, муайян қардани кислотаҳои холан дар сафро ва дар зардоби хуни bemoroni патологияи чигар тавассути XGM, инчунин муайян қардани соҳаҳои татбиқи онҳо мебошад.

Вазифаҳои таҳқиқот:

- Синтез ва тағийирдиҳии соҳти 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислотаи холан;
- Синтези хлорангидриди 3α , 7α - диатсетокси- 5β кислотаи холан;
- Синтези эфирҳои 3α , 7α - диатсетокси- 5β - кислотаи холании дорои гурӯҳи аминӣ;
- Оптимизатсияи шароити синтези амидҳои N- (5-алкил 1,3,4-тиадиазол ивазшуда) вобаста ба табиити реактивҳо;
- Моделсозии робитаи соҳти эфирҳои нави синтезшуда бо ҳосиятҳои физикӣ-химиявӣ ва биологии онҳо барои пешгӯии соҳаи истифодаи амалии доруҳо ва татбиқи эҳтимолӣ;

Объекти таҳқиқот 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислотаи холан башумор меравад.

Мавзуи (предмети) таҳқиқот. Таҳқиқи ҳосиятҳои физикӣ-химиявию биологии баъзе эфирҳои 3α , 7α - диатсетокси - 5β - кислотаи холан ва ҷустуҷӯи моддаҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъол.

Навғонии илми таҳқиқот:

1. Эфирҳои мураккаб дар асоси хлорангидриди 3α , 7α -диатсетокси- 5β - кислотаи холан ба даст оварда шуд;

2. Эфирҳои гуногуни 3α , 7α диатсетокси- 5β - кислотаи холан омӯхта шуда, маълум гардид, ки ҳангоми дар реаксия истифода бурдани спиртҳои калонмолекула баромади эфирҳо кам мешавад;
3. Синтези ҳосилаҳои нави 3α , 7α диатсетокси- 5β - кислотаи холан коркард ва амалий карда шуд;
4. Реаксияҳои таъсири мутақобилаи хлорангидриди 3α , 7α диатсетокси- 5β - кислотаи холан бо агентҳои гуногуни нуклеофилӣ - спиртҳо, фенолҳо, меркаптанҳо, аминҳо, нишон дода шуданд ва маълум шуд, ки атоми хлор дар гурӯҳи хлороксиметил дорои қобилияти реаксионии баланд аст;
5. Реаксияҳои пайвастаи алкиламинотиадиазолҳо бо хлорангидриди 3α , 7α - диатсетокси- 5β - кислотаи холан омӯхта шуда, маълум шудааст, ки ҳангоми оксидшавии маҳсулоти ниҳоӣ танҳо атоми сулфури асиклӣ сарф мешавад;

Аҳамияти назариявӣ ва илмию амалии таҳқиқот:

- дар асоси таҳқиқотҳо гирифтани натиҷаҳои аниқ ва саҳехи қиматҳои эксперименталӣ;
 - муқоисаи натиҷаҳо бо натиҷаҳои дар адабиёт овардашуда, зоҳиркунии мувофиқатии онҳо;
 - саҳехии қонуниятҳои назариявии муқарраршуда ва хулосаҳои асосии кори диссертационӣ бо асосҳои химияи органикӣ.
- моддаҳои синтезшуда бо усули муосири физикий-химиявӣ ва таносуби моддаҳои боҳамтаъсиркунанда, шароити оптимальии реаксия вобаста аз омилҳои физикавию химиявӣ илман асоснок карда шудааст.

Аҳамияти илмию амалии таҳқиқот. Эфирҳои нави кислотаҳои холан метавонанд ҳамчун реагентҳои ибтидой барои синтези гепатопротекторҳои гуногун, амифилҳои катионӣ ва инчуниҳ ҳамчун намунаҳои истинод барои муайян кардани миқдори кислотаҳои холан

дар объектҳои биологӣ тавассути хроматографияи газӣ истифода шаванд. Дар асоси таҳлили фаъолияти биологӣ маълум шуд, ки гидразиди $3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ - тригидрокси- 5β кислотаи холан захрнокии паст ва фаъолияти баръало зиддимикробӣ нишон медиҳад.

- моддаи синтезшуда – гидразиди $3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ тригидрокси- 5β -кислотаи холан захрнокии паст ва бар зидди штаммҳои сахроии стафилококкҳо, нокардияҳо, коринбактерияҳо ва пастарелла фаъолияти намоёни зиддимикробӣ нишон медиҳад;
- эфири моноглицеринии $3\alpha, 7\beta$ -дигидрокси- 5β - кислотаи холан ҳангоми холелитиази таҷрибавӣ ҳосиятҳои гиполипидемикӣ, гипохолестеролемикӣ, гепатопротекторӣ ва литолитиро нишон медиҳад;
- ҳамчун реагенти флотатсия барои маъданҳои флюорит имконияти истифодаи пайвастаи синтезшуда дар раванди ғанисозии маъданҳо омӯхта шуд.
- натиҷаи арзёбии хроматографияи газии таркиби он кислотаҳои холаниро дар сафро ва хунобаи хуни шахсони солим ва беморон дар ташхис, инчунин барои табобати самарабахши бемориҳои гуногуни ҷигар ва системаи сафро истифода бурдан мумкин аст.

Нуктаҳои ба ҳимоя пешниҳодшаванд:

- натиҷаҳои таҳқиқоти систематикӣ оид ба тартиби гузаронидани табдилоти гуногун дар асоси гурӯҳҳои $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, COOR дар занчири паҳлӯии молекулаи $3\alpha, 7\beta$, дигидрокси- 5β – кислотаҳои холан, маълумот оид ба синтези кислотаҳои холан, эфирҳои метил, изопропил, моноглітсід, глицерол ва ҳосилаҳои атсетил;
- маълумот дар бораи бехатарии гидразиди $3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ тригидрокси- 5β -кислотаи холан, эфири моноглицеринии $3\alpha, 7\beta$, дигидрокси- 5β -кислотаи холанини фаъолияти зиддимикробӣ, литолитикӣ, гипохолестеринемиявӣ, холеретикӣ ва гепатопротекторӣ дошта;

- натицаҳои омӯзиши бехатарии тозилоксиэфирҳо, эфирҳои пропан-1,2-диоли кислотаҳои холан ва фаъолияти зиддимикробӣ, холелитикий, гипохолестеринемиявӣ, литолитикий ва гепатопротектории онҳо;
- муайян ва омӯзиши хосиятҳои физикӣ-химиявии ҳосилаҳои нави $3\alpha, 7\alpha$ -дигидрокси-, $3\alpha, 7\beta$, дигидрокси- 5β – кислотаҳои холан, ки бо усулҳои мусори таҳқиқот (ИС, спектроскопияи РМР), хроматографияи газу моеъ, АТК, биохимиявӣ гузаронида мешаванд, таҳлил, таҳлили элементӣ, инчуни интези мутақобил.
- натицаҳои таҳлили хроматографияи газии кислотаҳои холан дар зардоби хуни шахсони солим ва беморони гирифтори патологияҳои гуногуни чигар, инчуни дар беморони гирифтори уролитиаз ва холесистити калкулӣ дар якҷоягӣ бо уролитиязҳо.

Дараҷаи эътимоднокии натицаҳо: маълумотҳои бадастомада бо усулҳои замонавии физикӣ-химиявии таҳқиқот, коркарди статикии натицаҳо таъмин ва асоснок карда шуд. Барои муайян намудани сифатан ва микдоран таркиби массаи реаксионӣ аз усулҳои зерини таҳлил истифода кардем: хроматографияи гази-моеъ (дар таҷҳизоти «Кристалл 2000»), спектроскопияи массавӣ (дар таҷҳизоти «Хроматэк-Кристалл 5000М» бо информатсияи NIST 2012), РМЯ-спектрометрия (дар таҷҳизоти «Bruker AM-500» бо частотаи кории 500 ва 125 МГс).

Мутобиқати диссертатсия ба шиносномаи ихтисоси илмӣ.

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

Мувофиқи банди 1. Омӯзиши соҳт 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 соҳт, 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 аз ҷустуҷӯй, таҳлил ва ҷамъбасти маълумоти илмӣ оид ба синтези ҳосилаҳои нави 3 α , 7 α дигидрокси -, 3 α , 7 β , дигидрокси-5 β - кислотаҳои холан иборат аст. Довталаб мустақилона таҷрибаҳои химиявӣ, биохимиявӣ ва хроматографияи газии дар рисола тавсифшударо анҷом дода, пайвастаҳои ибтидой ва ниҳоиро тоза намуд, соҳти моддаҳои бадастомадаро бо истифода аз усулҳои физикӣ-химиявӣ ва биохимиявии таҳлил муқаррар кард, натиҷаҳои бадастомадаро коркард ва шарҳ дода, корро дар конференсияҳо, симпозиумҳо баромад ва маводи бадастомадаро нашр намуд.

Тасвиб ва амалисозии натиҷаҳои диссертатсия. Натиҷаҳои асосии диссертатсия дар конференсияҳои ҷумҳурӣ ва байналмилалии зерин муҳокима шуданд: «Материалы конференции посвященной 80-летию Юсупова Тилло Юсуповича; 28-29 июн, Душанбе-2018; «Материалы конференции посвященной 80-летию Юсупова Тилло Юсуповича»; Материалы IV Международной конференции, посвященной памяти докторов химических наук, профессоров Хамида Мухсиновича Якубова и Зухуриддина Нуриддиновича Юсуфова. «Вопросы физической и коллоидной химии» Душанбе- 2019; Сборник материалов Международной научно-практической конференции «Новые достижения в области естественных наук и информационных технологий», посвященной «Двадцатилетию изучения и развития естественных, точных и математических наук на 2020-2040 г.»

Интишорот аз рӯйи мавзуи диссертатсия. Оид ба мавзуи рисолаи диссертационӣ 2 патент ва 10 мақола нашр гардидааст, аз ҷумла 3 мақола дар маҷаллаҳои тавсиянамудаи КОА-и назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон, 3 мақола дар журналҳои хориҷи кишвар ва 4 маводи конференсияҳои илмию амалии байналмилалӣ ва ҷумҳурияйӣ нашр шудааст.

Соҳт ва ҳаҷми диссертатсия. Матни кори диссертационӣ дар ҳаҷми 151 саҳифаи чопи компьютерӣ, аз ҷумла матни асосӣ дар 124 саҳифа пешниҳод шудааст. Диссертатсия аз муқаддима, се боб, хулоса ва замима иборат буда, дорои 49 нақшай реаксия, 10 расм, 10 ҷадвал ва 166 феҳристи адабиёти истифодашуда мебошад.

БОБИ И. ШАРХИ АДАБИЁТ

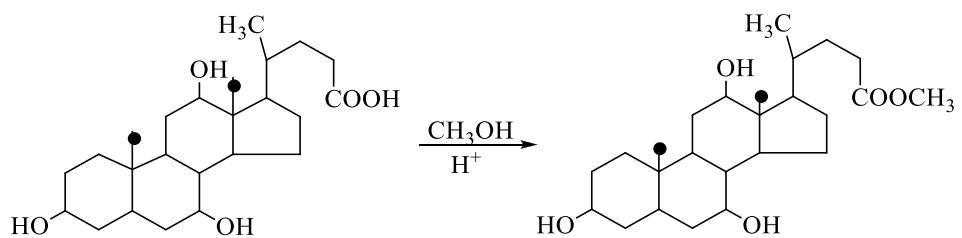
I.1. Синтез ва хосиятҳои стероидҳои маълуми навъи кислоти холан

Пайвастаҳои стероидӣ дар табиат хеле васеъ паҳн шудаанд. Дар байни доираи васеи стероидҳои аз ҷиҳати физиологӣ фаъол кислотаҳои холан ҷои муҳимро ишғол меқунанд. Аз ҷумла ҳосилаҳои 3 α , 7 α , 12 α -тригидрокси-, 3 α , 7 α -дигидрокси-, 3 α , 12 α - дигидрокси-, 3 α -гидрокси ва 3 α , 7 α , 12 α - кислотаҳои трикетохоланӣ, ки дар таркиби худ гурӯҳҳои – OH, –COOH доранд, ҷолиби диққатанд. Ин имконият медиҳад, то дар асоси онҳо як қатор ҳосилаҳои кислотаҳои холан, ки маводи ибтидоии ба даст овардани доруҳои гуногуни холелитикӣ ва гепатопротекторӣ шуда метавонанд, синтез карда шаванд.

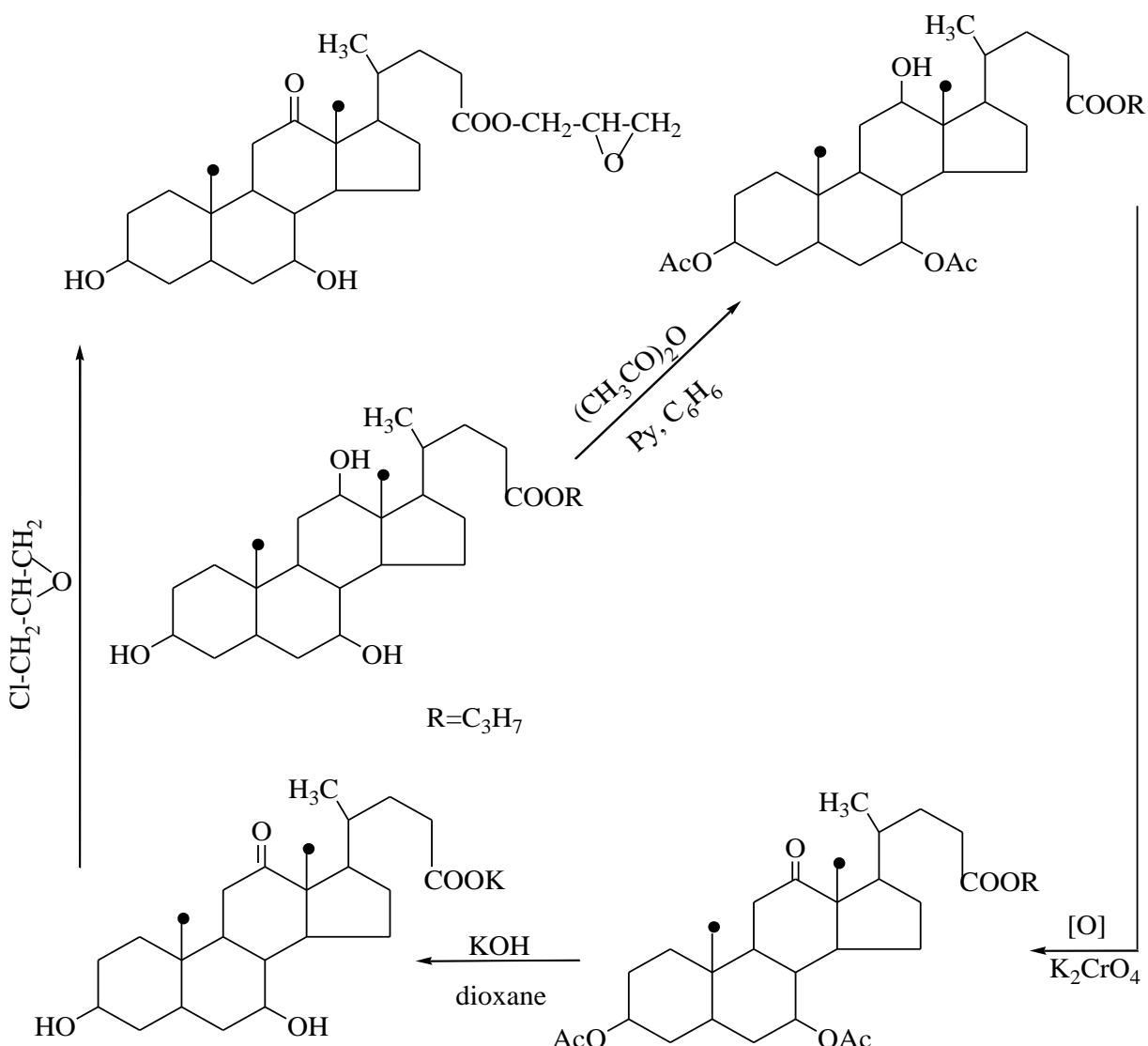
Баъзе стероидҳо, аз ҷумла ҳосилаҳои кислотаи холан ҷузъҳои доруҳое мебошанд, ки хосиятҳои гипохолестеринемикиӣ, зидди вирусӣ, зидди илтиҳобӣ ва гепатопротекторӣ доранд ва инчунин дар синтези гормонҳои муайян истифода мешаванд. Аз ин рӯ ба ин гурӯҳ моддаҳо диққати маҳсус дода мешавад [12-16].

Сарфи назар аз комёбихои раднашаванда ва ташаккули корҳо оид ба химияи стероидҳо, аз ҷумла, кислотаҳои холан, онҳо то имрӯз ба қадри кофӣ омӯхта нашудаанд [17-21].

Як қатор усулҳо ва барномаҳо барои синтези мақсадноки ҳосилаҳои гуногуни кислотаҳои холан дар асоси истифодаи гурӯҳҳои карбоксил, гидроксил, кетон, атсетил, глитсид, инчунин тайёр кардани доруҳои гуногун дар асоси онҳо мавҷуданд. Ҷустуҷӯи манбаъҳои дигар [22] нишон медиҳад, ки эфирҳои кислотаҳои холан тавассути ҷӯшонидани спиртҳо дар иштироқи кислотаҳои минералӣ ҳамчун катализатор синтез карда шаванд:

Нақшаи реаксияи 1.

Сарчашмаҳои дигар нишон медиҳанд, ки ин эфирхоро барои синтези дигар ҳосилаҳои кислотаҳои холан истифода бурдан мумкин аст [23-26].

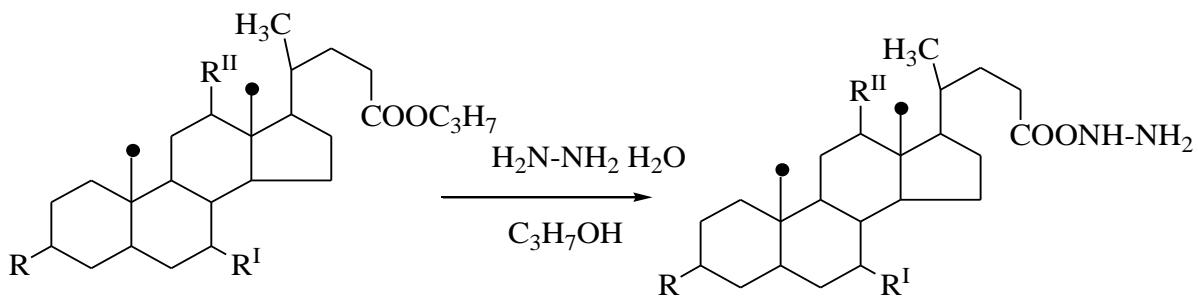
Нақшаи реаксияи 2.

Маълум аст, ки муҳакқиқон рафтори баъзе эфирҳои кислотаҳои холанро дар реаксияи гидразидатсия омӯхтаанд [27].

Муаллифон тасдиқ мекунанд, ки эфирхой пропилии кислотаҳои холан дар муҳити спирти пропил дар ҳарорати ҷӯшиши ҳалкунанда бо истифода аз гидразингидрат ҳамчун агенти гидразидӣ ба осонӣ гидразид мешаванд.

Реаксияи гидразидонидан аз рӯи нақша и зерин сурат мегирад:

Нақшашои реаксияи 3.

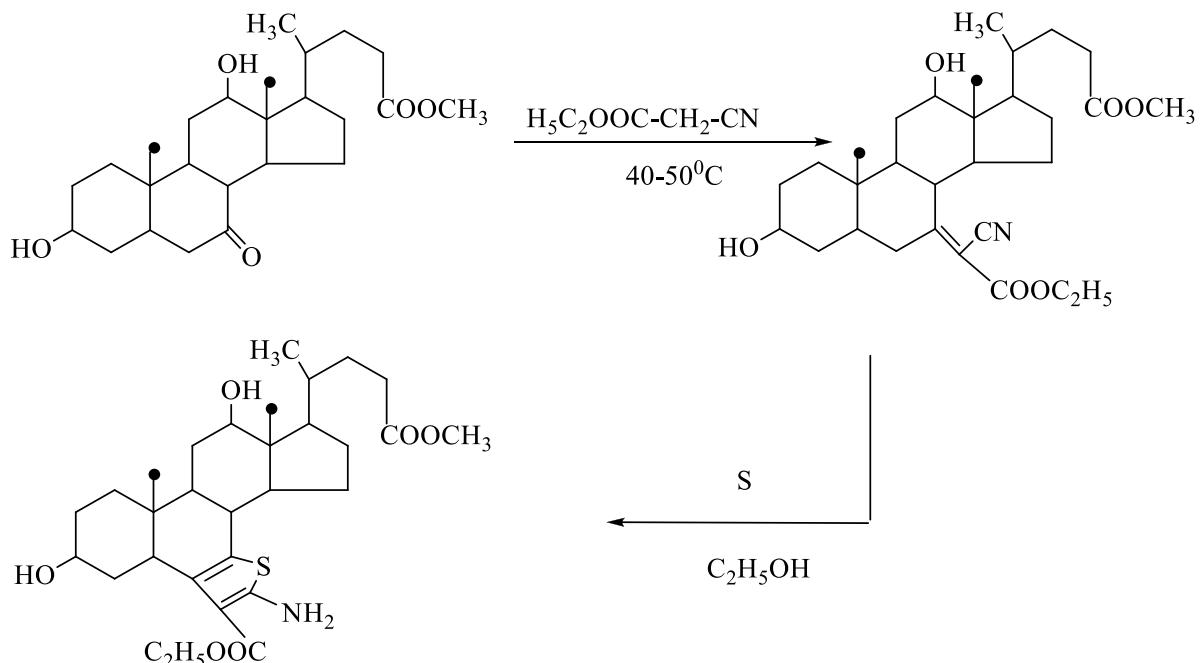
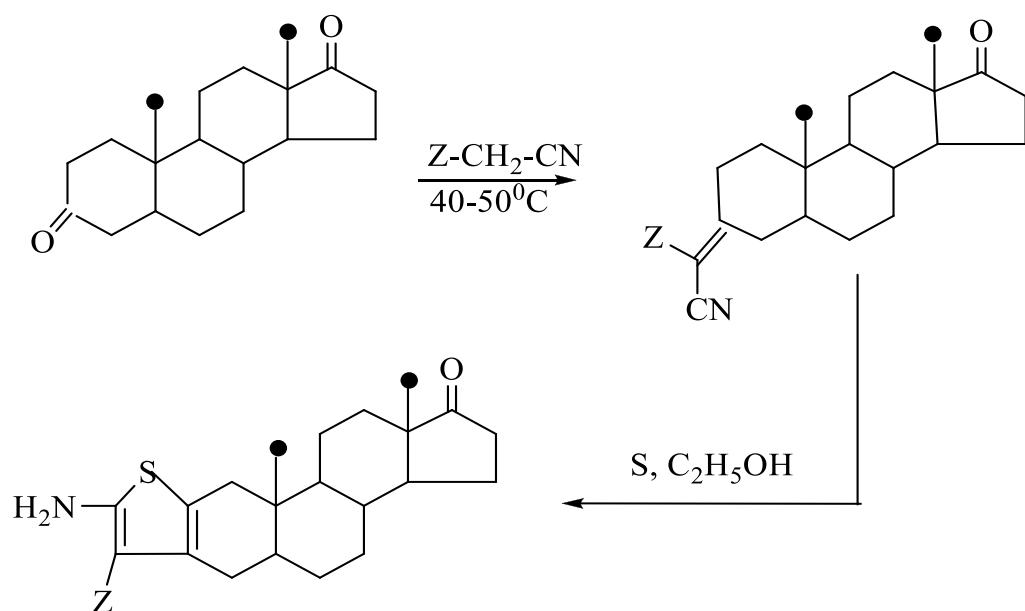


ки дар он $R=R^I=R^{II}=H, OH, O$.

Дар бораи таҳқиқоти мазкур оид ба омӯзиши хосиятҳои кислотаи холан, ки боқимондаҳои пайвастаҳои гетеросиклӣ доранд, маълумот мавҷуд аст [29, 30, 31, 32, 33, 34, 35].

Ин муҳаққиқон синтези пайвастаҳои дорои тиофиен, аз ҷумла боқимондаҳои кислотаи холанро анҷом доданд. Равандҳо дар шароити реаксияи Гевалд анҷом дода шуданд. Шароити синтез нишон дод, ки таъсири мутақобилаи эфири 3-кетометилии кислотаи холан бо нитрили метиленфаъол ва сулфур дар муҳити спирт дар иштироки асоси органикӣ 2'-амин-метил холан- 2-ено (2,3,в) тиофиен-3'- кислотаи карбонӣ ба даст меояд.

Баъдтар, Шаранин ва Гренев ин реаксияро дубора амалӣ карданд ва онро ба баъзе кетостероидҳо татбиқ ва муайян карданд, ки ҳангоми таъсири мутақобилаи миқдори эквимолярии кетостероид эфири сианоатсетат, миқдори ками сулфури хока дар спирти этил дар иштироки морфолин, 2'-аминоандрост-2-ено [2,3 в] тиофиен 2'- кислотаи карбонӣ ҳосил мешавад, ҳарорати реаксия $50^{\circ}C$, вақт 1 соат. [36, 37].

Нақшаи реаксияи 4.**Нақшаи реаксияи 5.**

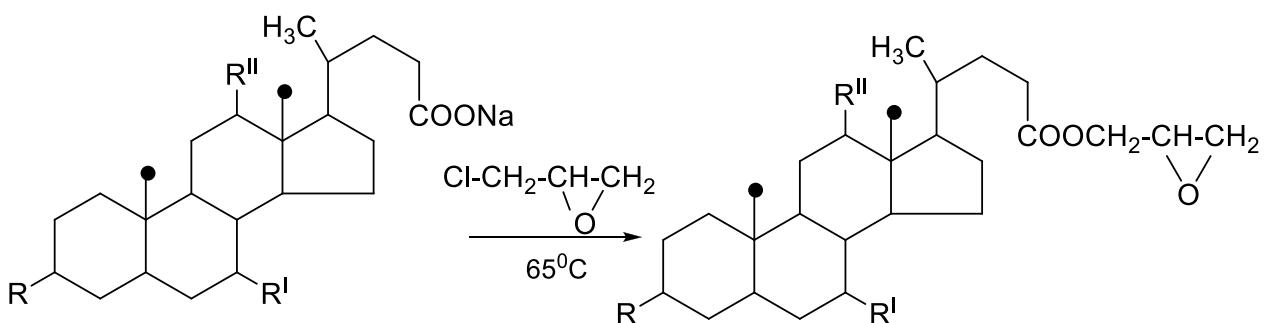
ки дар он, $\text{Z} = \text{CN}$, $- \text{COOC}_2\text{H}_5$.

Маълум аст, ки худи кислотаҳои табиии холан метавонанд доруҳои мувоғиқ барои табобати бемории чигар, махсусан сангига талха бошанд.

Аз ин рӯ, бисёре аз муҳаққиқон дикқати худро ба ҷустуҷӯ ва дарёфти роҳҳои истифодаи кислотаҳои холан барои ин мақсад равона карданд. Бисёре аз муаллифони дигар роҳи ошкор кардани робитаи байни соҳти ин пайвастаҳо ва фаъолияти биологии онҳоро мечустанд.

Ба ин муносибат як қатор олимон синтези эфирҳои моноглитсидии баъзе кислотаҳои холаниро аз намакҳои кислотаҳои холании мувофиқ аз рӯи нақшай зерин гузарониданд:

Нақшашои реаксияи 6.



Дар ин чо:



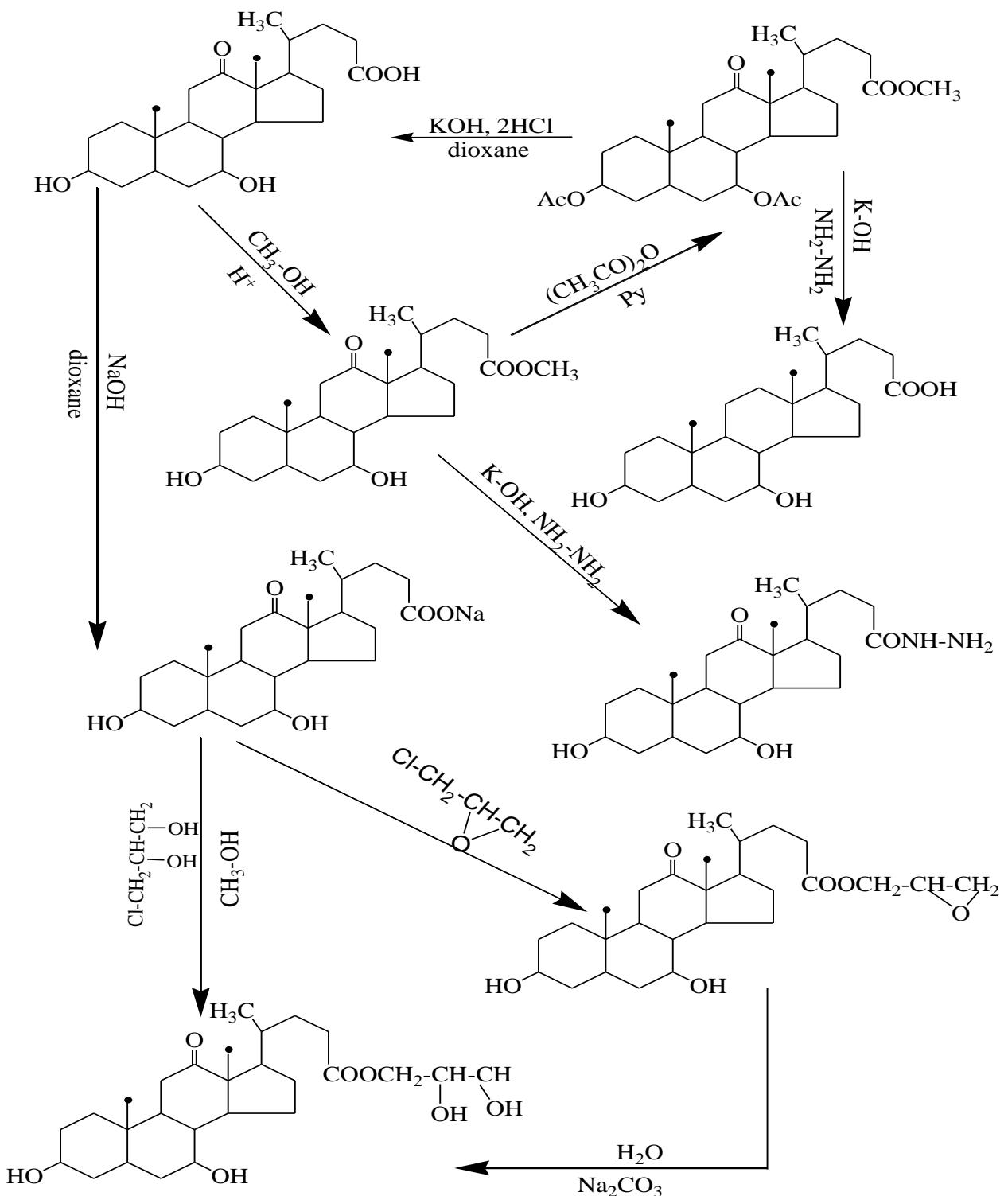
Реаксия дар муҳити этанол: метанол дар таносуби (1:1) дар ампулаи маҳкам дар ҳарорати $65^{\circ}C$ гузаронида шуд. Давомнокии реаксия 6 соатро ташкил медиҳад [38-39].

Таҳқиқотҳое, ки ба синтез ва омӯхтани хосиятҳои химиявии дигар хосилаҳои кислотаҳои холан низ баҳшида шудаанд, аҳамияти калон доранд [40].

Дар ин ҳолат баъзе реаксияҳо дар асоси 3α , 7α -дигидрокси - 12α -кислотаи кетоҳолӣ бо истифода аз гурӯҳи карбоксил гузаронида шуданд. Муаллифон усулҳои синтези намаки натрийгии эфири моноглисеринӣ, эфири диэтиламинооксипропилӣ ва дигар реаксияҳоеро, ки дар қисми глитсидии молекулаи стероид ба амал меоянд, ҳамаҷониба амалий кардаанд. Ин пайвастаҳо ҳамчун маҳсулоти мобайнӣ барои синтези

доруҳои нав истифода бурдан мумкин аст, ки барои табобати бемориҳои чигар ва системаи сафро истифода мешаванд.

Нақшаш реаксияи 7.

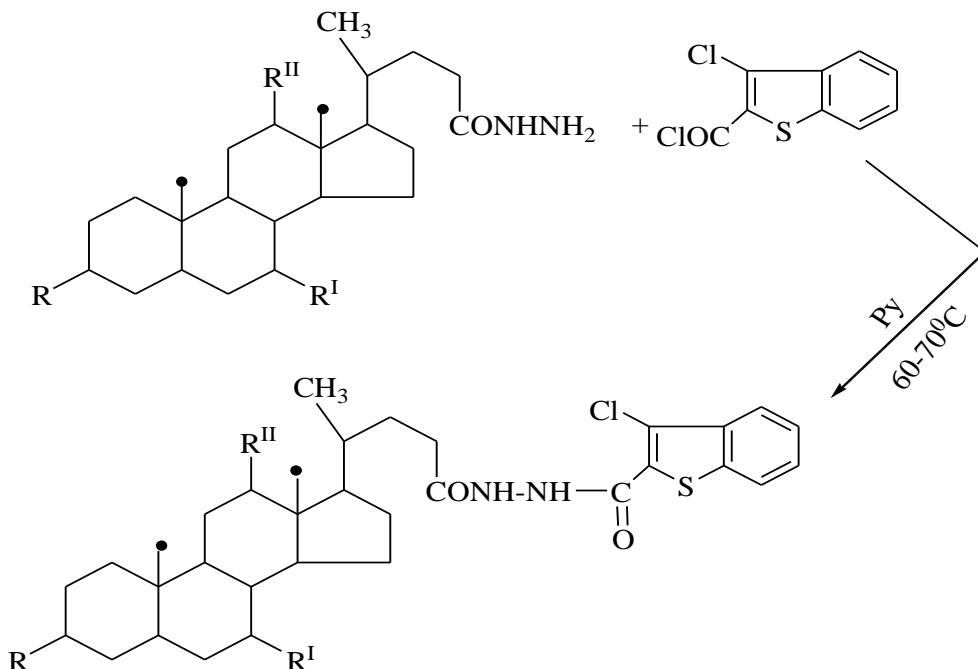


Дар бораи чустуҷӯи моддаҳои нави фаъоли биологӣ дар як қатор ҳосилаҳои дигари функционалии кислотаҳои холан гузориш дода шудааст, ки дар он таҳқиқот оид ба дарёфти усуљҳои синтези як қатор

стериоидхо, ки дар молекулаҳои онҳо порчаи пайвастаҳои гетеросиклӣ мавҷуданд, гузаронида шудааст [41].

Дар ин таҳқиқот муаллифон рафтори гидразидҳои кислотаҳои холанро дар реаксияҳои ивазшавии нуклеофилий бо хлорангидриди 3-хлоро-бензо (в) тиофер-2-кислотаи карбонӣ баррасӣ кардаанд [42].

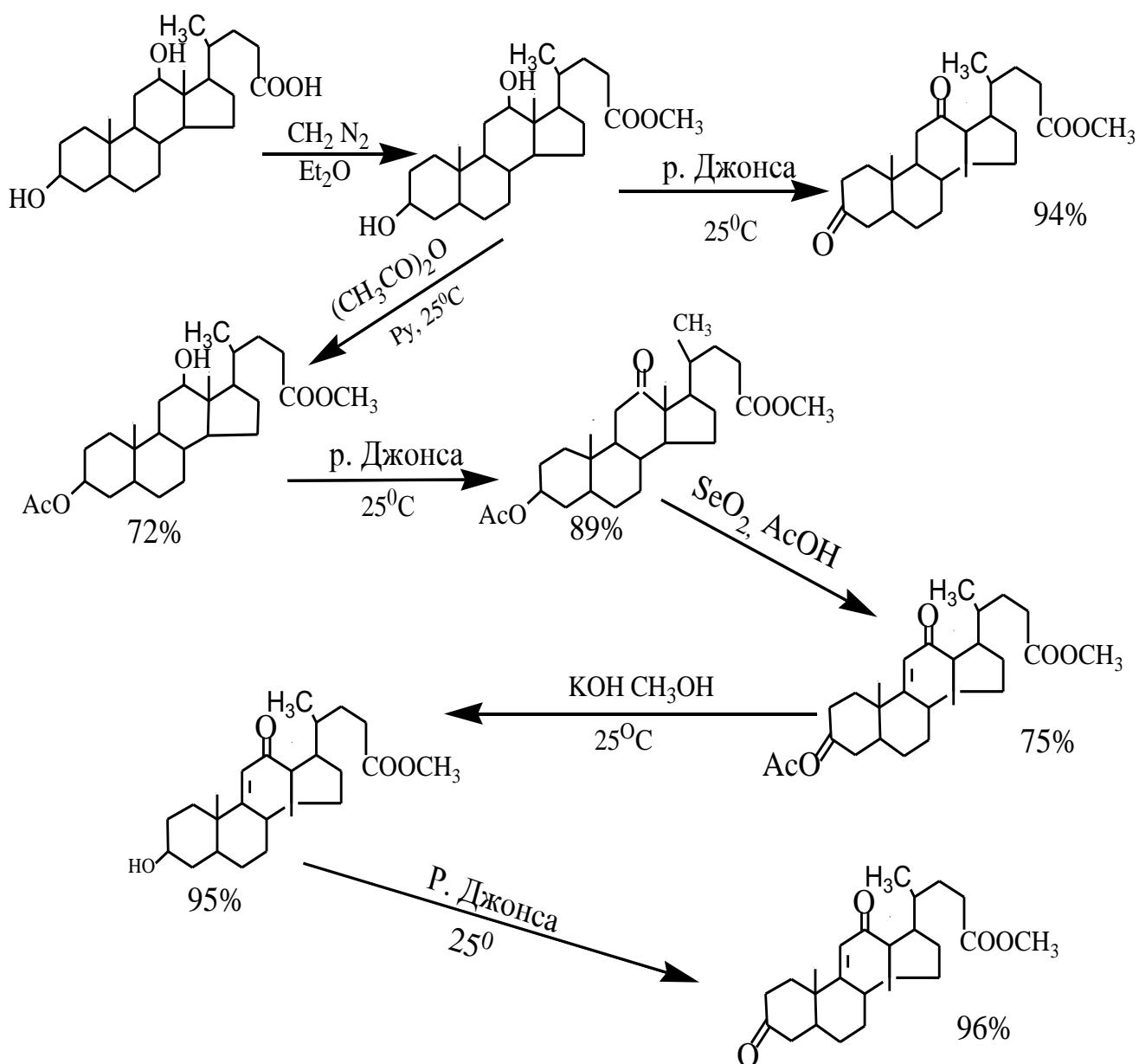
Нақшаи реаксияи 8.



ки ин ҷо: $R=OH$, $R^I, R^{II}=H$ (1); $R, R^I=OH$, $R^{II}=H$ (2) $R, R^{II}=OH$ $R^I, R^I=H$ (3); $R^I, R^{II}=OH$ (4); $R, R^I=OH$, $R^{II}=O$ (5) ва $R, R^I, R^{II}=O$ (6).

Доираи истифодаи пайвастаҳои органикӣ сол то сол меафзояд. Ҳусусан дар саноати дорусозӣ, ки якчанд самтҳои муҳимро дар бар мегирад. Самти асосии фаъолияти саноати фармасевтӣ ҷустуҷӯи доруҳои наъ барои табобати бемориҳои гуногун мебошад.

Мувофиқи нақшаи зерин моддаи асосии мобайнӣ (интермедиат) дар синтези пайвастаҳои мақсаднок ҳосилаҳои 3-оксо кислотаи дезоксихолии 2 ва 7 мебошад, ки дар ҳалқаи С порчаи 12-оксо ё 12-оксо-9(11)-ен дорад:

Нақшаи реаксияи 9.

Дигар таҳқиқотчиён ҳосилаҳои нави кислотаи дезоксихолиро бо маҷмӯи гуногуни гурхӯҳои функционалӣ ҳам дар таркиби стероидҳо ва ҳам дар занцири паҳлӯи молекула барои омӯзиши минбаъдаи фаъолияти биологӣ синтез карданд [43].

Таҳқиқоти дигари муаллиф ба синтези пайвастаҳое, ки дар ҳалқаи С порчаи 12-оксо-9 (11) -ен ё 12-оксо ва дар ҳалқаи А 3-оксо порчаҳои гуногуни носери α,β - доранд, инчунин омӯзиши вобастагии «соҳт – ҳосият»-и онҳо бахшида шудааст [44,45].

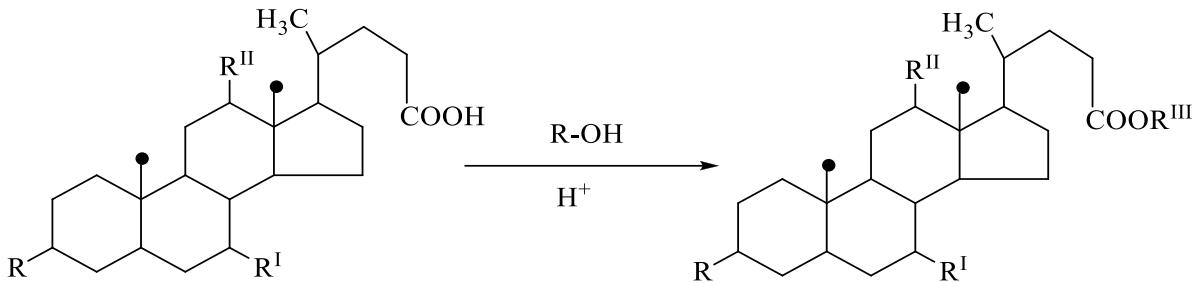
Эфирҳои мураккаби кислотаҳои холан метавонанд ҳамчун пайвастаҳои ибтидой барои синтези ҳосилаҳои гуногун, ки ҳосияти амфи菲尔ҳои литолитӣ, гипохолестеролемикӣ, гепатопротекторӣ, катиониро нишон медиҳанд, инчунин намунаҳои истинод (эталон) барои муайян қардани миқдори кислотаҳои холан дар объектҳои биологӣ тавассути хроматографияи газу моеъ истифода шаванд [46].

Дар гузоришиҳои дигар, натиҷаҳои синтези маҳсулоти мавриди ҳадаф, ки дорои порчаи 2-сиано-3-оксо-1(2)-ен дар ҳалқаи А пайваст аст, маълумот дода шудаанд.

Барои ворид қардани гурӯҳи бетараф дар мавқеиа ба гурӯҳи карбонил, муаллифон усули кушодани ҳалқаи изоксазолро интихоб қарданд, зоро ин усул аксар вақт дар химияи пайвастаҳои табиӣ истифода мешавад [47,48].

Ҳалқаи изоксазолро дар 2 марҳила ба вучуд оварданд: дар аввал порчаи 1,3-дикарбонил дар ҳалқаи А ба даст оварда шуд, ки баъдан бо реаксия бо гидроксиламин сиклизатсия карда шуд. Муҳаққиқон нишон медиҳанд, ки таъсири мутақобилаи ҳосилаи 3-оксо, ки дорои порчаи 12-оксо-9(II)-ен дар сикли С мебошад бо метилформиат дар иштирохи метилати натрий ба ҳосил шудани ҳосилаҳои 2- ва 4- гидроксиметиленӣ (8 в) дар таносуби 10:1 оварда мерасонад (мувоғики маълумоти ^1H РМЯ).

Синтези эфирҳои кислотаи 3α , 12α дигидрокси- ва 3α , 7α , 12α аз спиртҳои якатома сар карда, бо мақсади таъмини хифзи гурӯҳи карбоксилҳо, ки барои табдили минбаъда заруранд, инчунин ҳосил қардани як қатор моддаҳои нав маълум аст [49,50].

Нақшаи реаксияи 10.

Дар ин чо $\text{R}, \text{R}^{\text{I}}, \text{R}^{\text{II}}, \text{R}^{\text{III}}$:

$\text{R} = \text{R}^{\text{II}} = \text{OH}, \text{R}^{\text{I}} = \text{H}, \text{R}^{\text{III}} = \text{CH}_3$, $\text{R} = \text{R}^{\text{II}} = \text{OH}, \text{R}^{\text{I}} = \text{H}, \text{R}^{\text{III}} = \text{C}_2\text{H}_5$;

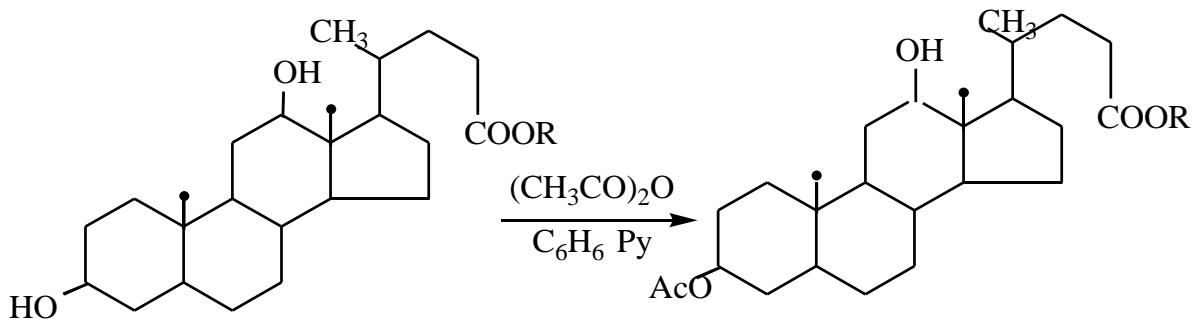
$\text{R} = \text{R}^{\text{II}} = \text{OH}, \text{R}^{\text{I}} = \text{H}, \text{R}^{\text{III}} = \text{C}_3\text{H}_7$, $\text{R} = \text{R}^{\text{II}} = \text{OH}, \text{R}^{\text{I}} = \text{H}, \text{R}^{\text{III}} = \text{i-C}_3\text{H}_7$;

$\text{R} = \text{R}^{\text{II}} = \text{OH}, \text{R}^{\text{I}} = \text{H}, \text{R}^{\text{III}} = \text{C}_4\text{H}_9$, $\text{R} = \text{R}^{\text{I}} = \text{R}^{\text{II}} = \text{O}, \text{R}^{\text{III}} = \text{CH}_3$;

$\text{R} = \text{R}^{\text{I}} = \text{R}^{\text{II}} = \text{O}, \text{R}^{\text{III}} = \text{C}_2\text{H}_5$. $\text{R} = \text{R}^{\text{I}} = \text{R}^{\text{II}} = \text{O}, \text{R}^{\text{III}} = \text{C}_3\text{H}_7$;

$\text{R} = \text{R}^{\text{I}} = \text{R}^{\text{II}} = \text{O}, \text{R}^{\text{III}} = \text{i-C}_3\text{H}_7$. $\text{R} = \text{R}^{\text{I}} = \text{R}^{\text{II}} = \text{O}, \text{R} = \text{R}^{\text{III}} = \text{C}_4\text{H}_9$;

Бо назардошти душвориҳои синтези ҳосилаҳои атсил, эфирҳои синтезшудаи кислотаи дезоксихолӣ, инчунин ҳифзи гурӯҳи гидроксил дар мавқеи C-3 ва гузаронидани синтезҳои гуногуни модификатсионӣ дар гидроксил дар мавқеи C – 12-и стероид, усули тайёр кардани онҳо дар иштироки ангидриди сирко таҳия карда шуд [51].

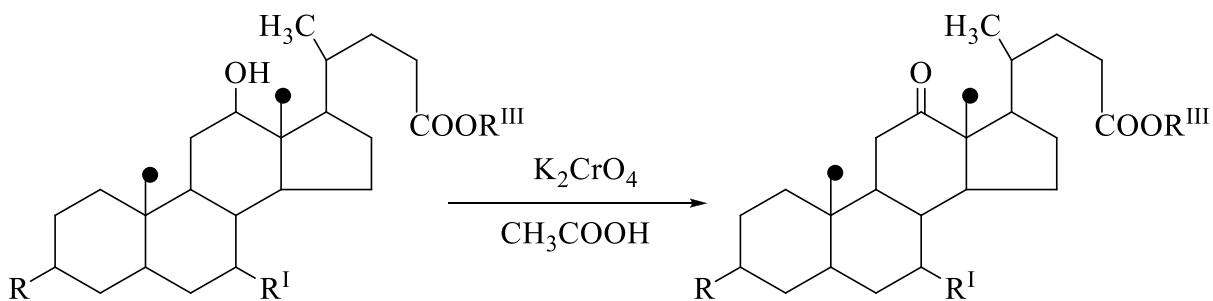
Нақшаи реаксияи 11.

ки дар он $\text{R} = -\text{CH}_3, -\text{C}_2\text{H}_5, -\text{C}_3\text{H}_7, -\text{C}_4\text{H}_9$.

Дар гузориши дигар модификатсияи нави синтези бевоситаи гидроксиҳосилаҳои кислотаҳои холан оварда шудааст. Реаксияи оксидшавӣ, ки дар гурӯҳи гидроксили мавқеи C-12 меугузарад, омӯхта шуд. Ин коркард ба равshan кардани реактивнокии гурӯҳи гидроксил дар мавқеи C-12-и ҳосилаҳои гуногуни кислотаҳои холан баҳшида шудааст [52].

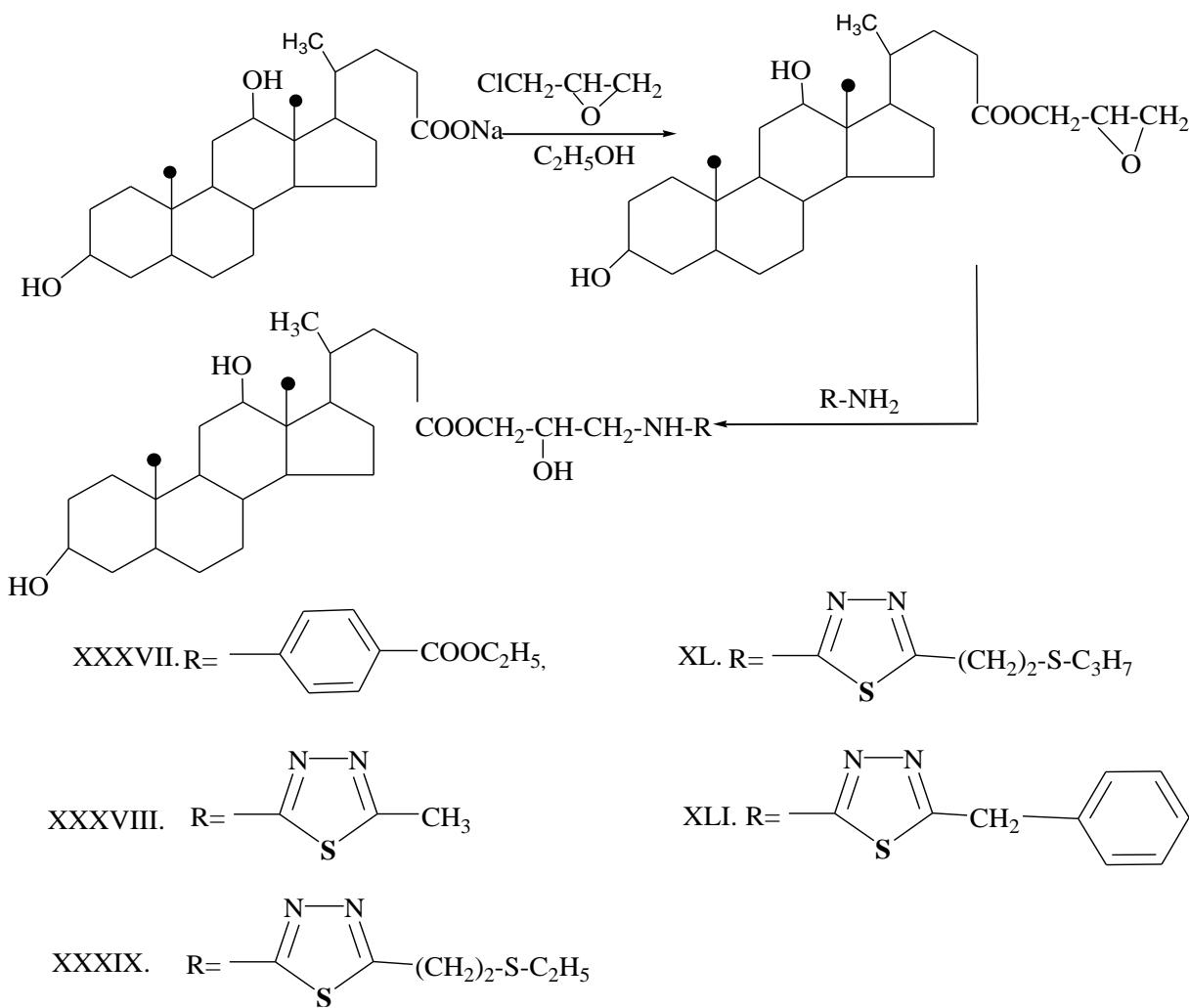
Барои ин, гурӯҳи OH аввал дар мавқеъҳои C-3 ва C-7 тавассути атсилонидан муҳофизат карда шуд.

Нақшашои реаксияи 12.



ин чо: R=OAc, R^I=H, R^{II}=O, R^{II}=CH₃, R=OAc, R^I=H, R^{II}=O, R^{II}=C₂H₅;
R=OAc, R^I=H, R^{II}=O, R^{III}=C₃H₇, R=OAc, R^I=H, R^{II}=O;
R^{III}=i-C₃H₇, R=OAc, R^I=H, R^{II}=O, R^{III}=C₄H₉, R=R^I= OAc;
R^{II}=O, R^{III}=CH₃, R=R^I= OAc, R^{II}=O, R^{III}=C₃H₇;

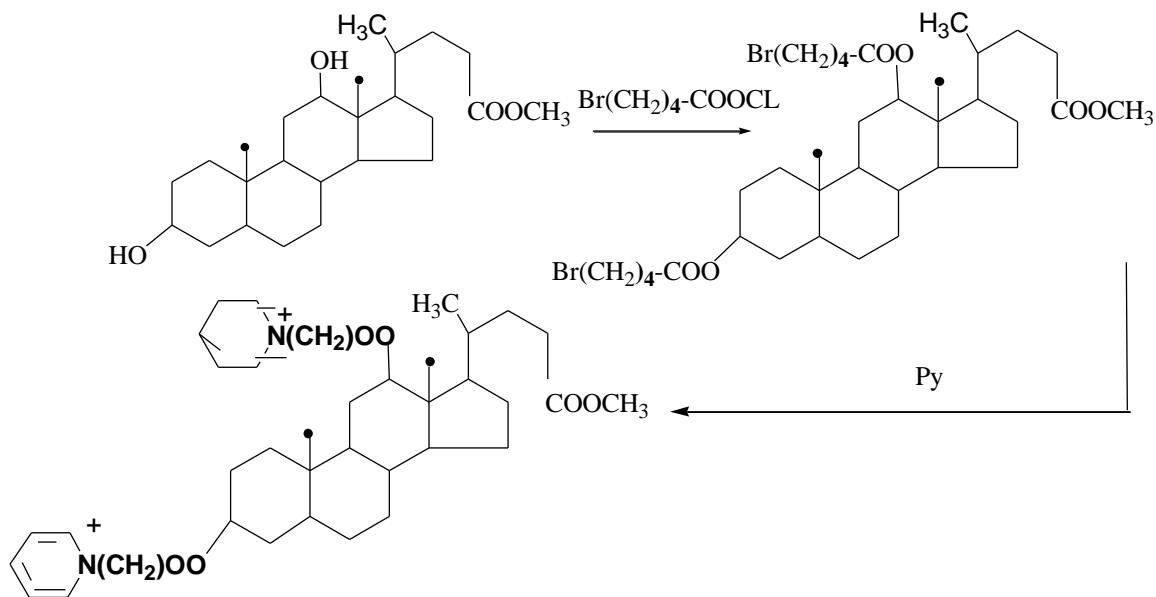
Барои гузаронидани реаксияҳои мақсаднок, ки дар гурӯҳи карбоксил ва инчунин дар гурӯҳи глитсидҳо дар қисми паҳлӯи молекулаи стероид ба амал меоянд, баъзе таҳқиқотчиён усулҳои синтези эфирҳои гидроксиаминопропил кислотаи дезоксихолиро дар асоси эфири глитсидии кислотаи мувоғиқ таҳия кардаанд.



Кори дигар пешниҳод шудааст, ки дар он синтези ҳосилаҳои катионии кислотаи дезоксихолӣ анҷом дода шудааст ва дар он қисмҳои қутбӣ бо N- (N,N,N - триметиламмониометил) карбамин, ε-аминокапрон ва ε-(N - пиридино) капрон ифода ёфта, ба 3α- ва 12α- гидроксилҳои кислотаи дезоксихолӣ бо пайвандҳои эфирӣ пайвастанд ифода ёфтаанд [53].

Таҳлили адабиёт нишон дод, ки маълумоти маълум оид ба реаксияҳои навъҳои гуногун, ки дар як қатор стероидҳо гузаронида мешаванд (ба монанди кислотаҳои холан ва ҳосилаҳои гуногуни онҳо) омӯхта шудаанд.

Нақшаи реаксияи 14.



Бояд қайд кард, ки реаксияҳои мақсаднок, ки дар гурӯхҳои карбоксил, гидроксил, кетон ва глитсидҳо ба амал меоянд, хеле маҳдуд омӯхта шуда, қариб ки корҳои илмӣ анҷом дода нашудааст.

I.2. Муайян кардани мавҷудияти кислотаҳои холан дар баъзе объектҳои биологӣ

Дар давоми даҳсолаи охир патологияҳои гуногуни чигар, баҳусус бемориҳои чарбии чигар ҳамчун яке аз мушкилоти бештар мавриди баҳси амалияи гастроэнтерологӣ ва терапевтӣ қарордошта гардид.

Аз ин лиҳоз, дар марҳалаи кунунии рушди илм масъалаи ташхиси табобати самарарабаҳши патологияҳои гуногуни чигар ва системаи сафро бисёрchanба ва актуалӣ мебошад, зоро афзоиши ин бемориҳо пайваста пеш рафта, таваҷҷуҳи мутахассисонеро, ки ба ин соҳа машғуланд ба худ ҷалб мекунад.

Дар патогенези чунин бемориҳо гирдгардиши энтерогепатикии кислотаҳои холан нақши муҳим доранд.

Табдил додани холестерин ба кислотаҳои холан дар гепатотсидҳо ба амал меояд ва яке аз вазифаҳои асосӣ ва мушаххаси ҳуҷайраҳои чигар

хисобида мешавад. Аз ин рӯ, концентратсияи кислотаҳои холан дар зардobi хун дар мавқеъҳои гуногуни чигар дараҷаи вайроншавӣ ва синтези онро аз ҷониби чигар инъикос меқунад ва натиҷаҳои таркиби миқдории онҳо метавонанд ҳамчун маълумоти арзишманд оид ба ҳолати функционалии гепатотситҳо хизмат қунанд [54].

Дар ташхиси бемории чигар муайян кардани таркиби кислотаҳои холан аҳамияти қалон дорад, зоро тағйирёбии онҳо дар зардobi хун нисбат ба дигар нишондиҳандаҳои потенсиалии функционалии чигар пештар ба амал меоянд ва аз ин рӯ онҳо санчишҳои ҳассостар мебошанд [55, 56, 57].

Миқдор ва таносуби баъзе кислотаҳои холан ҳолати функционалии гепатотситҳоро нишон дода, аз дараҷаи тағйироти патологии бемориҳои ҷарбӣ ва сиррози чигар вобаста аст.

Қобилияти ҳалкунии нақеъи «Ромит» ҳангоми бемории холелитиаз дар ҳайвоноти лабораторӣ аз рӯи концентратсияи кислотаҳои холан дар сафро тавассути ХГМ муайян карда шудааст.

Ин таҳқиқот барои муайян кардани таркиби кислотаҳои холани сафро дар бораи ҳосияти беморӣ дар ҳайвоноти дорои патологии гуногуни чигар ва системаи сафро маълумоти даҳлдор медиҳад [58, 59, 60].

Дар таҳқиқоти дигар бо роҳи хроматографияи газӣ миқдори кислотаҳои холани якума, дуюма ва инҷунин сеюмаро муайян намудаанд, ки дар сафрои беморони гирифтари холелитиаз дар марҳилаҳои гуногуни инкишофи он ҳосияти фарқкунанда нишон доданд [61, 62, 63].

Усули муайян кардани миқдори холестерин дар зардobi хуни одамони солим ва беморон бо усули хроматографияи гази муайян шудааст [64].

Вобастагии таркиби холестерин дар беморони гирифтори холелитиаз дар мархилаҳои гуногуни патогенез муайян карда шудааст.

Дар бораи омӯзиши сатҳи мубодилаи моддаҳои кислотаҳои холана ва холестерин дар зардоби хуни беморони сиррози чигар, ки ҳолати функционалии гепатотситҳоро дар норасои ҳуҷайравии чигар инъикос меқунад маълумот мавҷуд аст. Муайян карда шуд, ки ҳангоми сиррози чигар концентратсияи 3α , 7α , 12α тригидрокси кислотаи холан нисбат ба дигар кислотаҳои сафро кам мешавад [65, 66].

I.3. Фаъолнокии биологӣ ва татбиқи кислотаҳои холан ва баъзе ҳосилаҳои онҳо

Дар байни бахшҳои анъанавии химияи органикӣ, химияи пайвастаҳои стероидҳо бахши қалонтарин аст. Аҳамияти ин соҳа, маҳсусан кислотаҳои холан аз нуктаи назари соғ илмӣ ва амалӣ сол то сол меафзояд.

Кислотаҳои холан пайвастаҳое мебошанд, ки ҷузъи объектҳои биологӣ буда, дар равандҳои биохимиявӣ нақши муҳим доранд. Илова бар ин, кислотаҳои холан дар фармакологияи муосир ҳамчун як қисми доруҳо васеъ истифода мешаванд ва аксари стероидҳо ҳамчун маводи доругӣ истифода мешаванд.

Маълум аст, ки ҳангоми холелитиаз ва дигар патологияҳои чигар вайроншавии равандҳои мубодилаи холестерин мушоҳида мешавад ва ҳамзамон концентратсияи кислотаҳои холан тағиیر меёбад. Кислотаҳои холан аз холестерин дар чигар таҳти таъсири ферменти 7α - гидроксилаза синтез карда мешаванд [88].

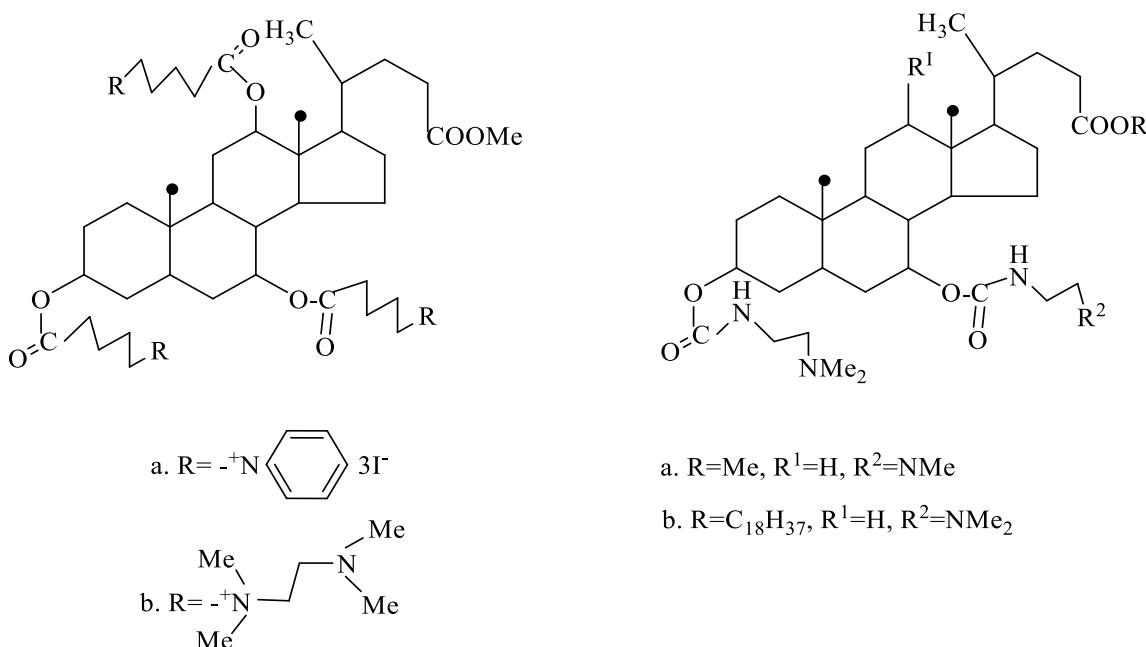
Аз адабиёт маълум аст, ки кислотаҳои холан ва баъзе аз аналогҳои онҳо дар баъзе ҳолатҳо метавонанд ҳамчун агенти муассир барои табобати холелитиаз ва дар як қатор дигар патологияҳои чигар хизмат кунанд [89].

Маълум аст, ки таъсири сафрои 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β кислотаи холан раванди хориҷ кардани холестеринро аз бадан тақвият медиҳад ва ҳамин тавр тамоюли сафроро ба ташаккули сангҳо коҳиш медиҳад [90]. Муаллифони дигар бар он назаранд, ки 3 α , 7 β -дигидрокси - 5 β кислотаи холан аксуламалҳои атоиммуниро бар зидди ҳӯҷайраҳои ҷигар ва роҳи сафро сабук мекунад ва бемориҳои атоиммуниро рафъ мекунад [91]. Экспрессия антигенҳои иқтидори холис: HLA-2-ро дар холаноготсидҳо коҳиш медиҳанд. Ташаккули Т-лимфоситҳои ситотоксикӣ, ки ба бофтаи ҷигар ҳассос шудаанд, онҳо "ҳамла"-и ҳӯҷайраҳои иммунии Lg (d, пеш аз ҳама, LgM) -и ҷигарро коҳиш дода, истеҳсоли ситокинҳои зидди илтиҳобиро кам мекунанд. Ба наздикӣ, гипохолестеринемия ва доруҳои талхарон пайдо шуданд, ки ба литогеннокӣ дар холелитиаз таъсир мерасонанд ва фаъолияти зиддимикробӣ нишон медиҳанд [92,93]. Коркарди усулҳои қобили қабули ҳосилкунии ҳосилаҳои стероидҳо, аз қабили кислотаҳои холан, инчунин кислотаҳои чарбҳосилкунандай олий дар асоси гурӯҳҳои -COOH, >C=O, гидроксил ва эфирҳои онҳо дар химия ва соҳаи фармако-биохимиявӣ самти нав мекушояд. Ин имкон медиҳад, ки барои терапияи ген, инчунин гематология доруҳои нав ба таври мақсаднок ба вучуд оварда шаванд. Як қатор таҳқиқотчиён реаксияҳои гидролизи гурӯҳи эпоксидро дар молекулаи глитсиции эфири 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β кислотаи холан омӯхтаанд. Муқаррар карда шудааст, ки ҳангоми коркард бо маҳлули 20%- карбонати натрий пайвастаи охирин дар ҳарорати 30—40°C ба эфири пропан-1,2-диолии 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β кислотаи холан мубаддал мешавад. Муаллифон дар асоси эфири 45%-и пропан-1,2-диолии кислотаи пеларгонӣ, 45%-и пропан-1,2-диолии кислотаи октанат ва 10%-и пропан-1,2-диолии эфири 3 α ,7 α -дигидрокси -5 β кислотаи холан доруи комплексӣ ҳосил намуданд, ки онро «Триоин» меноманд. [94,95,96,97,98,99]. Сипас, ин омехтаҳо барои омӯхтани қобилияти ҳал кардани сангҳои холестеринӣ истифода

шуданд. Маҳлули "Триоин" *in vivo* ва *in vitro* нисбат ба монооктаноини маълум фаъолияти беҳтари литолитикиро нишон медиҳад.

Дар як қатор корҳо ҳосилаҳои кислотаи $3\alpha,12\alpha$ -дигидрокси- 5β -холан ба даст оварда шудаанд, ки дар он қисмҳои қутбӣ бо N- (N,N,N - триметиламмониоэтил) карбамин, ϵ -аминокапрон ва ϵ -(N - пиридино) капрон ифода ёфта, ба 3α - ва 12α - гидроксилҳои кислотаи дезоксихолӣ бо пайвандҳои эфирӣ пайвастанд. Ба липосомаҳо доҳил кардани пайвастаҳои ба даст овардашуда имкон медиҳад, ки онҳо барои интиқоли маводи генетикӣ ба ҳуҷайраҳо истифода шаванд.

Нақшаш 15.



Масалан, амфи菲尔ҳои катионӣ дар асоси $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -тригидрокси- 5β -кислотаи холан барои трансфикатсияи ҳуҷайраҳои эукариотӣ истифода мешаванд, дар ҳоле ки мавҷудияти як гурӯҳи аминокислотаҳо ба стероидҳо воридшавии кислотаҳои нуклеинро ба ҳуҷайра осон мекунад [95, 96].

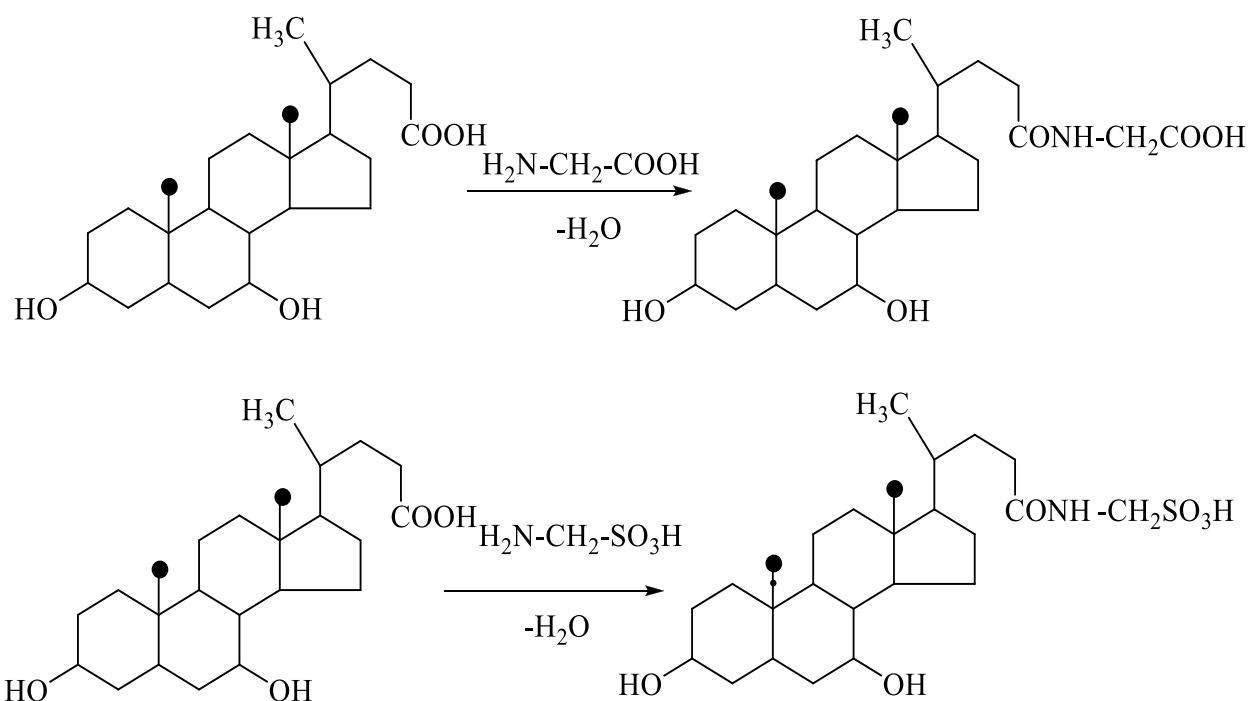
Муаллифони дигар тасдиқ мекунанд, ки сершавии сафро бо $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси- 5β кислотаи холан литогенини онро фавран коҳиш медиҳад. Маълум аст, ки терапияи $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси- 5β кислотаи холан, ба

раванди конюгатсияи дигар кислотаҳои холан мусоидат мекунад ва ҳамзамон концентратсияи онҳоро зиёд мекунад [97].

Дар чигар кислотаҳои холан пурра бо глитсин ё таурин пайваст шуда, глико- ва таурохолатҳоро ташкил дода, дар гардиши энтерогепатикӣ иштирок мекунанд. Бояд қайд кард, ки дар ин маврид раванди гардиши энтерогепатикии ҳамаи конюгантҳо авҷ мегирад [98].

Муайян карда шудааст, ки 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислотаи холан ҳангоми табобати дарозмуддат метавонад фаъолияти редуктазаи HMG-CoA -ро кохиш дихад, ки боиси кохиши синтези холестерин мегардад. Мутаассифона терапияи $3\alpha, 7\alpha$ -дигидрокси- 5β кислотаи холан ба ислоҳи назарраси триглитсеридҳо ва бемории ҷарбии ҷигар, ки аз фарбехӣ ва муқовимати инсулин ба вуҷуд омадааст, оварда намерасонад [99,100,101].

Нақшаш реақсияи 16.



Табобат бо кислотаи урсодезоксихолӣ ба ғайр аз кислотаи холан ва кислотаҳои дезоксихолан, синтези кислотаи эндогении хенодезоксихоланро низ кам мекунад [102].

Дурнамои умебахши ислоҳи "квартети липидҳо" бо пайдоиши синфи нави доруҳо - конюгантҳои кислотаҳои ҷарбҳосилкунанда ва талҳа сабаб мешавад. Яке аз аввалин конюгантҳо, ки барои зиёд кардани ҳалшавандагии холестерин дар сафро ва ҳалшавии сангҳои талҳа пешниҳод шудааст, кислотаҳои арахидиламидоҳолан буданд, ки молекулаҳои нав буда, аз кислотаҳои ҷарбҳосилкунандаи олӣ ва ҳолан ба даст омадаанд. Ин доруи нав сангҳои холестеринро дар давоми 2 моҳ комилан ҳал мекунад [103,104,105,106,107,108,109].

Маълумоти адабиётро оид ба синтез, таъриф ва фаъолияти биологӣ, инчунин соҳаҳои татбиқи ҳосилаҳои муҳимтарини кислотаҳои ҳолан ҷамъбаст намуда, гуфтан мумкин аст, ки мушкилоти дарёғти моддаҳои нави аз ҷиҳати биологӣ фаъол дар асоси кислотаҳои ҳолан яке аз масъалаҳо ва вазифаи муҳимтарин дар назди олимоне, ки дар ин соҳа таҳқиқот мебаранд, боқӣ мемонад.

I.4. Эфирҳои мураккаби глитсерин ва фаъолнокии биологии онҳо

Эфирҳои глитсерин бо кислотаҳои карбонӣ мавриди таваҷҷӯҳи зиёди назариявӣ ва амалӣ қарор доранд. Чунин пайвастаҳо дар ашёҳои табиӣ хеле маъмуланда ва асоси равғанҳо ва ҷарбҳо ё умуман липидҳоро ташкил медиҳанд. Липидҳо дар якҷоягӣ бо сафедаҳо ва карбогидратҳо қисми асосии моддаҳои органикии ҳуҷайраи зиндаро ташкил медиҳанд. Онҳо дар организмҳои пайдоишашон гуногун мавҷуданд: растаниӣ, ҳайвонот ва бактериявӣ. Липидҳо дар концентратсияи баланд (фосфолипидҳо) дар мағзи сар ва ҳароммағз, хун, ҷигар, дил, гурда ва ғ. мавҷуд буда, миқдори онҳо махсусан дар системаи асад зиёд аст (20-25%). Липидҳо қисми ҳама унсурҳои соҳтии ҳуҷайра, махсусан мембранаҳои ҳуҷайра ва мембранаҳои заррачаҳои зерхӯҷайра мебошанд. Онҳо дар шакли липопротеинҳо на камтар аз 30% массаи умумии ҳушки мембрранаро ташкил медиҳанд. Чунин равандҳои муҳими биохимиявӣ, ба монанди интиқоли импулсҳои асад, интиқоли фаъол

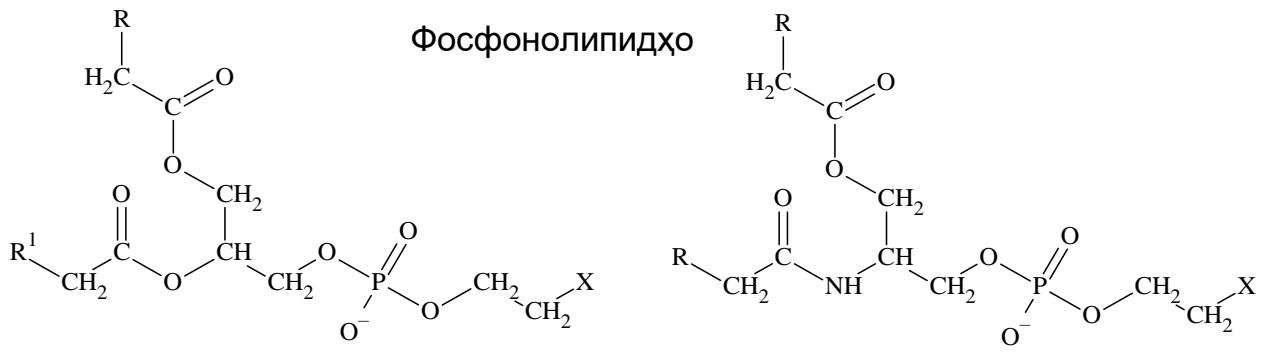
тавассути мембранаҳо, интиқоли равғанҳо дар плазмаи хун, синтези сафедаҳо ва ҳатто реаксияҳои оксидшавиии фосфорилониш бо занчири интиқоли электронҳо алоқаманданд.

Гуногуни вазифаҳои липидҳо дар ҳаёти ҳуҷайра нақши муҳими онҳоро дар равандҳои энергетикӣ, реаксияҳои муҳофизатии организм, дар камолот ва пиршавии он, дар инкишофи ҳолатҳои гуногуни патологӣ ва ғайра муайян меқунад [110].

Ба ғайр аз равғанҳо ва ҷарбҳо ба синфи липидҳо инчунин пайвастаҳое дохил мешаванд, ки скелети карбонии глитсерин ва боқимондаҳои молекулаҳои кислотаи фосфат (фосфолипидҳо), аминокислотаҳо ва карбогидратҳо (гликолипидҳо) ё кислотаи сулфат (сулфолипид) доранд. Липидҳо аз ҳуҷайраҳои ҳайвонот ва растаниҳо гирифта мешаванд. Ҳосияти хоси онҳо дар об суст ҳалшавандагӣ, аммо дар ҳалкунандаҳои органикӣ ҳуб ҳалшавандагӣ: бензол, хлороформ, атсетон, тетрахлориди карбон, эфири нафтӣ мебошад [111].

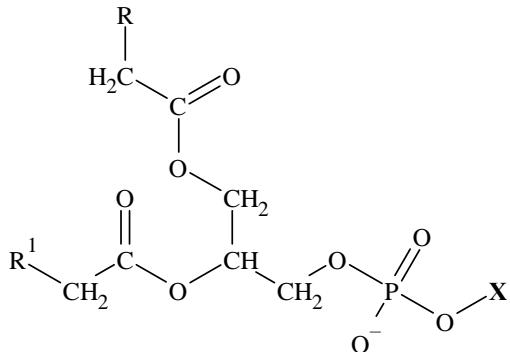
Липидҳо ба оддӣ ва мураккаб тақсим мешаванд. Ба липидҳои оддӣ равғанҳо ва равғанҳо дохил мешаванд.

Липидҳои мураккаб ба ҷуз боқимондаҳои кислотаҳои карбонӣ ва глитсерин, дорои боқимондаи кислотаҳои фосфорӣ ва фосфонӣ ё ҳосилаҳои гуногуни онҳо, инчунин боқимондаҳои амидҳои турш мебошанд ва онҳо як синфи фосфолипидҳоро ташкил медиҳанд, ки пайвастаҳои зеринро дар бар мегиранд:

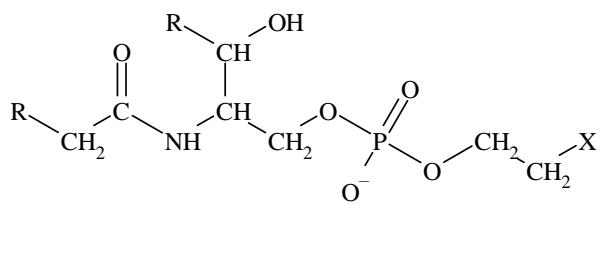


дар ин чо: $\text{X} = -\overset{+}{\text{NH}_3}$, $- \overset{+}{\text{NH}_2\text{CH}_3}$, $- \overset{+}{\text{NH}(\text{CH}_3)_2}$, $- \overset{+}{\text{N}(\text{CH}_3)_3}$

Фосфоглисеридҳо



Фосфинголипидҳо



Вобаста аз хосияти ҷойнишини X , ин липидҳо ба гурӯҳҳои зерин тақсим мешаванд:

дар ин чо: $\text{X} = -\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$ (фосфатидилхоланҳо)

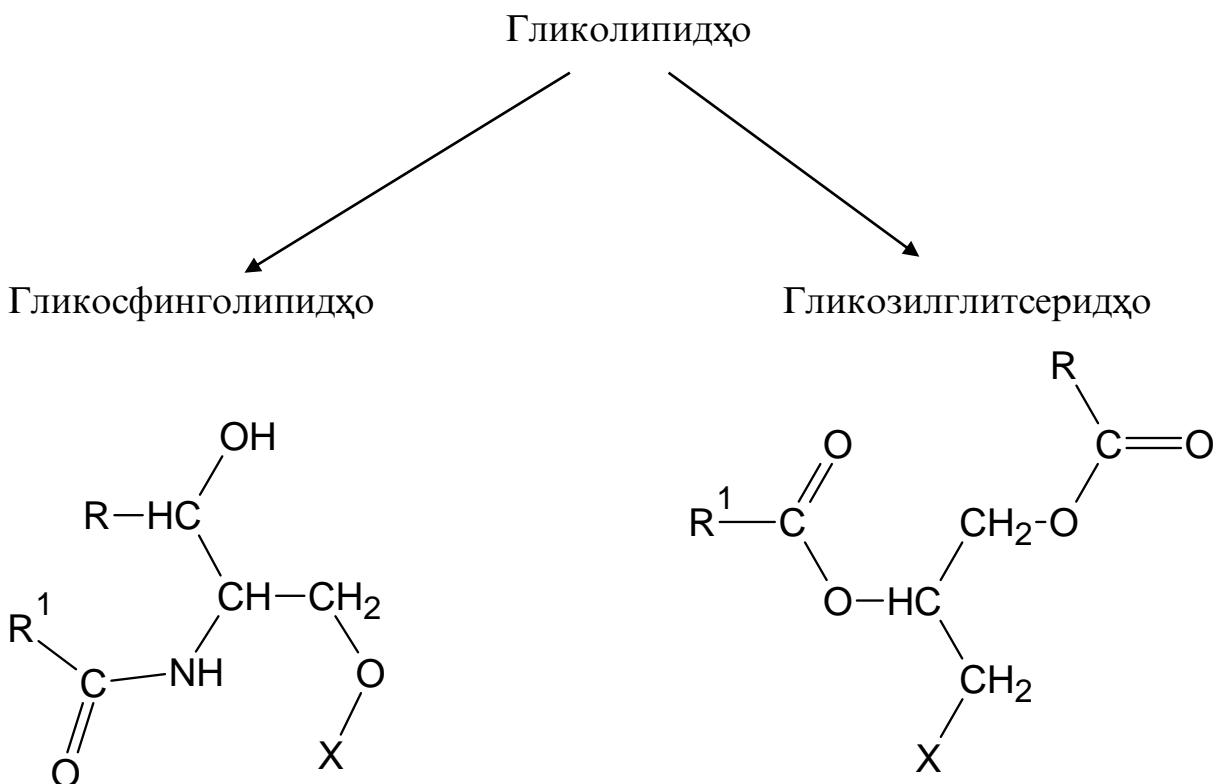
$\text{X} = -\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{+}{\text{N}}\text{H}_3$ (фосфатидилэтаноламинҳо)

$\text{X} = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ (фосфатидилсеринҳо)

$\text{X} = -\text{H}$ (кислотаҳои фосфатидӣ)

$\text{X} = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ (фосфатидилглисериҳо)

$\text{X} =$ инозитил (фосфатидилинозитҳо)



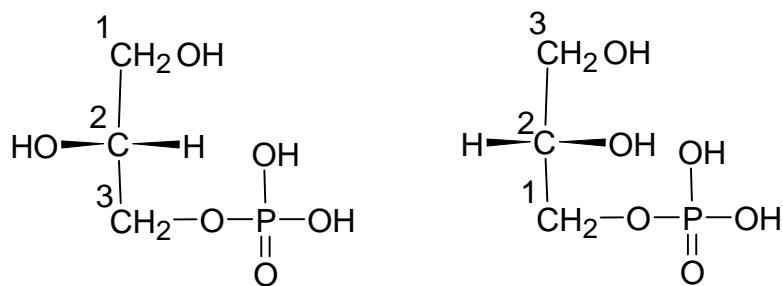
X - боқимондаи моносахаридҳо (сереброзидҳо)

X - занчири олигосахаридҳо, ки боқимондаҳои кислотаи сиалиро доранд (ганглиозидҳо)

X - боқимондаи моно- ё олигосахаридҳо

Хосиятҳои физикӣ ва химиявии липидҳо аз мавҷудияти ҳарду гурӯҳҳои қутбӣ (-NH₂, -OH, -COOH, ва т.) ва занчирҳои карбогидрогении ғайриқутбӣ дар молекулаҳои онҳо вобаста аст [101].

Барои номи липидҳое, ки боқимондаи глитсерин доранд, SN - номенклатура (*stereospecific numbering*) истифода мешавад, ки мувофиқи он агар гидроксили дуюма дар проексияи Фишер дар тарафи чап ҷойгир бошад, атомҳои карбон дар молекулаҳои ҳосилаҳои он аз боло ба поён рақамгузорӣ карда мешаванд. Агар ин гурӯҳ дар тарафи рости проексия ҷойгир бошад, тартиби рақамгузорӣ баръакс мешавад:



Ин ду кислота антиподҳои оптикӣ мебошанд. Ҳама фосфоглитсеридҳои табиӣ ба силсилаи стереоспецификии L тааллук доранд.

Липидҳо яке аз се маводи физоии муҳимтарин мебошанд. Липидҳо дар кори мембранаҳои ҳучайра нақши муҳим доранд. Онҳо як қабати бимолекулиро ташкил медиҳанд, ки ғафсиаш тақрибан 50 \AA буда, дар он зерзарраҳои сафеда ва оби соҳтӣ ба ҳам мепайванданд. Ин қабат мубодилаи моддаҳоро дар ҳучайраҳо танзим намуда, гузариши мембранаҳо барои ионҳо, ғайриэлектролитҳо ва обро муайян мекунад.

Липидҳо аз бофтаҳо тавассути экстраксия бо ҳалкунандаҳои органикӣ ҷудо карда мешаванд.

Чарбҳои нейтралӣ (яке аз зергурӯҳҳои липидҳо) манбаи бойи энергия мебошанд: ҳангоми оксидшавӣ аз 1 г ҷарб 9,3 ккал гармӣ ҷудо мешавад ва ин микдор қарбогидратҳо ҳамагӣ 4,2 ккал энергия медиҳанд. Чарбҳо қисми протоплазмаи ҳучайраҳо мебошанд ва инчунин организмо аз хунуқӣ муҳофизат мекунанд. Онҳо витаминҳои дар равған ҳалшавандаро ҳал мекунанд. Равғанҳо, ки узвҳои дохилиро иҳота мекунанд, онҳоро аз ларзишҳои шадид (сотрясения) муҳофизат мекунанд.

Баъзе ҷарбҳо, аз қабили ҷарбуи ғов, равғани моҳӣ дорои витаминҳои дар равған ҳалшаванда буда, манбаи витаминҳои A, D, E, K ва ғайра мебошанд. Липидҳо ба монанди равғанҳо бо ғизо ба организми

инсон ва ҳайвонот ворид мешаванд. Масалан, миқдори фосфатидҳо дар зардии тухми мурғ 9%, дар гӯшти гов 2,6-3,0%, моҳӣ 0,1-1,2%, сметана 0,33-0,4%, қаймоқ 0,3%, равған 0,16%, нахӯди хушк 4,15%, марҷумак 0,45 %. Миқдори муайяни фосфатидҳо ба таркиби хуриш, сабзӣ, карам, биринҷ, орд, шир (0,025—0,48%) дохил мешаванд.

Фосфатидҳо оксидшавии чарбро фаъол меқунанд, дар равандҳои оксидшавӣ иштирок меқунанд ва дар инкишофи ҷанин нақши муҳим доранд. Фосфатидҳо қисми узвҳои репродуктивӣ мебошанд; онҳо ба миқдори зиёд дар тухмдонҳо ва ҷисми зард мавҷуданд.

Фосфатидҳо маҳсусан дар охири нимаи аввали ҳомиладорӣ зиёд шуда, дар нимаи дуюми ҳомиладорӣ тадриҷан кам мешаванд. Фосфатидҳо инчунин дар майна, ҷигар, мушакҳо ва дигар узвҳо мавҷуданд. Ҳодисаи иммунитет, равандҳои афзоиш ва дигар дигаргуниҳо дар организм бо иштироки фосфатидҳо шарҳ дода мешаванд.

Дар организм липидҳо ҳазм, ҷаббиш, оксидшавӣ ва дигар равандҳоро мегузаранд. Ҷарбҳо қувваи кашиши сатҳии баланд доранд, ки ба муттаҳидшавии онҳо ба массаи умумӣ мусоидат меқунад. Ферментҳои липаза ба чунин масса амиқ ворид шуда наметавонанд ва аз ин рӯ, шарти зарурии тақсимоти гидролитикии ҷарбҳо эмулсияшавии онҳо мебошад. Дар ҳолати эмулсия сатҳи равғанҳо хеле зиёд мешавад, ки ин фаъолияти липазаҳоро хеле осон меқунад ва метезонад. Дар рӯдаҳои борик эмулсияшавии ҷарбҳо ба амал меояд.

Дар ковокии даҳон ҷарбҳо ба ягон тағйироти химиявӣ дучор намешаванд, зоро дар даҳон ферментҳо вуҷуд надоранд, ки ба ҷарбҳо таъсир расонанд. Дар даҳон танҳо пораҳои механикии ҷарбҳо ба амал меоянд, ки баъд аз он онҳо дар шакли қӯфта ба меъда дохил мешаванд.

Дар шарбати меъда миқдори ками липаза мавҷуд аст, ки дар муҳити кислота фаъол аст ва танҳо ба ҷарбҳои қаблан эмулсияшуда, ба

монанди чарбҳои ширӣ, амал меқунад. Дар натиҷаи тақсимшавӣ глитсерин ва кислотаҳои чарбӣ ба вуҷуд меоянд. Ин раванд дар азхудкуни чарбҳои шир аз ҷониби навзодон нақши маҳсусан муҳим дорад. Қисми асосии чарби бо ғизо истеъмолшуда аз меъда ба рӯдаҳои хурд дар шакли эмулсияшуда меояд.

Дар рӯдаҳои хурд сафро ва ферментҳои моеъи ғадуди зери меъда ва рӯдаҳо ба чарбҳо таъсир мерасонанд.

Талха ва гази карбонат, ки дар вақти таъсири мутақобилаи - кислотаи гидрохлорид бо карбонати натрий ҷудо мешаванд, чарбро ба ҳолати эмулсия табдил медиҳанд.

Дар таркиби сафро кислотаҳои талха мавҷуданд, ки соҳти онҳо ба холестириин наздик аст. Охирин барои синтези кислотаҳои холан, ки комплексҳои мураккабро бо аминокислотаҳо ташкил медиҳанд ва қашиши сатҳии чарбро коҳиш медиҳанд, истифода мешавад. Ин ба ташаккули эмулсияҳои устувор мусоидат меқунад.

Кислотаҳои сафро липазаро фаъол мегардонанд ва ҳамзамон - таҷзияи гидролитикии чарбҳо суръат мегирад. Глитсерин ҳамчун пайвастае, ки дар об хеле ҳалшаванд аст, аз луобпардаи рӯда бетағири ҷаббида мешавад. Маҳсулоти дигари таҷзияи чарбҳо (стеарин, палмитат, олеин ва дигар кислотаҳои карбоксилӣ) дар об ҳал намешаванд ва аз ин рӯ, ҳангоми пайвастан бо кислотаҳои сафро - комплексҳои дар об ҳалшаванд - кислотаҳои холеинро ба вуҷуд меоранд, ки баъд аз луобпардаи рӯда ба осонӣ ҷаббида мешаванд. Комплексҳои ҷаббида дар доҳили ҳӯҷайраҳои эпителиалии рӯда боз ба сафро ва кислотаҳои чарбӣ таҷзия мешаванд. Кислотаҳои сафро ба гардиши хуни капиллярҳои системаи рагҳо ворид шуда, бо ҷараёни хун ба ҷигар интиқол дода мешаванд ва аз он ҷо онҳо боз ба таркиби сафро мегузаранд. Аз сабаби гардиши доимии кислотаҳои сафро имкон пайдо мешавад, ки миқдори зиёди кислотаҳои чарбӣ бо иштироки миқдори

ками кислотаҳои сафро ҷаббида шаванд.

Дар ҳуҷайраҳои эпителиалии рӯда аз глитсерин ва кислотаҳои ҷарбӣ ҷарбҳои барои организм зарурӣ дубора синтез карда мешаванд. Муайян карда шудааст, ки танҳо 30% равған бевосита ба ҳуни капиллярҳои рагҳо дохил мешавад ва бокимондааш ба фазои лимфавӣ дохил мешавад. Аз он ҷо он тавассути рагҳои ширӣ ба воситай канали сина ба ҳун ворид мешавад.

Ба ҳамин монанд, зери таъсири фермент глитсерофосфатаза гидролизи фосфолипидҳо ба амал меояд, ки дар он пайванди эфириӣ, ки аз кислотаи фосфат ва спирт ба вучуд омадааст, қанда мешавад. Дигар фосфолипидҳо низ зери таъсири ферментҳои мувоғиқ ба спирт, кислотаи фосфорӣ ва пайвастаҳои аминокислотаҳо тақсим мешаванд. Дар баъзе ҳолатҳо, охирин метавонад бо кислотаи фосфорӣ алоқаманд бошад.

Дар ҳуҷайраҳои эпителиии рӯда фосфолипидҳо инчунин аз глитсерин, кислотаҳои ҷарбӣ ва асосҳои нитрогенӣ (ҳолин, коламин ва ғайра) синтез карда мешаванд. Охиринҳо аз маҳсулоти таҷзияи сафедаҳо - аминокислотаҳо ба вучуд меоянд.

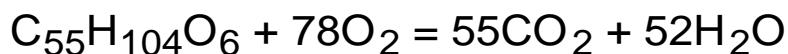
Массаи асосии равғанҳо аз ҳун ба бофтаи ҷарб дохил мешавад, ки дар он ҷо захира карда мешавад. Ҷарбҳо ҳатто дар сурати гуруsnагии ҳайвонот вучуд доранд. Аз бофтаи ҷарб ҷарбҳо ба узвҳо ва бофтаҳои гуногун дастрас мешаванд. Барои ҳар як намуди ҳайвонот, ҷарби бофтаи ҷарбӣ соҳти мушахҳас дорад. Таркиби ҷарби захиравӣ аз таркиби ҷарби парҳезӣ вобаста аст. Агар дар таркиби равғанҳои хӯрок баробари равғани чорвои додашуда кислотаҳои ҷарбӣ мавҷуд бошанд, таркиби бофтаи ҷарбӣ тағиیر намеёбад. Агар дар равғанҳои хӯрок миқдори зиёди кислотаҳои ҷарб мавҷуд бошанд, ки дар бофтаи равғани чорво мавҷуд нестанд, таркиби бофтаи ҷарб тағиир меёбад. Муқаррар карда шудааст, ки ҷарби захиравӣ доимо нав карда мешавад, вале таркиби он зери таъсири равғани хӯрок тағиир намеёбад. Агар зарур бошад, ҷарби

захиравй метавонад ба плазмаи хун гузарад. Аз хун он ба бофтаҳо ва узвҳо ворид мешавад, ки дар он ҳамчун манбаи энергия истифода мешавад.

Миқдори чарбҳо ва липидҳо дар плазмаи хун аз таркиби ғизо ва вакти гирифтани хун вобаста аст. Ҳангоми ҳазмшавӣ миқдори чарбҳо дар хун хеле зиёд мешаванд (то 1%) ва дар шароити муқаррарӣ тақрибан 0,5% -ро ташкил медиҳад.

Чарби захиравй тавассути ҷараёни хун ба ҳӯҷайраҳои организм интиқол дода мешавад, ки дар он зери таъсири ферментҳо ба ҷузъҳои таркибии он тақсим мешавад. Пас аз охирин, ҷарбу, ки барои ин ҳӯҷайра ҳос аст, синтез карда мешавад. Илова бар ин, оксидшавии ҷарб дар ҳӯҷайраҳо мувофиқи муодилаи зерин рӯх медиҳад:

Нақшаи реаксияи 19.

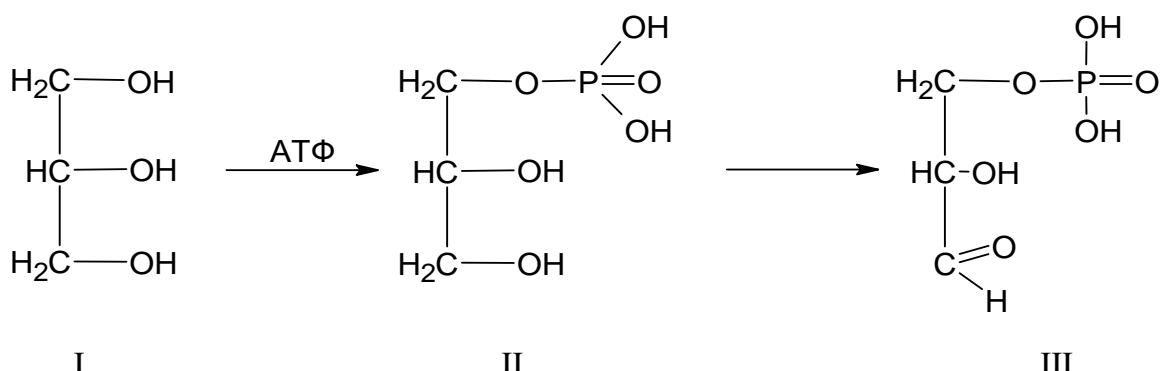


олеодипалмитин

Оксидшавии липидҳо дар бофтаҳо аз гидролиз зери таъсири липазаҳои бофта бо ҳосил шудани глитсерин ва кислотаҳои ҷарбии олий оғоз меёбад.

Глитсерин бо иловаи боқимондаи кислотаи фосфорӣ ба фосфоглитсерин табдил меёбад. Манбаи кислотаи фосфорӣ аденоzinтрифосфат (АТР) мебошад:

Нақшаи реаксияи 20.

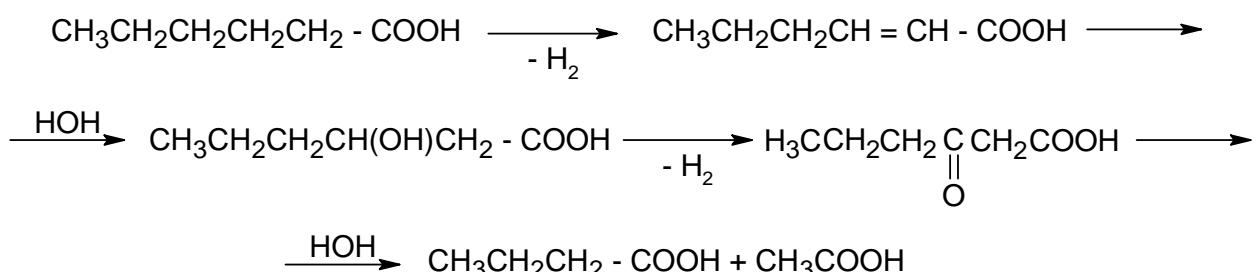


Бо дегидрогенизатсия маҳсулоти охирин то алдегиди мувофиқ (III) оксид мешавад.

Оксидшавии минбаъдаи фосфоглитсералдегид ба оксиidi карбон (IV) ва об оварда мерасонад. Ҳангоми оксидшавии кислотаҳои чарбӣ, атоми дуюми карбон нисбат ба гурӯҳи карбоксил таъсир мерасонад (β -оксидшавӣ).

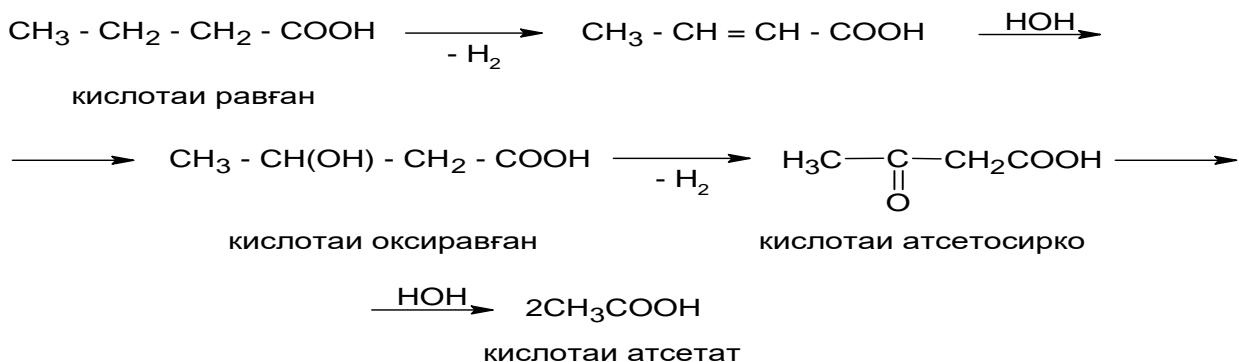
Деградатсияи оксидшавии кислотаҳои чарб низ тадриҷан бо ҳосил шудани маҳсулоти мобайни кислотаҳои серравгани серғизо, кислотаҳои гидрокси, кетокислотаҳо ва кислотаҳои оддии карбонӣ сурат мегирад. Масалан, табдили кислотаи капроинро ба таври зерин ифода кардан мумкин аст:

Нақшаи реаксияи 21.



Кислотаи равғаний маҳсули мобайни оксидшавии бисёр кислотаҳои карбоксилӣ мебошад, ки қисми таркибии чарб мебошанд. Ин кислота дар бофтаҳо ҷамъ намешавад, зоро он мувофиқи нақшай баъдан ба ду молекулаи кислотаи сирко тақсим мешавад:

Нақшаи реаксияи 22.

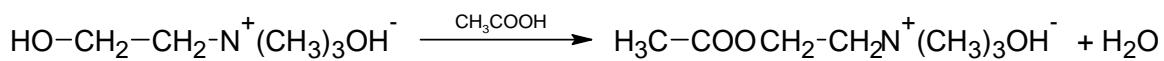


Ҳангоми оксидшавии кислотаҳои равғаний дорои шумораи тоқи - атомҳои карбон дар баробари кислотаи атсетосирко кислотаи пироангур ҳосил мешавад.

Дар натиҷаи β -оксидшавӣ кислотаи равғаний дар охири ҷараён бо пайдоиши ҳосилаи атсетилии коэнзим А («кислотаи сиркои фаъол») таҷзия мешавад. Охирин тавассути гардиши кислотаҳои трикарбонӣ ба CO_2 ва об оксид мешавад. Кислотаҳои ҷарбии носер бо илова кардани гидроген дар банди дучанда аввал ба сер табдил меёбанд ва баъд оксидшавии онҳо идома меёбад.

Фосфолипидҳо истифодаи ҷарбҳоро дар организм фаъол мекунанд. Дар сурати набудани фосфатидҳо, равандҳои табдили биохимиявии ҷарбҳо дар ҷигар суст шуда, миқдори онҳо дар ин узв метавонад ба ҷои 5% дар меъёр ба 50% расад. Ҳангоми таҷзияи гидролитикии фосфолипидҳо глитсерин, кислотаҳои равғаний, кислотаи фосфорӣ, асосҳои нитрогенӣ ба вучуд меоянд. Ду маҳсулоти аввал метавонанд ба CO_2 ва об оксид шаванд ё дар синтези ҷарбҳо иштирок кунанд. Яке аз намояндагони асосҳои нитрогенӣ – холин маҳсули таҷзияи летситинҳо буда, дар синтези як қатор пайвастаҳои барои организм муҳим (метионин, креатин ва ғ.) иштирок мекунад. Атсилонии холин бо кислотаи сирко дар организм боиси пайдоиши атсетилхолин мегардад, ки дар интиқоли ҳаяҷонҳои асад аҳамияти қалон дорад :

Нақшаи реаксияи 23.



Вайрон шудани мубодилаи ҷарб ва липидҳо ҳангоми бемориҳои ҷигар, ки ба ҳосилшавии сафро, баста шудани рӯдаи сафро ва илтиҳоби

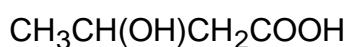
чигар вобастаанд, ба мушоҳида мерасад. Дар ин ҳолат дар раванди гидролиз ва табдили минбаъдаи липидҳо тағиирот ба амал меояд.

Ҳангоми истеъмоли нокифояи чарбҳо бо маҳсулоти хӯрокворӣ, авитаминоз дар одамон ва ҳайвонот пайдо мешавад, зоро чарбҳо ва равғанҳо витаминҳои А, D, Е ва ғайра доранд.

Дар асоси нарасидани кислотаҳои носер (линолӣ, линоленӣ ва ғайра), ки боқимондаҳояшон дар равған мавҷуд аст, бемориҳои гуногуни пӯст ба амал меоянд. Тавре ки маълум аст, ин кислотаҳо дар организми инсон синтез карда намешаванд.

Норасоии холин дар организм боиси таназзули чарбии чигар мегардад, ки дар он миқдори зиёди чарб ҷамъ мешавад. Падидаҳои атсетонурия ё кетонурия инчунин ба ихтиоли мубодилаи чарбҳо даҳл доранд. Дар баробари ин, дар таркиби пешоб пайвастаҳои дорои гурӯҳи карбонил пайдо мешаванд. Ба инҳо кислотаи β -оксиравғаний, кислотаи атсетосирко ва атсетон дохил мешаванд.

Нақшаи 24.



кислотаи β -оксиравғаний;



кислотаи атсетосирко;



атсетон.

Дар организм ҷамъ шудани миқдори зиёди ин пайвастаҳо боиси тағиир ёфтани мувозинати кислотагиу асосӣ ба самти кислотагӣ гардида, боиси захролудшавии системаи асад мегардад. Дар ин ҳолат, атсетон қисман тавассути шуш якҷоя бо газҳои нафаскашӣ хориҷ карда мешавад.

Кислотаҳои атсетосирко ва β -оксиравғаний дар раванди оксидшавии кислотаи чарб моддаҳои мобайнӣ мебошанд, ки дар чигар ҳосил мешаванд. Ин оксолайвастаҳо ба миқдори зарурӣ аз чигар ба хун ва байд ба бофтаҳо дохил мешаванд ва то дуоксиди карбон ва об оксид мешаванд. Вайрон шудани раванди оксидшавӣ ва захиравшии

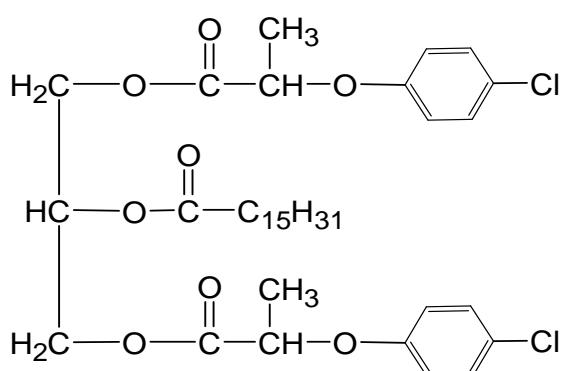
оксолайвастаҳо бо таҷзияи барзиёди ҷарб, вайроншавии мубодилаи карбогидрат, гуруснагӣ ва дигар ҳолатҳои патологии организм алоқаманд аст.

Як падидаи шабеҳи ихтилини мубодилаи холестириин боиси таҳшиншавии он дар деворҳои рагҳои хун ва ғафшавии онҳо мегардад, ки сабабори - атеросклероз (аз калимаҳои юнонӣ *ather* - ҳамира ва *scleros* - зич) мегардад. Дар ин беморӣ лавҳаҳои фишурдашуда дар деворҳои рагҳои аорта, майна, дил ва дигар узвҳо, инчунин пойҳо ва дастон пайдо мешаванд. Ин ба фалаҷ, инфарктни миокард ва дигар бемориҳо оварда мерасонад [112] [133] [114].

Дар корҳои [103-104] синтез, хосиятҳо ва соҳаҳои истифодаи амалии равғанҳо ва ҷарбҳои гуногун ва истифодаи ҷарбҳо дар истеҳсоли маҳсулоти дорусозӣ тавсиф шудааст. Аз ҷумла, системаҳои интиқоли моддаҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъол бо истифода аз липосомаҳо ва микросфераҳои липидӣ таҳия карда шудаанд. Нишон дода шудааст, ки системаҳои липосомӣ захролудшавии моддаҳои фаъоли биологиро коҳиш дода, концентратсияи моддаҳои фаъоли биологиро дар узвҳо зиёд меқунанд.

1,3-диэфирҳои глитсерин, ки боқимондаҳои пайвастаҳои гуногуни изосиклӣ, гетеросиклӣ ва полиароматии алкиливазшаванда, инчунин β -оксиравганий доранд, ҳамчун дору барои табобати бемориҳо дилу рагҳо пешниҳод карда шудаанд [115].

Триэфире, ки дорои боқимондаҳои кислотаҳои палмитинат ва парахлорфенокси-2-метилпропионат мебошад, чунин формула дорад:



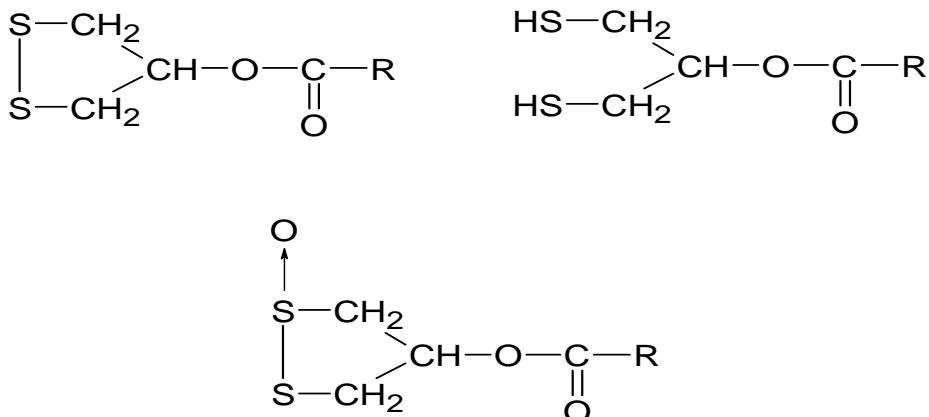
Нақшаи 25.

Он ҳамчун дору барои паст кардани сатҳи холестерин дар хуни ҳайвонот тавсия дода мешавад [116].

Сиалосилглитсеридҳо, ки аз боқимондаҳои кислотаҳои миристинат ва сиали ҳосил мешаванд, ҳамчун дору барои табобати бемориҳои системаи асад пешниҳод карда шудаанд [117].

Барои муолиҷаи бемории акне, доруҳои молиданӣ дар асоси атсилҳосилаҳои 1,3 - димеркапто -2 -пронанол, ки соҳти зерин доранд, таҳия карда шудаанд :

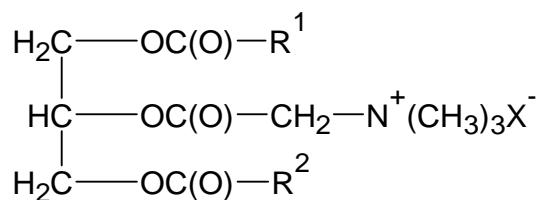
Нақшаш 26.



Ин доруҳо таъсири ба гормон монанд надоранд [118].

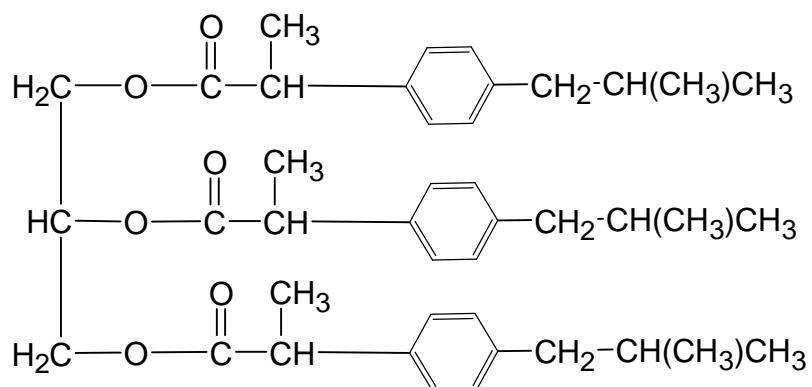
Дар асоси триглитсерид (изостеарин) композитсияҳои ҷарби моеъ таҳия карда шудаанд, ки ҳангоми ба пӯст молидан, дараҷаи баланди азхудшавӣ нишон медиҳанд [119].

Бо истифода аз глитсерин, кислотаҳои карбонии олий ва бетаин пайвастаҳо, ки ба сифати кондитсионерҳои матоъ истифода мешаванд, синтез карда шудаанд ва соҳти зерин доранд [120].

Нақшаи 27.

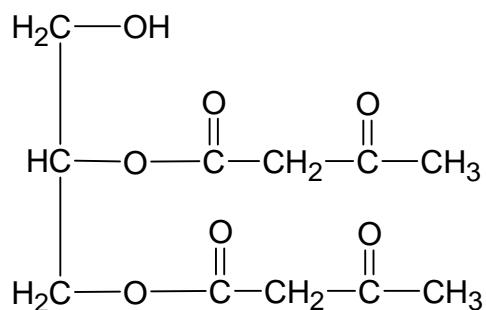
Триглітсерид, ки аз боқимондаҳои кислотаи п-изобутилфенилметилатсетат иборат аст, барои табобати ревмато- ва остеоартрит тавсия дода мешавад [121].

Пайваста дорои соҳти зерин аст.

Нақшаи 28.

Аз кислотаҳои никотинӣ ва 5-фтороникотинӣ як қатор эфирҳои глитсерин бо фаъолияти гиполіпемикӣ ба даст оварда шудаанд [122].

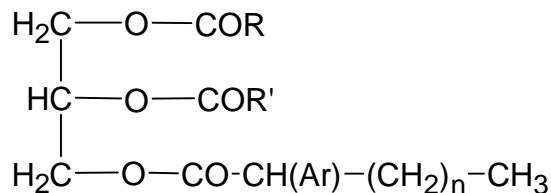
Эфирҳои глитсерин ё полиглітсерин бо кислотаҳои чарбӣ (C_{12} - C_{40}) дар маводи косметикий истифода мешаванд, ки ба пӯст таъсири шифобаҳш доранд, пайдоиши ожан пешгирий мекунанд ва боиси озурдашавии пӯст намегардад [123].

Нақшаи 29.

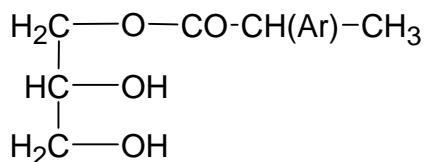
Бисатсетоатсетатҳои глитсерини дар об ҳалшаванда, ки барои нигоҳ доштани вазни организм ҳангоми вобастагии инсулин синтез шудаанд [124].

Воситаҳои безарарагардонии маҳсулоти хўрокворӣ, асосан гӯшти парранда дорои моноефирҳои глитсерин бо кислотаҳои каприлат мебошанд [125].

Синтези триэфирҳо дар асоси кислотаҳои арилалканӣ бо 1,2-диглитсеридҳо тавсиф карда шудааст. Муайян карда шуд, ки чунин пайвастаҳо дорои фаъолияти бедардсозанда ва зидди илтиҳобӣ мебошанд [126].

Нақшаи 30.

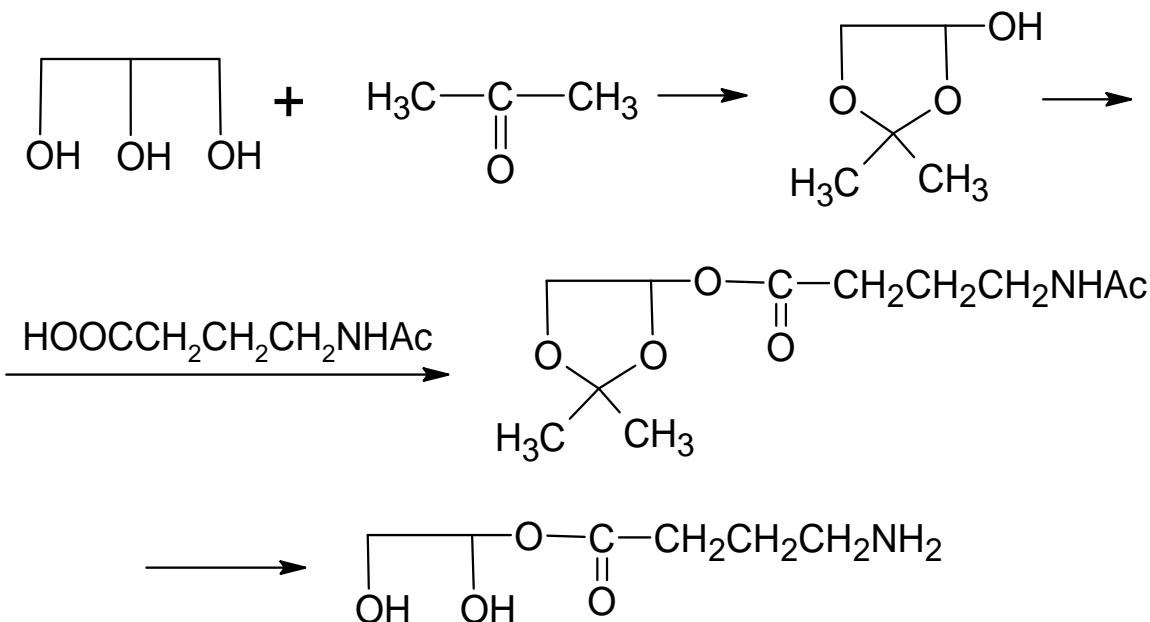
Хосиятҳои шабехро моноглитсеридҳои кислотаи арилпропионӣ низ нишон медиҳанд [127].

Нақшаи 31.

Триглітсериди аз экстракти поя ва баргҳои *Ocimum sanctum* чудошуда – 1,3 -дилиноленоил-2-пальмитин дорон фаъолияти биологӣ мебошад.

Кислотаи γ - аминоравғаний дар раванди кори майна нақши муҳим мебозад. Аммо ин кислота мустақилона аз мембранаҳо гузашта наметавонад. Аз ин рӯ, барои беҳтар гузаштани ин кислота ҳосилаи он бо глитсерин истифода мешавад. Дар ин ҳолат, аввал ду гурӯҳи гидроксилӣ бо истифода аз атсетон муҳофизат карда мешаванд ва сипас ба гурӯҳи боқимондаи гидроксил як аминокислота иваз карда мешавад. Пас аз хориҷ кардани гурӯҳи муҳофизаткунанда ҳосилаи аминокислотаи глитсерин ба даст меояд, ки қодир аст аз монеаи мембрана убур кунад[127].

Нақши реаксияи 32.



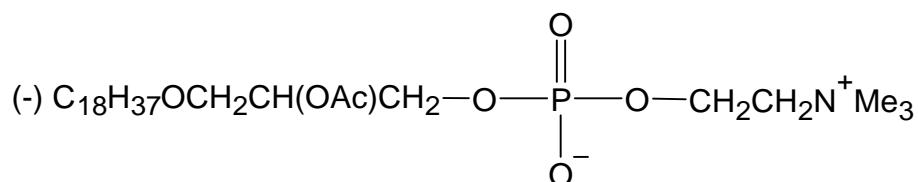
Глитсеридҳо бо боқимондаҳои кислотаи антраксилӣ фаъолияти зидди илтиҳобӣ доранд [128].

Фосфолипидҳо инчунин ҳосилаҳои глитсерин буда, фаъолияти

намоёни биологӣ доранд. Баъзеи онҳоро ҳамчун агент барои табобати bemoriҳое, ки az омили фаъолқунандаи тромбоситҳо ба вуҷуд омадаанд, истифода бурдан мумкин аст [129, 130].

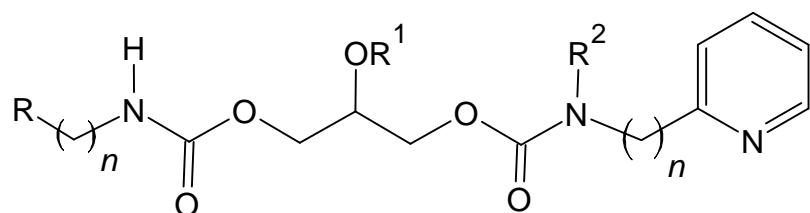
Бо истифода аз ҳосилаҳои эпоксидии глитсерин як қатор пайвастаҳои az ҷиҳати оптиқӣ фаъол ба даст оварда шуданд, ки чунин мебошанд: [131]

Нақшаи 33.

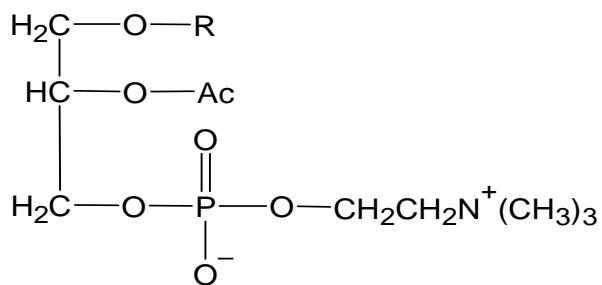


Моддаи соҳти зерин патентнок карда шудаанд [132]:

Нақшаи 34.



Барои паст кардани таъсири омили фаъолқунандаи тромбоситҳо, ки лейкоситҳо ё дигар ҳуҷайраҳо дар натиҷаи ангезиши иммунологӣ ё дигар омилҳо дар организм ҳосил мешаванд ва боиси пайдоиши аксуламалҳои аллергӣ ва илтиҳобӣ мегарданд. Доруҳое пешниҳод карда шудаанд, ки микдори ҳисобшудаи дигидроксиалкилглитсеринҳои фаъол доранд [133].



Синтези пурраи стереоселективии (2R , $2'\text{S}$, 3R) -1-O-(2'-метоксигексадесенил) глитсерин ва (2R , $2'$ S) -1-(2'-метоксигексадесил) глитсерин, пайвастаҳои эҳтимолии зидди илтиҳоб гузаронида шуд. Ин пайвастаҳо фаъолиятҳои зиддигактериалий, зиддихолестермикӣ, зиддимикробӣ ва зиддитумориро нишон медиҳанд [134].

Ҳосилаҳои зерини глитсерин $\text{ROCH}(\text{R}^1)\text{C}(\text{R}^2)(\text{OR}^3)\text{CH}(\text{R}^4)\text{OP(O-)}\text{OXR}^5$, ки дар он R , R^1 , R^2 , $\text{R}^4 = \text{H}$ – ё алкил; $\text{R}^3 =$ алканоил; - радикали гетеросиклӣ, ки дорои атоми чоруми нитроген, X алкилей ё алкенилен аст, фаъолияти гипотензивӣ дорад [135].

Эфирҳои глитсерин, ки гурӯҳи карбамоил доранд, инчунин фаъолияти намоёни биологӣ нишон медиҳанд. Масалан, 2-О-метил-3-О-(2-пиридилеметилкарбамоил)-1-O-(3,4,5-триметоксифенилкарбамол) глитсерин барои табобати бемориҳое, ки бо фаъолшавии тромбоситҳо (илтиҳоб, астма, захми меъда, нефрит, гепатит) алоқаманданд, пешниҳод шудааст [136].

Муайян карда шудааст, ки чунин пайвастаҳо бар зидди касалиҳои гуногуни растаниҳо фаъолияти фунгисидӣ доранд. Ин карбаматҳо формулаи зерин доранд: $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC(X)YCH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{OH}$. Дар ин ҷо: X ва Y=O, S; $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}=\text{Et}_2\text{N}$, морфолин, пиперидин. Таъсири шумораи гурӯҳҳои карбамоил ва шумораи атомҳои сулфур ба фаъолияти фунгисидии онҳо дар муқоиса бо карбендаҳизм ва манеб омӯхта шуд [137].

БОБИ П. ҚИСМИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЫЙ

(ТАЧРИБАВЫ)

II.1. Техникаи тачриба, маҳлулхо ва реактивҳо

Спектрҳои ИС дар спектрометри Spectrum 65 FT-JR Spectrometer дар соҳаҳои призмаҳо: BaCl₂ (2000-700 см⁻¹) ва KBr (400 - 4000 см⁻¹) гирифта шуданд. Барои намунаҳои кристаллӣ, спектрҳои ИС дар шакли донаҳо тавассути пахшкунӣ бо KBr гирифта шуданд. Концентратсияи KBr - 1,5/220 мг. Барои намунаҳои моеъ, спектрҳои ИС дар шакли қабатҳои тунук гирифта шуданд, ки тавассути пахш кардани қатраи моеъ байни лавҳаҳои KBr ба даст оварда шудаанд. Фафсии қабат 0,015 мм (15мкм).

РПМ дар асбоби BRUCER AM – 300 бо басомади кории 300, 400, 500 ва 600 МГс гирифта шудаанд. Шароити кор: ҳалкунанда - CDCl₃ -и дейтерионидашуда бо истифода аз стандарти ГМДС дар 26 °C дар шароити: SF=300,13 MHz{1H}, T=299K, ҳалкунанда CDCl₃.

Барои муайян кардани тозагӣ ва фардияти пайвастаҳои синтезшуда хроматографияи маҳинқабат истифода шудааст.

Шароити хроматография дар таҳлили кислотаҳои холан ва эфирҳои онҳо. Барои ҷудо кардани эфирҳои кислотаҳои холан системае истифода шуд, ки аз омехтаи хлороформ : этанол 9:1 иборат аст. Таҳлилҳо дар плитаҳои Silufol гузаронида шуданд ва буғи йод ҳамчун ошкоркунанда истифода шуд.

Барои ҷудо кардани кислотаҳои холан, системаи иборат аз омехтаи бутанол: кислотаи атсетат: об (10: 1: 1) истифода шуд.

Барои ҷудокунӣ системае истифода шуд, ки аз омехтаи хлороформ: этанол дар таносуби (6,5:1) иборат аст.

Барои эфирҳо, элюент хлороформ : метанол дар таносуби (8: 2).

Таҳлили хроматографияи маҳинқабат дар лавҳаҳои тунуки Силуфол гузаронида шуд. Ҳарорати гудозиш дар асбоби Boetius чен карда шуд.

Таҳлили газохроматографии эфириҳои метилий ва этилии 3 α , 7 α -дигидрокси- ва 3 α , 7 α , 12 α - трикетохолан ва дигар махсулоти синтезшуда дар хроматографи «Хром-5» (Чехия) гузаронида шуд. Сутуни хроматографии дарозиаш 1,26 м, диаметраш 0,3 см, бо фазаи хроматон N-AW, андозаи донааш 0,160-200 мм, бо 3% SE-30 пур карда шуд. Ҳарорати сутун 250-265°C, бухоркунанда 289°C, детектор 265°C, суръати гази нитроген 40 мл/дақиқа, гидроген 30 мл/ дақиқа, вакти таҳлил 30 дақиқа. Намунаҳо дар шароити барномасозӣ бо суръати баландшавии ҳарорат 0,5°C/дақиқа таҳлил карда шуданд. Хроматограммаҳои гирифташуда бо усули стандартизатсияи дохилий баҳо дода шуданд [73].

Барои синтези маводи ибтидойӣ реактивҳои зерин истифода шуданд: кислотаи хлорид, кислотаи сулфат дараҷаи «аз ҷиҳати химиявӣ ҳолис», NaOH, KOH, CH₃COOH, AlCl₃ | N₂, H₂, CO₂, CaCl₂, Na₂SO₄, MgSO₄, K₂CrO₄, C₅H₅N, C₆H₆, SOCl₂, POCl₃.

Ҳама маҳлулҳои органикӣ, ки дар кор истифода шуданд (спиртҳои метил, этил, хлороформ, бензол, пиридин, гексан, толуол, хлориди тионил, эфири диэтил, 1,4-диоксан, эфири нафтӣ ва ғайра) мувофиқи усули маълум, тоза ва хушк карда шуданд [74].

Мавҷудияти карбон ва гидроген тавассути сӯзонидани намунаи модда дар ҷараёни оксиген муайян карда шуд [75].

II.2. Ҳосилкунии 3 α , 7 α , 12 α - тригидрокси -5 β - кислотаи холан (XVI)

Ба 4 литр талҳаи тоза 400 грамм гидроксиди натрий илова карда, омехтаро барои собунонии кислотаҳо дар зарфи квартсӣ 18 соат мечӯшонанд.

Ҳангоми туршонидани маҳлули ишқории хунукшуда, массай часпаки сабз таҳшин мешавад, ки оҳиста-оҳиста саҳт шуда, зудшикан ва кристалл мешавад.

Массай кӯфташуда чудо карда шуда, бо об шуста, сипас бо ангуштон дар зарфи обдор соиш дода мешавад. Сипас, масса дар эксикатор болои кислотаи сулфат 6—8 рӯз, то он даме ки ба хокай маҳин табдил ёбад, нигоҳ дошта мешавад. Баъд аз ин, хокаро бо спирти этили холис ба микдори баробар омехта карда мешавад.

Пас аз 2 рӯз, таҳшини ҳосилшуда бо насоси обӣ филтр карда мешавад. Хокай саҳтро бо 400 мл метанол ҷӯшонида, ду рӯз то пайдо шудани таҳшин мемонанд.

Пас аз он таҳшин чудо карда мешавад ва филтрат барои чудо кардани $3\alpha, 12\alpha$ - кислотаи дигидроксихолан мемонад. Таҳшин аз метанол чудо ва аз нав кристаллизатсия мешавад. Сипас моддаи кристаллӣ чудо карда, хушк мешавад.

Баромад: 49 г (86%). X.гуд., 198-199°C.

Ёфта шуд, %: C - 70,59; H - 9,87.

Барои $C_{24}H_{40}O_5$ ҳисоб карда шудааст, % C - 70,58; H - 9,80.

II.3. Ҳосилкунии 3 α , 12 α - дигидрокси-5 β - кислотаи холан (XII)

Маҳлули метанол аз таҷрибаи қаблӣ то нисфи ҳаҷм бухор мешавад, таҳшини ҳосилшуда филтр карда мешавад ва аз метанол такроран кристалл мешавад. Хокай кристаллии сафеди ҳосилшуда дар болои хлориди калсий хушк карда мешавад.

Баромад: 15 г (74%) X.гуд., 177-178 °C

Ёфта шуд %: C-73.40; Ч-10, 11

Барои $C_{24}H_{40}O_4$ %: C -73,36; H -10.18

II.4. Синтези 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β - кислотаи холан (XIV)

Таркиби 100 капсулаи 25 г маводи холудексан дар колбаи 1 литрии курашакл چойгир карда шуда 500 мл спирти этилии холис илова карда мешавад. Омехта дар ҳаммоли обӣ давоми 1 соат ҷӯшонида шуда, сипас як шабонарӯз гузошта, баъдан филтр карда мешавад. Пас аз чудо кардани пуркунанда, спирт дар бухоркунандаи роторӣ пурра тоза карда мешавад. Таҳшини ҳосилшудаи 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β - кислотаи холан як маротиба аз спирти этилий аз нав кристалл карда шуд.

Баромад: 27 г (90%) X.гуд., 203-204 °C

Ёфта шуд %: C-73,28; H-10.12

Барои C₂₄H₄₀O₄ ҳисоб карда шудааст, %: C-73,36; H-10.18.

II.5. Синтези 3 α - гидрокси-5 β -кислотаи холан- (XI)

10 г кислотаи 3 α -гидрокси-12-кетохоланро бо 3,5 г гидразингидрат (85%) омехта карда, ба он 5,6 г гидроксиди калийи дар 27 мл этиленгликол ҳалшуда илова карда мешавад. Омехта давоми 2 соат бо хунуккунаки баргарданда ҷӯшонида мешавад. Баъдан колбаро ба хунуккунаки моил пайваст мекунанд ва омехтаи гидразингидрат ва обро то ба 195°C баланд шудани ҳарорати омехтаи реакционӣ чудо мекунанд. Ҳарорат то қатъ шудани ҳосилшавии нитроген нигоҳ дошта мешавад.

Пас аз хунук шудан, омехтаи реаксияро бо ҳаҷми баробари об сероб карда, бо кислотаи контцентронидаи хлорид то pH=3 турш мекунанд. Баъд онро якчанд маротиба бо бензол ё этилатсетат экстрактсия мекунанд. Махлулро шуста дар болои сулфати натрий хушк мекунанд. Пас аз тоза кардани ҳалкунанда, боқимонда аз спирти этил дубора кристаллизатсия карда мешавад.

Баромад: 9,5 г (89%). X.гуд., 184-185 °C

Ёфта шуд, %: C-76,53; H-10.59

Барои C₂₄H₄₀O₃ ҳисоб карда шудааст, H -10.63% C -76,59

II.6. Синтези 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β - кислотаи холан (XIII)

Дар колбаи курашакле, ки бо хунуккунаки баргарданда мұчаҳаз аст, 20 г (0,047 мол) 3 α , 7 α -диатсетокси-12-кетомитилхолат ва 7 г гидразингидрат омехта шуда, ба он 11,2 г (0,2 мол) гидроксиди калий дар 110 мл этиленгликол ҳалшуда илова карда мешавад. Омехта давоми 2,5 соат бо хунуккунаки баргарданда чүшонида мешавад. Баъдан колбаро ба хунуккунаки моил пайаст мекунанд ва омехтаи гидразингидрат ва обро то ба 195°C баланд шудани ҳарорати омехтаи реаксионӣ чудо мекунанд. Ҳарорат то қатъ шудани ҳосилшавии нитроген нигоҳ дошта мешавад. Пас аз хунук шудан, омехтаи реаксияро бо ҳацми баробари об сероб карда, бо кислотаи контсентронидаи хлорид то pH=3 турш мекунанд. Сипас, онро якчанд маротиба бо этилатсетат экстраксия мекунанд. Экстрактро бо об шуста, дар болои суlfати натрий хушк мекунанд. Пас аз хориҷ кардани ҳалкунанд, таҳшин аз этанол дубора кристалл мешавад.

Баромад: 12 г (68%) X.гуд., 140-141 °C

Ёфта шуд, %: C-73,50; H-10.11

Барои C₂₄H₄₀O₄ ҳисоб карда шудааст, % C -73,36; H -10.22

II.7. Синтези 3 α ,7 α ,12 α -трикето-5 β - кислотаи холан (XVIII)

5 г (0,012 мол) 3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-5 β - кислотаи холанро дар 200 мл кислотаи атсетат ҳал карда, бо 28,5 г (0,14 мол) хромати калий ва 90 мл об коркард карда, дар ҳарорати 25 °C барои 24 соат мемонанд. Баъд аз ин, массаи реаксиониро бо об то хирашавии маҳлул сероб карда, таҳшини ҳосилшударо филтр мекунанд ва бо об то нейтрал шудан (pH=7) мешўянд. Таҳшини ҳосилшуда аз этанол дубора кристалл мешавад.

Баромад: 4,1 г (98%). X.гуд., 237—238°C.

Ёфта шуд, %: C-71,69, H-8,51.

Барои $C_{24}H_{34}O_5$ ҳисоб карда шудааст, % C-71,64; H-8.45.

II.8. Синтези эфири метилии $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -тригидрокси- 5β -кислотаи холан (XXIII)

100 г (0,25 мол) $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -тригидрокси- 5β -кислотаи холанро дар колбаи курашакл дар 300 мл метанол ҳал мекунанд. Баъд ба он 4 мл кислотаи контцентронидаи хлорид илова карда, омехтаро бо хунуккунаки баргарданда бо найчай хлоркалсийгӣ 15 дақиқа мечӯшонанд. Колбаи реаксиониро шабона мемонанд, баъдан филтр карда, дар ҳарорати 100°C дар термостат хушк мекунанд. Маҳсул аз метанол дубора кристаллизатсия карда мешавад.

Баромад: 97 г (92%). X.гуд., 156—157 $^{\circ}\text{C}$.

Ёфта шуд %: C - 73,81; H-10.39.

Барои $C_{25}H_{42}O_5$ ҳисоб карда шудааст: C - 73,89; H - 10.34.

Бо чунин усул эфирҳои метилии дигар кислотаҳои холан синтез карда шуданд.

II.9. Синтези эфири изопропилии $3\alpha,12\alpha$ -дигидрокси- 5β -кислотаи холан (XXVI)

$3\alpha,12\alpha$ -дигидрокси- 5β -кислотаи холан, 90 мл спирти холиси изопропил ва 0,4 мл кислотаи концентратсияи сулфат ба колбаи курашакли ҳаҷмаш 50 мл омехта карда мешавад. Омехта давоми 3 соат ҷӯшонида мешавад. Пас аз хунук шудан ду маротиба бо 60 мл эфир экстраксия карда мешавад. Экстрактҳои эфирро омехта карда, бо об то $\text{pH} = 7$ шуста, дар болои сулфати натрий хушк мекунанд. Пас аз филтронидан ҳалкунанда бухор карда мешавад.

Баромад: 2,4 г (89%). X.гуд., 169-170 $^{\circ}\text{C}$.

Ёфта шуд %: C - 74,57; H-10.59.

Барои $C_{27}H_{46}O_4$ ҳисоб карда шудааст: С - 74,60; Н - 10,66.

Бо чунин усул эфирҳои изопропилии дигар кислотаҳои холан синтез карда шуданд.

П.10. Синтези эфири метилии $3\alpha,7\alpha$ -диатсетокси- 12α -кето- 5β -кислотаи холан (XXVIII)

Маҳлули 21 г (0,04 мол) эфири метилии $3\alpha,7\alpha$ -диатсетокси- 12α -гидрокси- 5β -кислотаи холан дар 336 мл кислотаи атсетат ба колбаи конусшакли ҳаҷмаш 0,5 л илова карда мешавад. 13,4 г хромати калийро (K_2CrO_4) дар 25,5 мл оби муқаттар ҳал карда, ба колбаи реакционӣ илова мекунанд. Омехтаи таркиби колба давоми 15 соат дар ҳарорати 25 °C нигоҳ дошта мешавад. Сипас таркиби колба то хира шудан бо об омехта карда мешавад. Таҳшини ҳосилшударо филтр карда, то нейтрал шудан якчанд маротиба бо об мешӯянд. Дар натиҷа эфири метилии $3\alpha,7\alpha$ -диатсетокси- 12α -кето- 5β -кислотаи холан аз спирти этил аз нав кристалл карда мешавад.

Баромад: 20,5 г (96%). X.гуд., 177—178°C.

Ёфта шуд, %: С - 68,83; Н-8,88.

Барои $C_{29}H_{45}O_6$ ҳисоб карда шудааст, % : С - 68,30; Н - 8,94.

П.10.1. Синтези намаки натрийгии $3\alpha, 7\beta$ -дигидрокси - 5β -кислотаи холан (XLIX)

(0,0075) мол $3\alpha,7\beta$, дигидрокси- 5β -кислотаи холанро, ки дар 20 мл 1,4-диоксан ҳал карда шудааст, дар колбаи конусшакл бо омехтакунаки магнитӣ ҷойгир карда, ҳангоми омехта кардан дар ҳарорати хона маҳлули 0,3 г гидроксида калий дар 0,5 мл оби муқаттарро (0,0075 мол) қатра-қатра илова мекунанд. Сипас, таркиби колба давоми 2 соат то анҷоми реаксия омехта карда мешавад. Кристаллҳои намаки натрийгии $3\alpha,7\beta$, дигидрокси- 5β - кислотаи холанро филтр карда, бо 20 мл эфири хунук шуста, аз спирти этил дубора кристаллизатсия мекунанд.

Баромад: 2,96 г (93%). М.п – 222-224°C.

Ёфта шуд, %: C - 70,0,2; H-9,10.

Барои $C_{24}H_{38}O_4Na$ ҳисоб карда шудааст % : C - 69,70; H - 9,94.

П.10.2. Синтези эфири моноглитсидии $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси-5 β -кислотаи холан (XXX)

2 г (0,0048 мол) намаки натрийгии $3\alpha, 7\alpha$, дигидрокси-5 β - кислотаи холанро дар 40 мл метанол ҳал мекунанд. Сипас, ҳангоми омехтақунӣ 0,4 г (0,005 мол) эпихлоргидрин илова мекунанд. Маҳлулро ҳангоми омехтақунӣ дар давоми 5 соат дар ҳарорати 65 °C мечӯшонанд.

Дар охири реаксия, ҳалқунанда филтр карда мешавад ва дар бухоркунандай роторӣ тоза карда мешавад. Боқимондаро бо эфир омехта карда экстрактҳои эфирро бо об шуста, дар болои сулфати натрий хушк мекунанд, эфирро тоза мекунанд, пасмондаро аз метаноли обӣ (дар таносуби 3:1) аз нав кристалл мекунанд.

Баромад: 1,92 г (89%). X.гуд., 91-92°C.

Ёфта шуд, %: C - 72,37; H-9,88.

Барои $C_{27}H_{44}O_5$ ҳисоб карда шудааст, % : C - 72,29; H - 9,81.

Пайвастаи (XXXI) низ ба ҳамин тариқ ба даст оварда шудааст.

П.10.3. Синтези эфири диэтилоксиаминопропилии $3\alpha,7\alpha$ -диатсетокси-5 β кислотаи холан (XXXI)

Ба колбаи курашакли ҳаҷмаш 200 мл бо хунуккунаки баргарданда муҷаҳаз 20 г (0,044 мол) эфири глитсидии $3\alpha, 7\alpha$ дигидрокси-5 β -кислотаи холан, 53 мл спирти этил ва 40,8 мл обро ҷойгир мекунанд. Сипас 5 мл диэтиламин илова карда, омехтаро дар ҳаммоми обӣ гарм карда, 3 соат мечӯшонанд.

Аз колбаи реаксионӣ изофаи ҳалкунандаро хориҷ карда боқимондаро аз спирти этил дубора кристаллизатсия мекунанд.

Баромад: 21,16 г (79%). X.гуд., 179-180°C.

Ёфта шуд, %: C - 71,37; H-9.47.

Барои $C_{35}H_{56}O_7$ ҳисоб карда шудааст, % : C - 71,42; H - 9,52.

П.10.4. Синтези $3\alpha,7\alpha$ -диатсетокси- 5β -кислотаи холан (XXXIV)

2 г (0,005 мол) кислотаи холедезоксихолатро ба колбаи тагҳамвор (200 мл) чойгир карда 15-20 мл бензоли хушкро то ҳал шудан илова мекунанд. Сипас ба омехтаи реаксионӣ 2,5 мл ангидриди атсетат ва 2,5 мл пиридини хушк илова карда мешавад.

Омехта дар ҳарорати 25°C 72 соат (се рӯз) нигоҳ дошта мешавад. Баъд аз ин, ба омехта оби хунук илова карда мешавад. Сипас, бензол бухор карда мешавад ва маҳсул бо гептан шуста мешавад. Маҳсули ҳосилшуда - $3\alpha,7\alpha$ -диатсетокси- 5β -кислотаи холан аз омехтаи метаноли обӣ дар таносуби 3:1 ду маротиба дубора кристаллизатсия карда мешавад.

Баромад: 2,2 г (90,5%). X.гуд., 121—122°C.

Ёфта шуд, %: C - 68,83; H-8,88.

Барои $C_{29}H_{45}O_6$ ҳисоб карда шудааст, бо % : C - 68,30; H - 8,94.

П.10.5. Синтези эфири метилии $3\alpha,7\alpha$ -диатсетокси- 5β -кислотаи холан (XXXV)

2 г (0,0049 мол) эфири метилии $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси- 5β -кислотаи холанро дар колбаи конусии 250 мл чойгир карда, дар 53 мл бензоли хушк ва 0,22 мл пиридин ҳал мекунанд. Сипас оҳиста 22 мл (0,021 мол) ангидриди атсетат илова мекунанд. Омехтаи реаксионӣ дар ҳарорати 30°C давоми 24 соат гузошта мешавад. Сипас омехтаи реаксиониро дар оби хунук ҳал карда, қабати бензолро чудо карда, бо об шуста, бо

сулфати натрий хушк мекунанд. Пас аз хориҷ кардани ҳалкунанда, маҳсули ҳосилшударо аз омехтаи метаноли обӣ дар таносуби 3:1 ду маротиба дубора кристалл мекунанд.

Баромад: 2,3 г (92%). X.гуд., 78-79°C.

Ёфта шуд, %: C - 70,94; H-9,30.

Барои $C_{27}H_{44}O_5$ ҳисоб карда шудааст: C - 71,03; H - 9,38.

П.10.6. Синтези эфири изопропилии $3\alpha,7\alpha$ -диатсетокси-5 β -кислотаи холан (XXXVII)

4 г (0,01 мол) эфири метилии $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси-5 β -кислотаи холанро дар колба ҷойгир намуда, дар 60 мл бензоли хушк ва 0,23 мл пиридин ҳал мекунанд. Сипас 24 мл (0,24 мол) ангидриди атсетат қатра – қатра илова карда мешавад. Омехтаи реакционӣ дар ҳарорати 30°C барои 24 соат нигоҳ дошта мешавад. Сипас омехтаи реакциониро бо оби хунук омехта карда, қабати бензолро ҷудо карда, бо об шуста, дар болои сулфати натрий хушк мекунанд. Пас аз хориҷ кардани ҳалкунанда, эфири изопропилии ҳосилшудаи $3\alpha,7\alpha$ -диатсетокси-5 β -кислотаи холан аз омехтаи метаноли обӣ дар таносуби 3:1 дубора кристаллизатсия карда мешавад. Баромад: 2,2 г (90%). Ёфта шуд, %: C - 71,70; H-9,64. Барои $C_{31}H_{50}O_6$ ҳисоб карда шудааст, % : C - 71,83 ; H - 9,65.

П.10.7. Ҳосилкуни гидразиди $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси-5 β -кислотаи холан (XL)

2,5 г (0,01 мол) эфири метилии $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси-5 β -кислотаи холан (XX) бо миқдори барзиёди (12 мл) гидразингидрат давоми 2,5-3 соат гарм карда мешавад. Баъд аз ин, миқдори изофаи гидразингидрат дар зери вакуум тоза карда шуда, боқимонда аз спирти этилий ҷудо ва такроран кристаллизатсия карда шуд.

Баромад: 2,3 г (92%). X.гуд., 97—98°C

Ёфта шуд, %: C – 67,98; H-8,69.

Барои $C_{24}H_{42}O_3N_2$ ҳисоб карда шудааст, бо % : C – 68,05; H - 8,60.

II.10.8. Синтези эфири пропан-1,2-диолии $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси- 5β -кислотаи холан (L)

Дар колбай курашакли бо хунуккунаки баргарданда маҷаҳаз 3г (0,0072 мол) намаки натрийгии $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси- 5β -кислотаи холан ва 1,6 г (0,014 мол) α -монохлоргидрини глитсеринро ҷойгир намуда, дар 30 мл этанол ҳал меқунанд. Омехтаи реаксионӣ давоми 6-7 соат ҷӯшонида мешавад. Пас аз ба итном расидани реаксия таркиби колба филтр карда мешавад ва метаноли зиёдатӣ дар бухоркунаки роторӣ тоза карда мешавад. Сипас, таҳшини ҳосилшударо бо об шуста, дар ҳаво хушк меқунанд ва аз спирти этил такроран кристалл меқунанд.

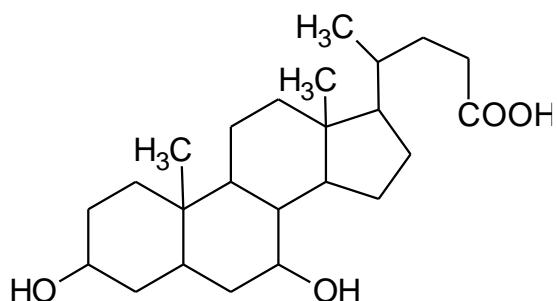
Дигар эфирҳои пропан-1,2- диолии кислотаҳои холан бо ҳамин тариқ синтез карда шуданд (41,42,43,44,45). Баромад: 3,1 г (90%). X.гуд., 210-211°C. Ёфта шуд, %: C - 69,27; H-9,96. Барои $C_{27}H_{47}O_6$ ҳисоб карда шудааст, % : C - 69,39 ; H — 10.50.

**БОБИ III. СИНТЕЗ ВА ТАҲҚИҚИ ҲОСИЛАҲОИ 3 α , 7 α -
ДИГИДРОКСИ - 5 β - КИСЛОТАИ ХОЛАН
(Муҳокимаи натиҷаҳо)**

Бояд гуфт, ки диққати олимон ба табдилоти химиявии кислотаҳои холан ба доираи васеи фаъолияти биологӣ, соҳти маҳсус, қобилияти баланди реаксионӣ ва дастрас будани ин силсилаи стероидҳо вобаста аст. Химияи кислотаҳои холан ба реаксияҳои маълуми органикӣ асос ёфтааст, ки имкон медиҳанд, то дар занчири паҳлӯии молекула тағйироти химиявии гурӯҳҳои функционалӣ ба амал оварда шавад. Маълумоте, ки дар шарҳи адабиёт оварда шудаанд, комбинатсияи гуногуни чунин реаксияҳоро нишон медиҳанд, ки боиси пайдоиши пайвастаҳои дорои хосиятҳои пуарзиш, масалан гипохолестериkӣ, литолитикӣ, зиддиилтиҳоӣ ва ғайра мегарданд,

Дар рисолаи мазкур ҳамчун обекти таҳқиқот 3 α , 7 α - дигидрокси - 5 β - кислотаи холан гирифта шудааст. Мусаллам аст, ки кислотаи холани дуюма аз 3 α , 7 α , 12 α - тригидрокси - 5 β - кислотаи холан бо таъсири каталитикии фермент - 7 α - гидроксилаза ҳосил мешавад,

Нақшаи 36.



3 α , 7 α - дигидрокси - 5 β - кислотаи холан бисёр вазифаҳои физиологиро ичро мекунад ва дар таркиби маводи гуногуни фармасевтӣ ҳамчун сурфактанти табиӣ истифода мешавад, ки ба ҳалшавӣ ё зиёд кардани ҷаббиши дигар пайвастаҳо мусоидат мекунад.

Мақсади ин кор васеъ намудани номгүй ҳосилаҳои биологии фаъоли 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислотаи холан бо роҳи синтези пайвастаҳои нав тавассути тағиیر додани занчири паҳлӯи молекула бо гурӯҳҳои нави функционалӣ мебошад.

III.1. Ҳосилкуни кислотаҳои холан ва метилхоланҳои мувофиқ дар асоси $3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ - тригидрокси - 5β - кислотаи холан

Барои ичрои вазифаи асосии ин кор як катор синтезҳо гузаронида, обьектҳои ибтидоии баъзе кислотаҳои холанро аз сафрои чорво ҷудо кардан лозим аст.

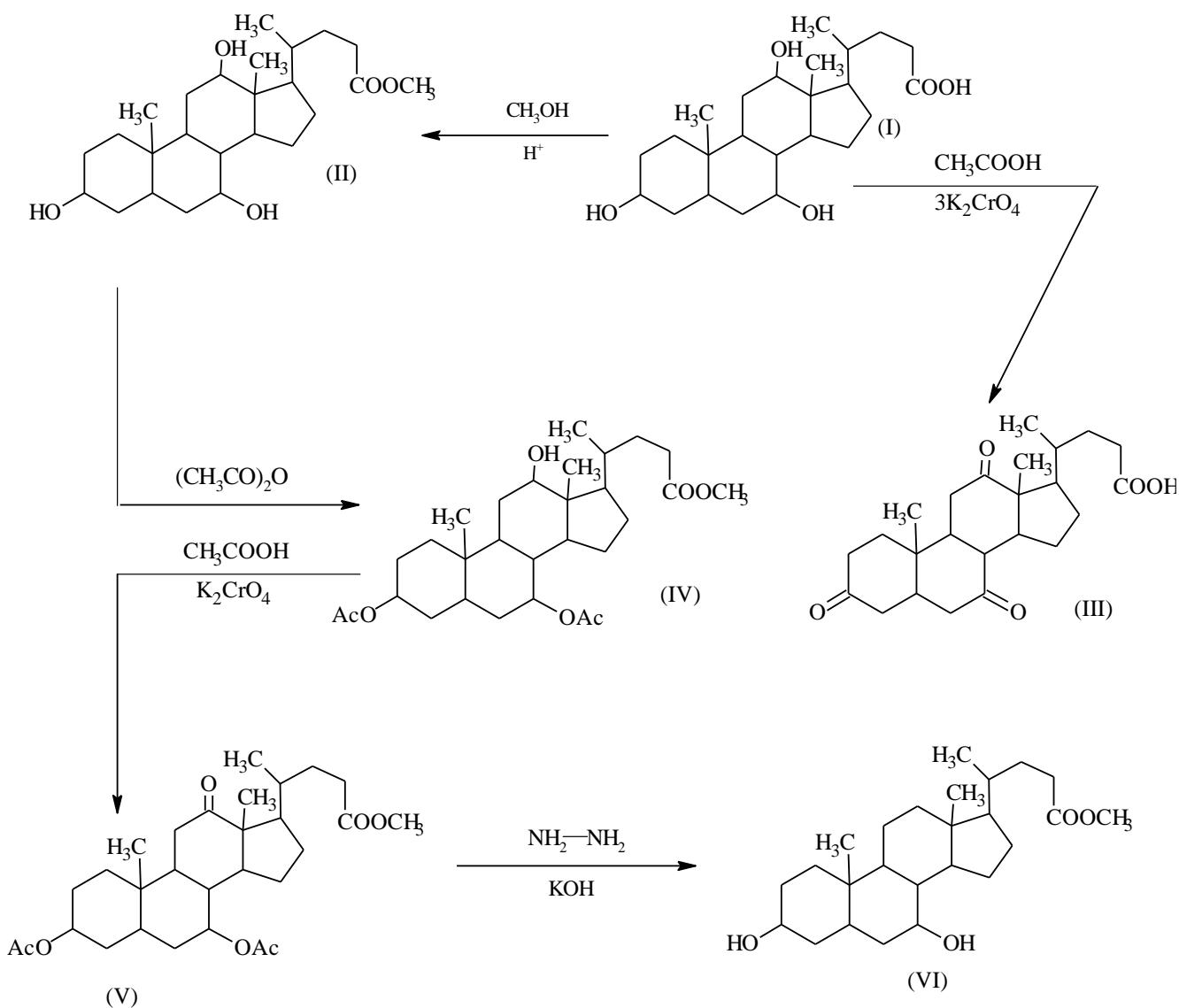
Намунаҳои холиси кислотаҳои холан ва эфирҳои мувофиқи онҳо барои табдилоти минбаъда ва таҳлилҳои газохроматографии дар ин кор гузаронидашуда истифода мешаванд.

Барои аз сафрои чорво ҳосил намудани кислотаи холан нақша тартиб дода шуда, дар асоси он як катор дигар гомологҳои кислотаҳои холан дар мисоли 3α - гидрокси - 5β -, $3\alpha, 12\alpha$ - дигидрокси - 5β -, $3\alpha, 7\alpha$ - дигидрокси - 5β -, $3\alpha, 7\beta$ - дигидрокси - 5β -, $3\alpha, 7\alpha$ - дигидрокси - 12α - кето - 5β -, $3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ - трикето - 5β - эфирҳои метилхолан синтез карда шуданд [138].

Дар ибтидо, реаксияи метилонӣ дар гурӯҳи карбоксил мувофиқи методика [3] ва баъдан атсетилонидани минбаъдаи маҳсулот (II) дар $3\alpha, 7\alpha$ - гурӯҳҳои гидроксилӣ, инчунин шароити оптимальии оксидшавии гурӯҳи OH - бо максади аниқ кардани қобилияти реакционии гурӯҳи гидроксили пайваста - (IV) дар C - 12 омӯхта шуд. Бо ин мақсад мо усул ва шартҳои гузаронидани реаксияи оксидшавӣ кор карда баромада муайян шуд, ки агар реаксия дар муҳити кислотаи сирко бо илова кардани маҳлули хромати калий (K_2CrO_4) ба амал ояд, гурӯҳи гидроксили ҳосилаи $3\alpha, 7\alpha$ - диатсетокси 12α - гидрокси - 5β - метилхолат то кетони мувофиқ бо баромади хуб оксид мешавад - (V). Давомнокии реаксия 13 соат, баромад аз руи нақша 93 фоизро ташкил медиад.

Барои ба амал баровардани реаксияи ба даст овардани кислотаи 3α , 7α - дигидрокси - 5β - холан (VI), пайвастай (V) дар шароити реаксияи Кижнер - Волф барқарор карда шуд.

Нақшашаи реаксияи 37.



Маълум аст, ки ҳангоми аз сафрои чорво ба даст овардани кислотаи холан дар баробари он 20 фоиз 3α , 12α - дигидрокси - 5β - кислотаи холанро чудо кардан мумкин аст.

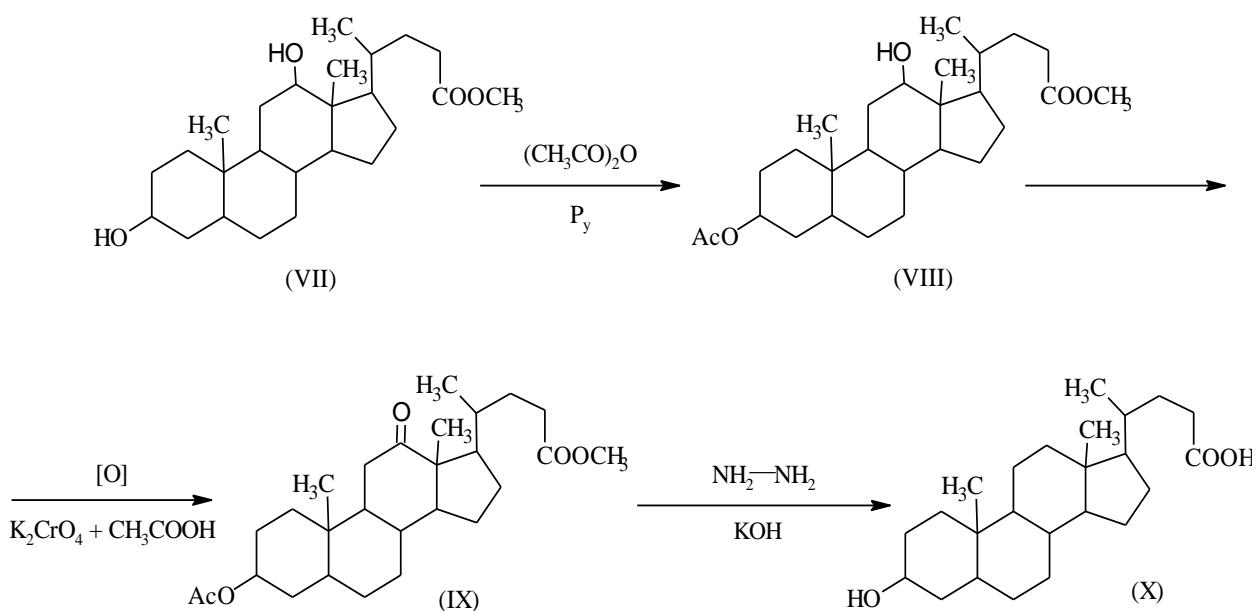
Кислотаи $3\alpha,12\alpha$ - дигидрокси - 5β - холани чудошуда метилонида шуд (VII).

Реаксия тавассути чүшонидани дигидрокси - 5β - холан бо спиртхо дар иштироки осори кислотаи концентратсионии сулфат сурат гирифт [138].

Минбаъд, рафтори гурӯҳи гидроксили карбони C-3 дар реаксияи атсилонидан омӯхта шуд.

Реаксия бо ангидриди сирко нишон дод, ки дар ҳарорати 25°C дар давоми 20 соат дар муҳити бензол дар иштироки пиридин ҳосилшавии 3α - атсетокси, 12 - гидрокси, 5β - метилхолат (VIII) мушоҳида мешавад. Гурӯҳи гидроксили карбон C-12 (IX) оксид карда шуд:

Нақшаи реаксияи 38.



Кислотаи литхолӣ бо роҳи барқарор кардани 3α атсето - 12α - кетометилхолат (IX) мувофиқи Кижнер - Вулф ба даст оварда шуд.

Ҳамин тариқ, кислотаҳо ва эфирҳои зерин синтез карда шуданд: 3α , 7α , 12α - кислотаи трикетохолан - (III), 3α , 7α - диатсетокси - 12α - гидроксиметилхолат - (IV), 3α - атсетокси - 12α - кетометилхолат -) ва 3α -

кислотай гидроксихолан - (Х). Ин пайвастаҳо ҳамчун стандартҳо ҳангоми таҳлили газохроматографии кислотаҳои холан дар сафро ва зардobi хун, инчунин барои модификатсияи минбаъда истифода шуданд.

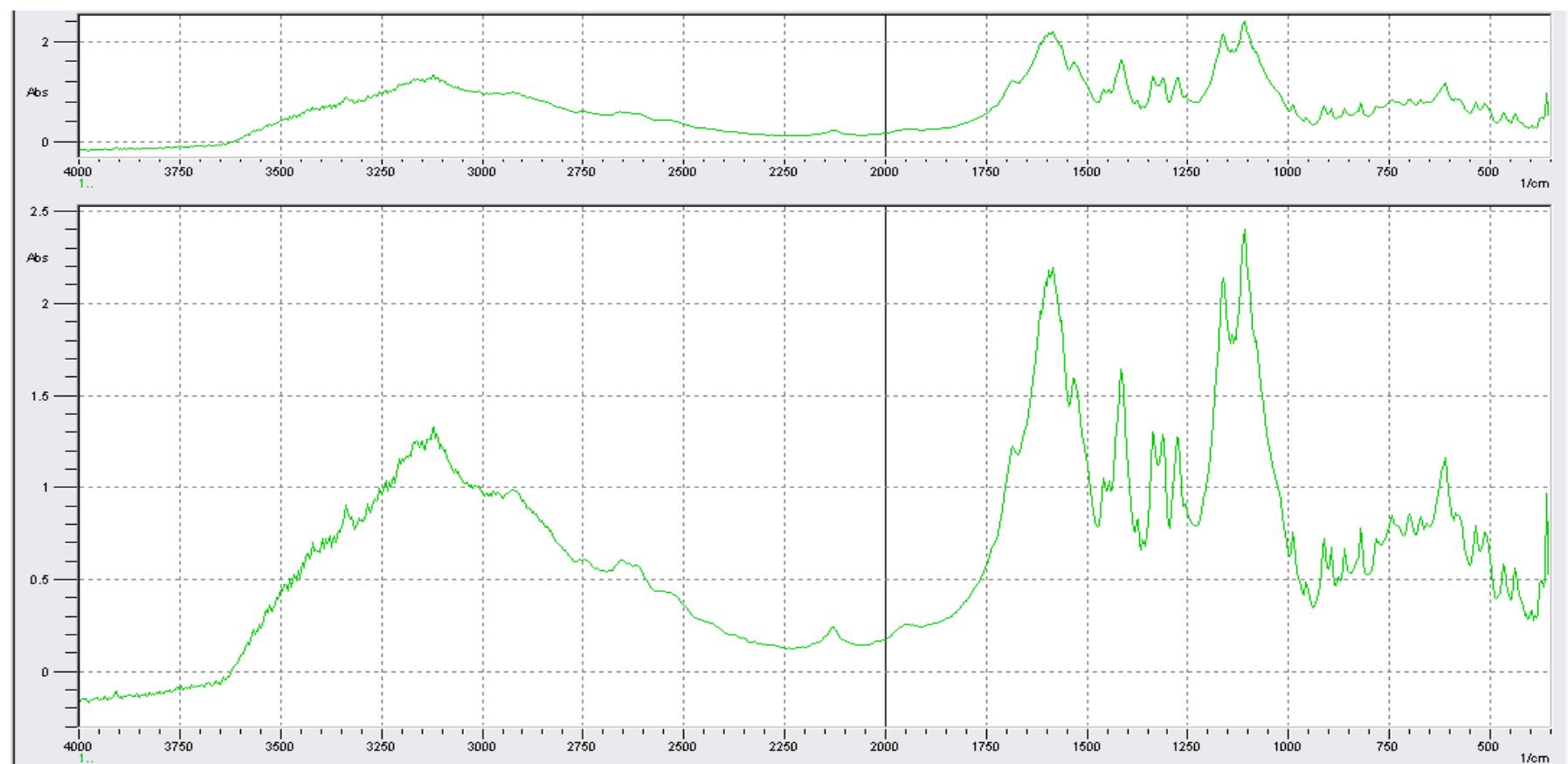
Бо усули хроматографии таҳлил тозагии намунаҳои истихроҷи кислотаҳои сафро санцида шуда, дигар усулҳои физикию химиявии таҳлил низ истифода шуданд.

Ҳама маълумот оид ба тавсифи намунаҳои эталони кислотаҳои холан ва эфирҳои метилии онҳо дар ҷадвалҳои 1 ва 2 оварда шудаанд. Барои муайян кардани тозагии инфириодии маҳсулоти реаксияи ибтидой ва ниҳоӣ усулҳои хроматографияи маҳинқабати аналитикӣ ва газу моеъ истифода шуданд.

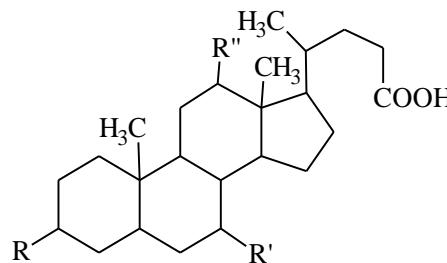
Хроматографияи маҳинқабат дар лавҳаҳои иборат аз 3 г силикагел ва 6 мл оби муқаттар гузаронида шуд. Лавҳаҳо дар ҳарорати 100°C хушк карда шуданд. Система бутанол: кислотаи сирко: оби бидистиллят (10:1:1), буғи йод ошкоркунанда.

Тавре ки аз маълумоти ҷадвалҳои 1 ва 2 дида мешавад, намунаҳои кислотаҳои холан комилан соф буданд. Маводи стандартӣ, ки барои намунаҳои стандартӣ ҳангоми муайян кардани миқдори кислотаҳои холан дар сафро ва зардobi хун тавассути хроматографияи гази моеъ истифода шуд, чунин дараҷаи тозагӣ дошт.

Рафти реаксия ва фардияти пайвастаҳои ба даст овардашуда тавассути хроматографияи маҳинқабат ва газӣ назорат карда шуд. Хроматографияи маҳинқабат дар лавҳаҳои Силуфол гузаронида шуд, элюентҳо хлороформ: метанол (9:1), ошкоркунанда - буғи йод.



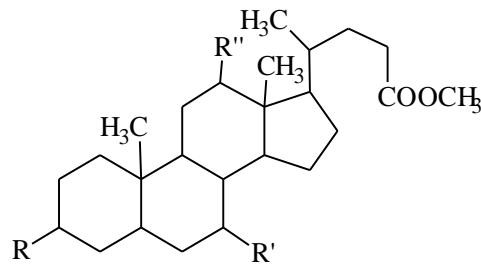
Расми 1. СИ 3 α , 7 α , 12 α - кислотаи трикетохолан

Нақшаи 39.

Чадвали 1

БАЪЗЕ ХОСИЯТХОИ КИСЛОТАХОИ ХОЛАН

№ р/т	Кислотаҳои холан	R	R'	R''	Баромад, %	X.гуд., °C	%C Ёфташуда, хисоб	%H Ёфташуда, хисоб	Брутто формула
XI	3 α -гидрокси-5 β -	OH	H	H	89	184-185	<u>76,38</u> 76,48	<u>10,49</u> 10,68	C ₂₄ H ₄₀ O ₃
XII	3 α , 12 α - дигидрокси- 5 β -	OH	H	OH	74	177-178	<u>73,40</u> 73,36	<u>10,11</u> 10,18	C ₂₄ H ₄₀ O ₄
XIII	3 α , 7 α - дигидрокси- 5 β -	OH	OH	H	64	140-141	<u>73,39</u> 73,36	<u>10,12</u> 10,18	C ₂₄ H ₄₀ O ₄
XIV	3 α , 7 β - дигидрокси- 5 β -	OH	OH	H	88	203-204	<u>73,28</u> 73,36	<u>10,12</u> 10,18	C ₂₄ H ₄₀ O ₄
XV	3 α , 7 α - дигидрокси - 12 α -кето-5 β -	OH	OH	O	85	169-170	<u>70,84</u> 70,93	<u>9,28</u> 9,35	C ₂₄ H ₄₀ O ₅
XVI	3 α , 7 α , 12 α - тригидрокси -5 β -	OH	OH	OH	87	198-199	<u>70,59</u> 70,54	<u>9,87</u> 9,79	C ₂₄ H ₄₀ O ₅
XVII	3 α , 7 α , 12 α - трикето - 5 β -	O	O	O	98	237-238	<u>71,69</u> 71,64	<u>8,51</u> 8,45	C ₂₄ H ₄₀ O ₅

Нақшаи 40.

Чадвали 2

БАЪЗЕ ХОСИЯТХОИ ЭФИРХОИ МЕТИЛИИ КИСЛОТАХОИ ХОЛАН

№ р/т	Эфири метилии кислотаҳои холан	R	R'	R''	Баромад, %	X.гуд., °C	%C Ёфташуда, ҳисоб	%H Ёфташуда, ҳисоб	Брутто формула
XVIII	3 α -гидрокси-5 β -	OH	H	H	96	129-130	76,90 76,78	10,69 10,83	C ₂₅ H ₄₂ O ₃
XIX	3 α , 12 α - дигидрокси-5 β -	OH	H	OH	96	75-76	73,79 73,95	10,28 10,34	C ₂₅ H ₄₂ O ₄
XX	3 α , 7 α - дигидрокси-5 β -	OH	OH	H	91	42-43	73,83 73,95	10,40 10,34	C ₂₉ H ₄₂ O ₄
XXI	3 α , 7 β - дигидрокси-5 β -	OH	OH	H	92	149-150	73,88 73,95	10,26 10,34	C ₂₅ H ₄₂ O ₄
XXII	3 α , 7 α - дигидрокси - 12 α -кето-5 β -	OH	OH	O	96	178-179	71,31 71,39	9,46 9,59	C ₂₅ H ₄₂ O ₅
XXIII	3 α , 7 α , 12 α –тригидрокси-5 β -	OH	OH	OH	93	156-157	71,08 71,10	9,81 9,94	C ₂₅ H ₄₂ O ₅
XXIV	3 α , 7 α , 12 α -трикето - 5 β -	O	O	O	97	241-242	72,18 72,29	8,51 8,65	C ₂₅ H ₃₆ O ₅

III.2. Синтез ва таҳқиқи эфири изопропилии кислотаҳои холан

Маълум аст, ки конюгатҳо бо молекулаҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъол дар асоси кислотаҳои холан тавассути ташаккули бандҳои эфирий синтез карда мешаванд [139-141], ки ба интиқоли селективии дору ба узвҳо ва бофтаҳо мусоидат мекунанд ё заҳролудии молекулаи аслиро коҳиш медиҳанд.

Гузаронидани синтезҳои гуногуни модификатсионӣ барои табдил додани гурӯҳҳои гидроксил ва карбоксилҳои кислотаҳои холан ба ҳосилшавии ҳосилаҳои нави дорои доираи васеи фаъолияти биологӣ мусоидат мекунад.

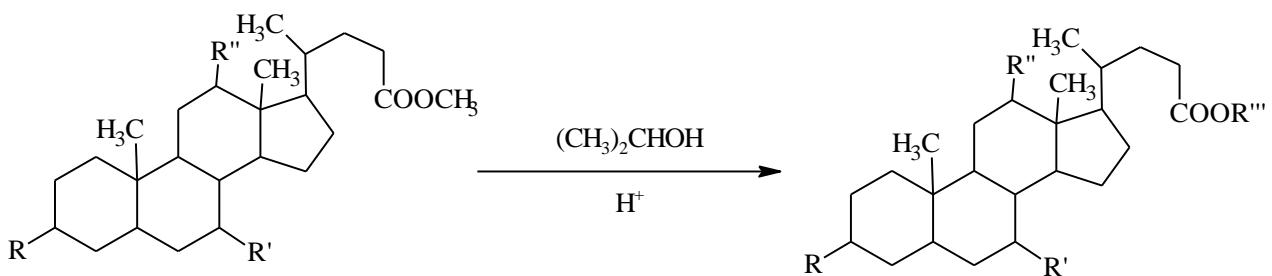
Мақсади ин зербоби кор омӯзиши рафтори 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислотаи холан дар реаксияҳои этерификатсия, ки дар гурӯҳи карбоксил ба амал меоянд, синтези эфириҳо ва муқаррар намудани соҳти маҳсулоти ҳосилшуда мебошад.

Эфириҳои навсинтезшудаи изопропилии кислотаҳои холан метавонанд ҳамчун намунаҳои истинод барои муайян кардани таркиби як қатор стероидҳо, аз қабили кислотаҳои холан дар объектҳои биологӣ, инчунин ниммаҳсул барои синтези маводи доругии литолитикӣ, зиддиилтиҳоӣ, зиддигактериявӣ ва синтези амфи菲尔ҳои катионӣ истифода шаванд. Дар робита ба ин, маълумоти таҳқиқотии гузаронидашуда барои ба даст овардани агентҳои нави литолитикӣ, гипохолестеролемикӣ ва инчунин гепатопротекторҳо дар асоси баъзе стероидҳо, аз қабили кислотаҳои холан мусоидат хоҳанд кард.

Дар кори худ ба ҷустуҷӯи агенти изопропилонандай самарарабахши 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислотаи холан шурӯъ намуда, мо усулҳои маълумро истифода бурдем [142, 143, 144]. Ҳангоми гузаронидани ин реаксияи этерификатсия аз спирти изопропил ва 3α - гидрокси -, 3α , 12α - дигидрокси -, 3α , 7α - дигидрокси -, 3α , 7β - дигидрокси -, 3α , 7α , 12α - тригидрокси -, $\alpha 7$, 12α - трикето - 5β - кислотаҳои холан, мо эфириҳои изопропилий ба даст овардем - (XXV - XXXI). Реаксия бо роҳи

чүшонидани спирт бо кислотаҳои дар боло зикршуда дар иштироқи нишонаҳои кислотаи сулфати концентронида гузаронида шуд. Рӯйхати пайвастаҳо (XXV - XXXI), ҳосилнокӣ бо фоиз, ҳарорати гудозиш ва маълумоти таҳлили элементӣ дар ҷадвали 3 нишон дода шудаанд. Натиҷаи ин ҷадвал нишон медиҳад, ки баромади эфирҳои изопропилии кислотаҳои холан 88-94% аст.

Нақшай реақсияи 41.



XXV. $R = OH, R' = H, R'' = H, R''' = i-C_3H_7$

XXVI. $R = R'' = OH, R' = H, R''' = i-C_3H_7$

XXVII. $R = R' = OH, R'' = H, R''' = i-C_3H_7$

XXVIII. $R = R' = OH, R'' = H, R''' = i-C_3H_7$

XXIX. $R = R' = R'' = OH, R'' = H, R''' = i-C_3H_7$

XXX. $R = R' = R'' = O, R'' = H, R''' = i-C_3H_7$

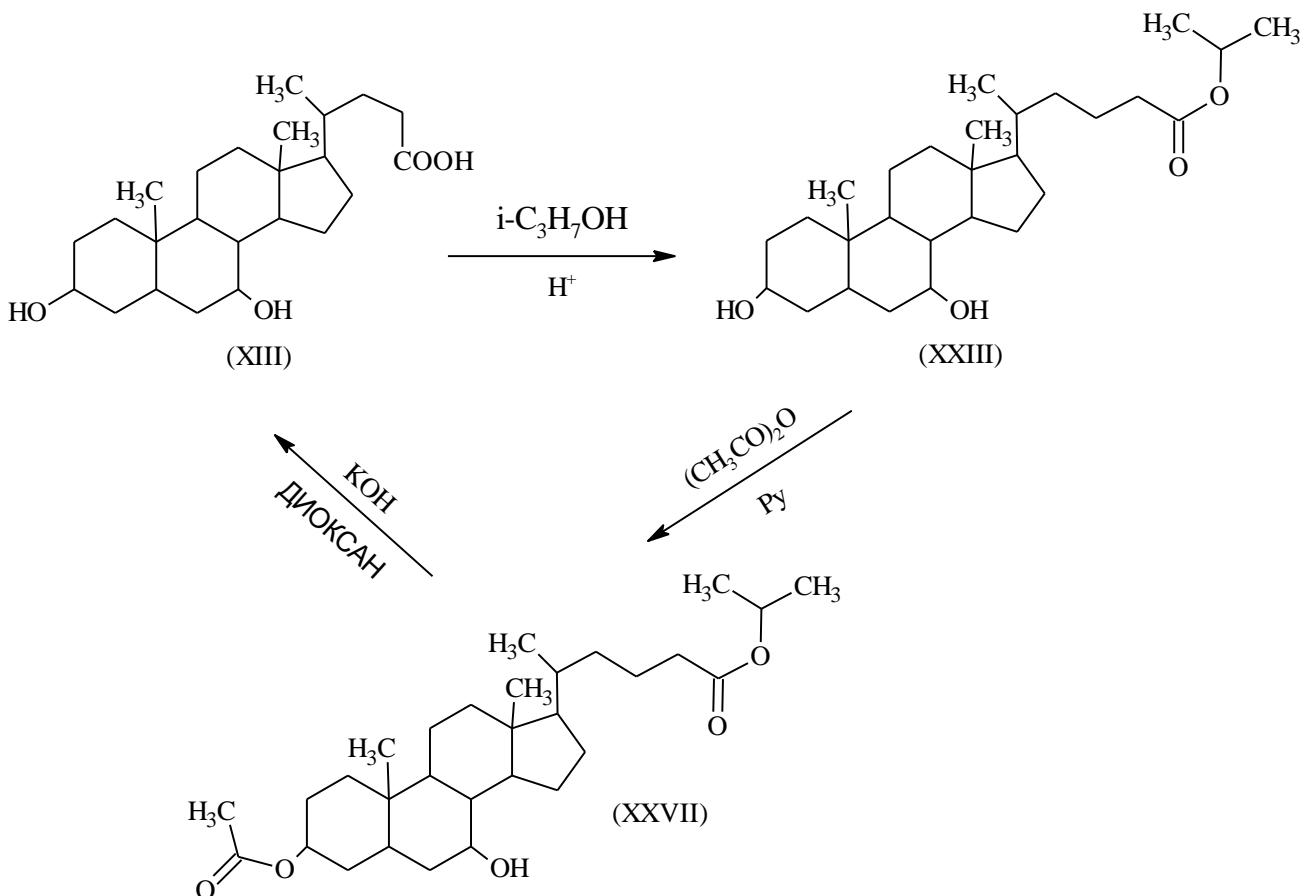
XXXI. $R = R' = OH, R'' = H, R''' = i-C_3H_7$

Чадвали 3.

БАЪЗЕ ХОСИЯТҲОИ ЭФИРҲОИ ИЗОПРОПИЛИИ КИСЛОТАҲОИ ХОЛАН

№ р/т	Эфирҳои изопропилии кислотаҳои холан	Баромад, %	X.гуд., ⁰ C	%C Ёфташуда, ҳисоб	%H Ёфташуда, ҳисоб	Брутто формула
XXV	3 α -гидрокси-5 β -	96	129-130	<u>76,90</u> 76,78	<u>10,69</u> 10,83	C ₂₅ H ₄₂ O ₃
XXVI	3 α , 12 α - дигидрокси-5 β -	96	75-76	<u>73,79</u> 73,95	<u>10,28</u> 10,34	C ₂₅ H ₄₂ O ₄
XXVII	3 α , 7 α - дигидрокси-5 β -	91	42-43	<u>73,83</u> 73,95	<u>10,40</u> 10,34	C ₂₉ H ₄₂ O ₄
XXVIII	3 α , 7 β - дигидрокси-5 β -	92	149-150	<u>73,88</u> 73,95	<u>10,26</u> 10,34	C ₂₅ H ₄₂ O ₄
XXIX	3 α , 7 α , 12 α - тригидрокси -5 β -	96	178-179	<u>71,31</u> 71,39	<u>9,46</u> 9,59	C ₂₅ H ₄₂ O ₅
XXX	3 α , 7 α , 12 α –трикето -5 β -	93	156-157	<u>71,08</u> 71,10	<u>9,81</u> 9,94	C ₂₅ H ₄₂ O ₅
XXXI	3 α - атсетокси -, 7 α - гидрокси -5 β -	97	241-242	<u>72,18</u> 72,29	<u>8,51</u> 8,65	C ₂₅ H ₃₆ O ₅

Тафсири спектрҳои ИС-и эфирҳои ҳосилшуда дар онҳо дар соҳаҳои 1290-1165 см⁻¹ пайдо шудани хатҳои шадиди фурӯбурдро нишон медиҳад, ки мавҷудияти гурӯҳҳои эфириро тавсиф мекунад. Дар пайвастаҳои ба даст овардашуда дар соҳаҳои 3160-3450 см⁻¹ хатҳоиҳои васеъи фурӯбурд пайдо шуданд, ки ба лапишҳои валентии деформатсионии гурӯҳҳои функционалии ОН марбутанд. Соҳти эфирҳо (XXI - XXVI) бо спектроскопияи ИС тасдиқ карда шуд. Ҳамчун мисол, дар расми 1 спектри ИС-и эфири изопропил 3 α , 7 β - дигидрокси - 5 β - кислотаи холан нишон дода шудааст. Тозагии онҳоро хроматографияи газу моеъ тасдиқ кард. Эфирҳои нави изопропилии синтезшудаи 3 α , 7 β - дигидрокси - 5 β - кислотаҳои холан дар шароити зерин хроматография карда шуданд : ҳарорати термостат 255 °C, бухоркунандаҳо 290 °C, детектор - 280 °C, суръати интиқоли газ 40 мл/дақ, суръати гидроген 30 мл/дақ. дар хроматони N-AW диаметри доначаҳо 0,160-0,200 мм, дорои 3% SE -30. Дар расми 2 хроматограммаи омехтаи эфирҳои изопропилии кислотаҳои холан (XXI - XXVI) нишон дода шудааст. Барои исботи соҳти пайвастаи (XXIII) эфири изопропилии 3 α , 7 α - дигидрокси - 5 β - кислотаи холан синтези мутақобил истифода шудааст. Эфири изопропилии 3 α - атсетокси - 7 α - гидрокси - 5 β - кислотаи холан маълум аст. Мо ин синтезро такрор кардем, ин пайвастаро чудо кардем, ки соҳти он ба таври боварибахш муқаррар карда шудааст. Барои ҳалли ин масъала мо пеш аз ҳама реаксияи атсилониданро дар гурӯҳи гидроксил дар холати С-3, (XXIII) ва баъд гидролизи минбаъдаи пайваста (XXVII) ба пайвастаи (X) -ро омӯхтем.

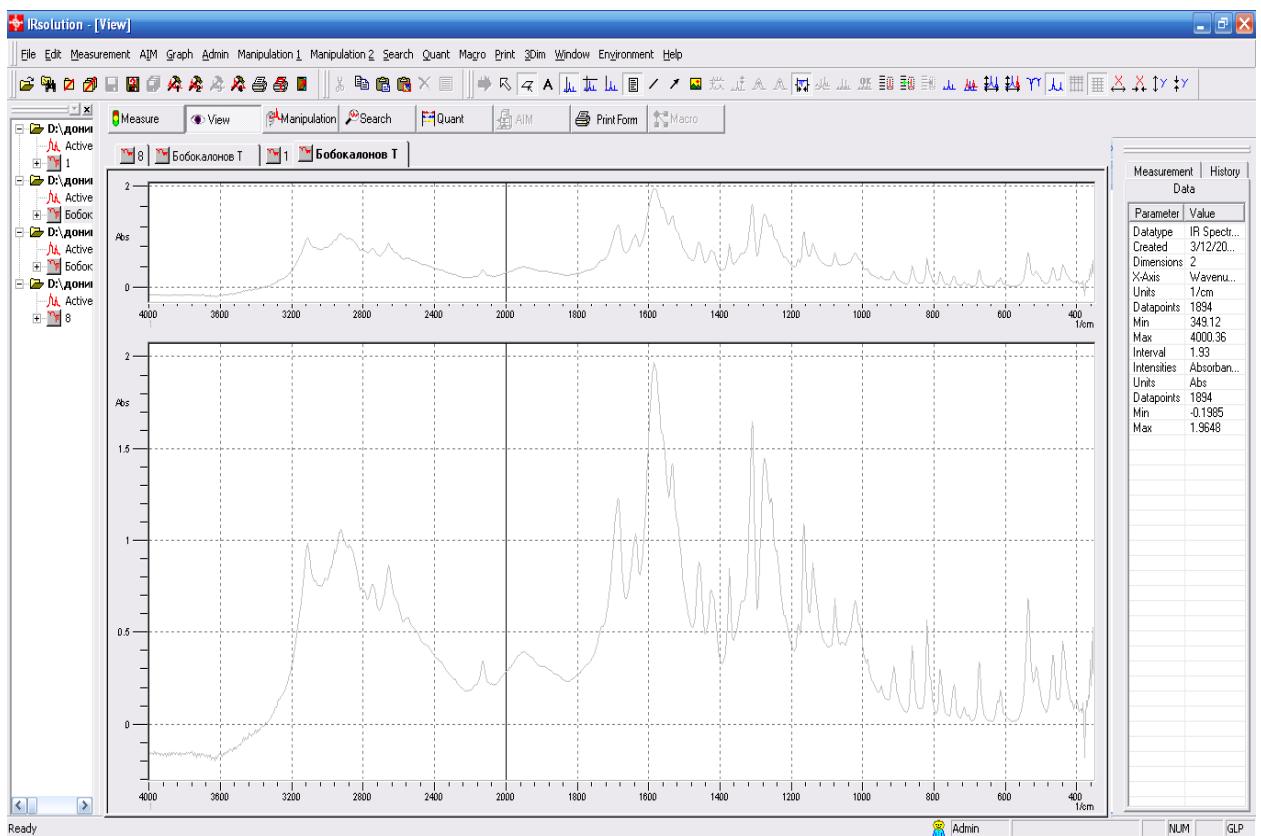


Баъд аз ин, пайвастаи (Х) мувофиқи нақшай зерин ба ҳосилаи изопропилиаш табдил дода шуд:

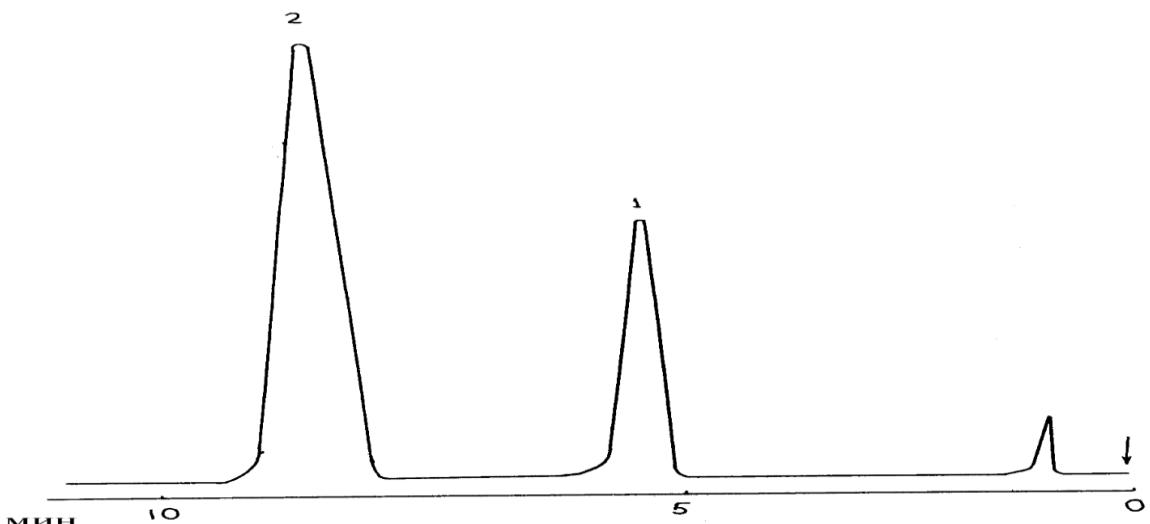
- реаксияи атсильонидани эфири изопропилии $3\alpha,7\alpha$ - дигидрокси - 5β - кислотаи холан (XXIII) ба эфири изопропилии 3α - атсетокси - 7α - гидрокси - 5β - кислотаи холан (XXVII)
- гидролизи минбаъда ва сипас ба эфири мураккаб гузаштан (XXIII) сохти онро бори дигар ба таври боварибахш тасдиқ мекунад.

Ҳамин тариқ, реаксияҳое, ки дар занцири паҳлӯии кислотаҳои холан ба амал оварда мешаванд, микдори зиёди дигаргуниҳои синтетикиро дар бар мегиранд, ки ҳам боиси тағйирёбии гурӯҳи карбоксилии аслӣ, ки сабаби ҳосил шудани намакҳо, эфирҳо ва амидҳои кислотаҳои холан мешавад, инчунин сабаби тағйирёбии дарозии занцири

пахлүй ва функционализатсия он бо пайваст шудани ҳосилахой гуногун мегарданд.



Расми 2. СИ эфири изопропилии 3α - атсетокси - 7α - гидрокси - 5β - кислотаи холан



Расми 3. ХГМ эфири изопропилии 3α - атсетокси - 7α - гидрокси - 5β - кислотаи холан

III.3. Синтез ва табдилоти 3α , 7α - дигидрокси - 5β -кислоти холан

Номгӯи маводи доруворе, ки дар асоси кислотаҳои холан дар тибби ҳозира истифода мешаванд, сол то сол меафзояд. Механизми таъсири кислотаҳои холан гуногун аст ва дар кадом равандҳои мубодилаи моддаҳо дар организм иштирок кардани онҳо дақиқ муайян карда нашудааст. Маълум аст, ки кислотаҳои холан ба равандҳои гуногуни биохимиявӣ дохил мешаванд, ки вайрон ва тағиyrёбии таркиби онҳо боиси тезу тунд шудани бисёр bemoriҳои ҷигар ва меъдаю rӯda мегардад [145,146,147].

Таҳлили маълумоти адабиёт нишон дод, ки синтези модификатсиониро барои ба даст овардани ҳосилаҳои гуногуни кислотаҳои холан пурзӯр кардан лозим аст. Бояд қайд кард, ки кислотаҳои холан дар молекулаашон як қатор ҳосиятҳои функционалӣ доранд, ки имкон медиҳанд соҳти онҳо мақсаднок тағиyr дода шаванд ва бо ин дар асоси онҳо ҳосилаҳои нави дорои ҳосиятҳои физиологии дилҳоҳ синтез карда шаванд.

Вазифаи таҳқиқоти давомдор дар ин самт аз таҳияи шароити оптималии синтези баъзе аналогҳои пайвастаҳои стероидҳои табиӣ, ки ҳосиятҳои гипохолестеролемикӣ, гиполипидемӣ, гепатопротекторӣ доранд, иборат аст.

Бинобар ин ҳосилкунии эфирҳои нави кислотаҳои холан ва омӯхтани ҳосиятҳои физикию химиявии онҳо бо мақсади муқаррар намудани соҳаҳои истифодабарии амалии онҳо вазифаи таъхирнапазир мебошад.

Ба мақсади таҳқиқоти амалишаванда омӯзиши мунтазами рафтори 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислотаи холан дар реаксияҳои табиати гуногун дохил мешавад.

Омӯзиши ҳосиятҳои химиявии 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислотаи холан (XIII) муҳим аст, зоро дар асоси он пайвастаҳои гуногуни

стериоидиеро, ки фаъолияти баланди биологӣ нишон медиҳанд, синтез кардан мумкин аст.

Ин пайвастаҳоро бо роҳи барқарор намудани 3α , 7α - диатсетокси - 12α - кето - 5β - метилхолат - (XXVIII), мувофиқи [148] синтез кардан мумкин аст.

Вақтҳои охир дар адабиёт баъзе корҳо ба табъ расидаанд, ки ба табдилоти гуногуни кислотаҳои холан, инчунин синтези баъзе намакҳо бахшида шудаанд [149].

Мо ин реаксияро дубора ба амал оварда, намаки натрийгии мувофиқро (XXIX) чудо кардем. Бо истифодаи намаки натрийгии 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислотаи холан бо таъсири мутақобилаи эпихлоргидрин (XXX) ба синтези эфири глитсидии кислотаи мувофиқ гузаштем.

Реаксия дар метанол дар 65^0 - 70^0C давоми 6 соат гузаронида шуд ва маҳсул (XXX) бо ҳосили миқдорӣ ҷудо карда шуд. Минбаъд кӯшиш карда шуд, ки реаксияи атсетилонидани маҳсул (XXX) гузаронида шавад. Атсетилонидани пайвастаи (XXX) ҳангоми истифодаи миқдори дукаратаи ангидриди атсетат дар бензол дар ҳарорати хона давоми 24 соат ба амал меояд. Пиридин ҳамчун катализатор истифода шуд. Баромади эфири глитсидии ба даст овардашуда 3α , 7α - диатсето - 5β - кислотаи холан (XXX) 93% -ро ташкил медиҳад.

Самти минбаъдаи таҳқиқоти мо ба гидролиз ва аминонидани пайвастаи (XXXI) бахшида шудааст. Ҳосиятҳои химиявии ҳосилаҳои глитсидҳои кислотаҳои холан ниҳоят нокифоя омӯхта мешаванд. Дар баробари ин, як қатор корҳое, ки дар солҳои охир анҷом дода шудаанд, нишон медиҳанд, ки ҳосилаҳои кислотаи холан, хусусан атсетилий ва глитсидӣ, метавонанд дар амал татбиқ шаванд.

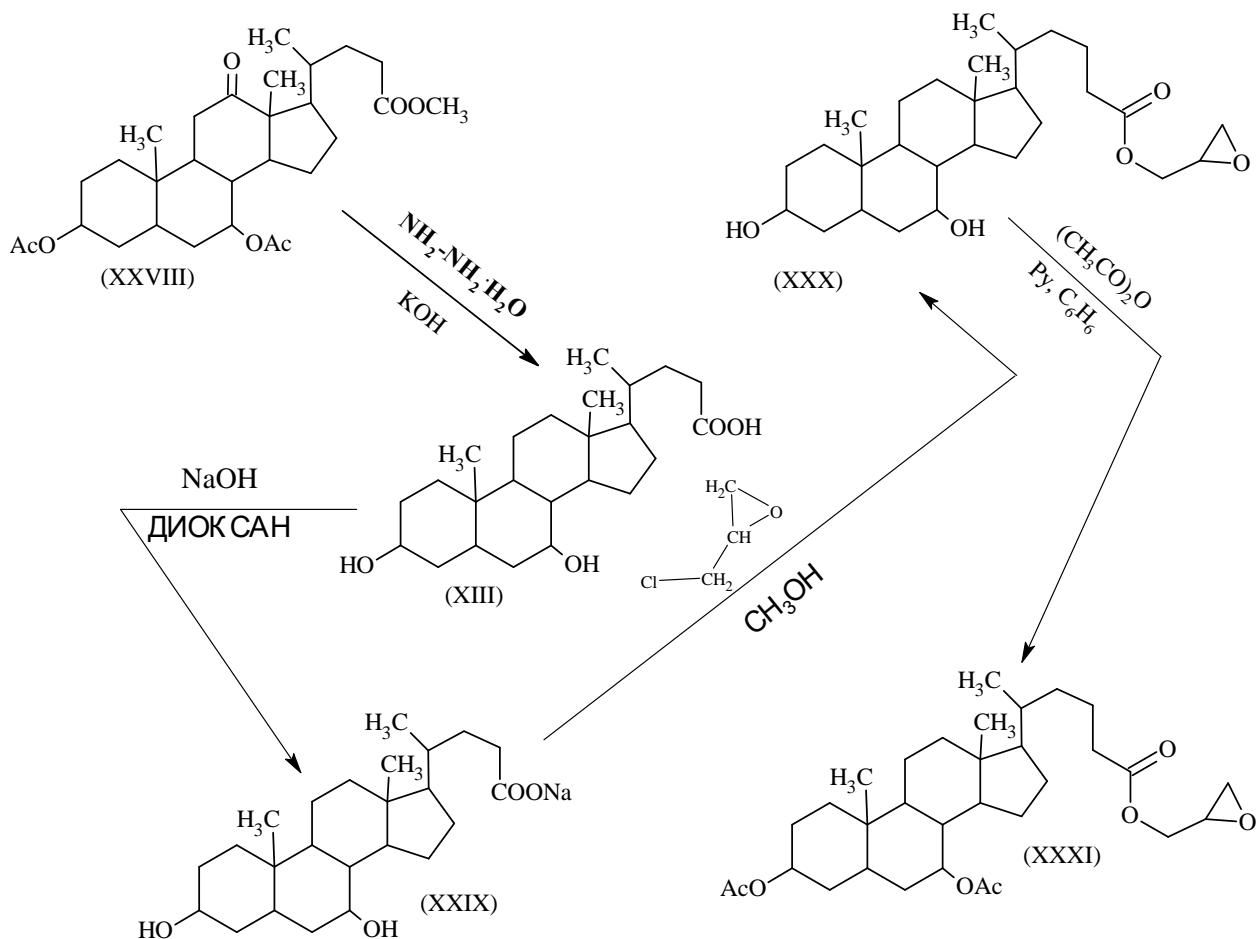
Бо мақсади ҷустуҷӯи самтҳои имконпазири истифодабарии баъзе ҳосилаҳои бисёрфункционалии 3α , 7α - диатсето - 5β - кислотаи холан, бо

истифода аз пайвастай мазкур озмоишҳои пешакии фармакологӣ гузаронида шуда, фаъолияти литолитикии онҳо омӯхта мешавад.

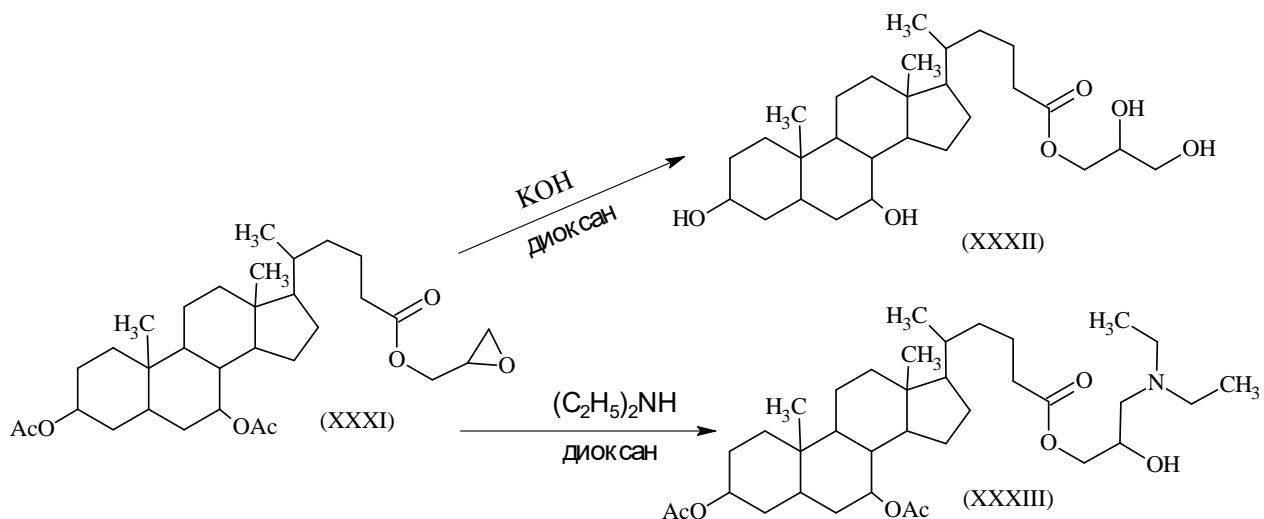
Дар робита ба ин, имкони синтез эфири глитсеринии 3α , 7α -дигидрокси - 5β -кислотаи холаниро (XXXII) аз пайвастаи (XXXI) таҳқиқ кардем.

Ин ба мо имконият дод, ки реаксияи гидролизи маҳсул (XXXI) бо маҳлули 30%-го гидроксиди калий дар муҳити 1,4-диоксан дар ҳарорати ҷӯшиши ҳалкунанд гузаронем. Дар ин ҳолат, се гурӯҳи функционалӣ дар як вақт гидролиз мешаванд. Пайвастаи охирин (XXXII) дар шакли кристаллии сафед ҷудо карда шуд, ки соҳти он ба таври эътиомдбахш муқаррар карда шуд.

Нақшаи реаксияи 43.



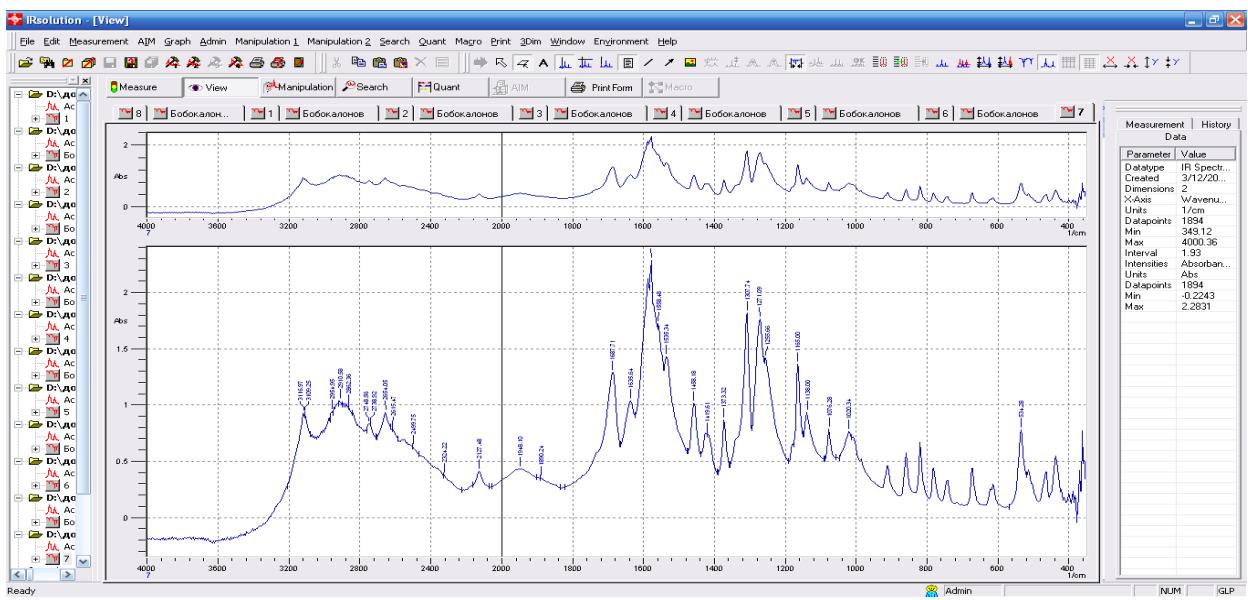
Давоми нақшаи реаксияи 43.



Корҳоро оид ба синтез ва табдилоти 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислотаи холан идома дода, мо қӯшиш кардем, ки реаксияи аминонии пайвастаро (XXX I) бо роҳи коркарди охирин бо маҳлули диэтиламин дар муҳити 1,4-диоксан анҷом дихем. Дар натиҷаи он эфири диэтилоксиаминопропилии $3\alpha, 7\alpha$ - диатсетокси - 5β - кислотаи холан (XXXIII) ҳосил шуд. Тасдиқи соҳти ҳама ҳосилаҳои синтезшудаи 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислотаи холан тавассути таҳлили элементӣ, спектри ИС ва РПМ гузаронида шуд. Натиҷаҳои таҳлили элементӣ, спектрҳои ИС ва муайян кардани константаҳои физикий-химиявии пайвастаи ибтидой (XXXIII) имкон медиҳанд, ки мавҷудияти гурӯҳҳои атсетил (- OCCH_3) дар соҳаҳои 1340 - 1350 см^{-1} , дар соҳаҳои 1295 - 1250 см^{-1} гурӯҳи (- COOCH_3) тасдиқ карда шаванд. Дар соҳаҳои 1690 - 1705 см^{-1} ҳатҳои хоси фурӯбурд пайдо шуданд, ки мавҷудияти гурӯҳи карбонил ($=\text{C=O}$)-ро дар мавқеи С12 нишон медиҳанд.

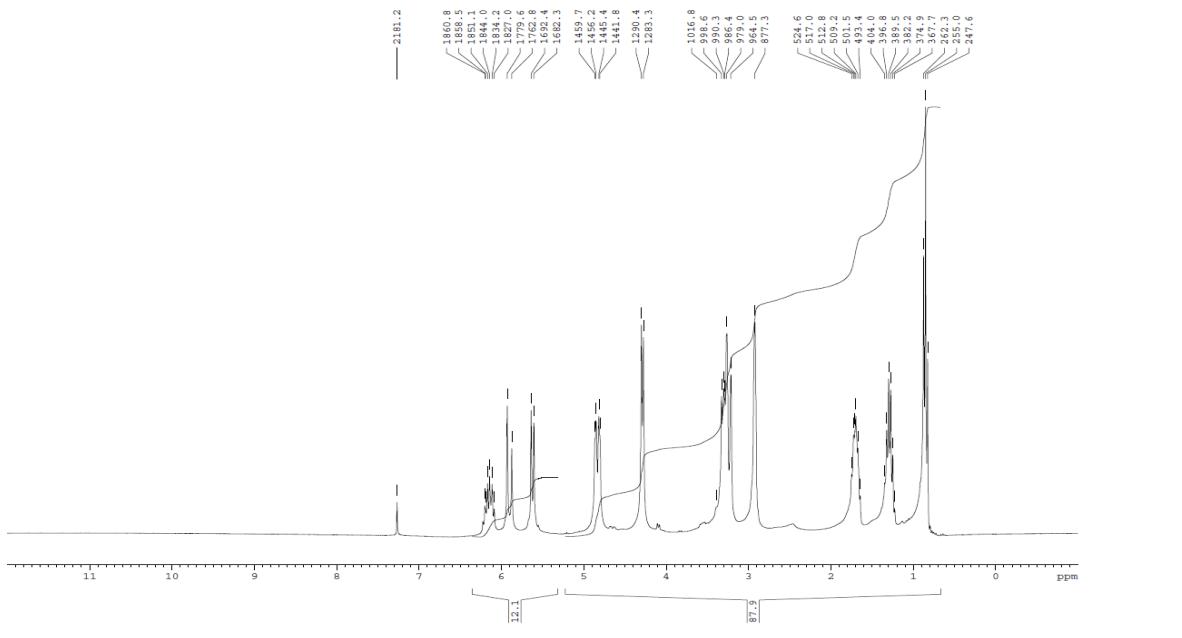
Мавҷудияти гурӯҳҳои гидроксил дар моддаи синтезшуда (XIII) тавассути таҳлили элементӣ спектри ИС ва спектроскопияи РПМ муайян карда шуд. Дар спектри ИС-и пайвастаи (XIII) дар соҳаҳои 3115 - 3450 см^{-1}

¹ хатҳои шадиди фурӯбурд дига мешаванд, ки мавҷудияти гурӯҳи OH-ро дар молекулаҳои омӯхташуда тасдиқ меқунад (расми 4).



Расми 4. СИ-эфири глитсидии 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислотаи холан

Тафсири спектри РПМ-и эфири глитсидии 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислотаи холан (XXX) ба мо имкон медиҳад, ки соҳти онро тасдиқ кунем. Спектри РПМ-и пайвастаи (XXX) дублети гурӯҳи метилро дар ҳудудҳои 0,80-0,85 ҳ.м. нишон медиҳад. Синглетҳои ҷойнишинҳо дар карбонҳои C-18, C-19 дар молекулаи стероидҳо дар соҳаҳои 1,05 ҳ.м. пайдо мешаванд. Сигналҳои хоси гурӯҳҳои метиленӣ (CH_2), ки дар молекулаи стероид мавҷуданд, дар соҳаҳои 1,12-1,30 мултиплет медиҳанд. Дар доираи 1,50-2,12 ҳ.м. порчаи эпоксидии мултиплет дига мешавад. Гурӯҳҳои гидроксилӣ дар мавқеи C-3 ва C-7 қисми стероидҳо сигнали васеъро дар доираи 2,12-2,50 ҳ.м. ташкил медиҳанд. Дар доираи 2,75 ҳ.м. синглети гурӯҳҳои метиленӣ мавҷудияти ҷойнишинҳои алифатиро тасдиқ меқунанд (расми 5).



Расми 5. ПМР-эфири глитсидии 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислотаи холан

Таҳлили спектрҳои ИС ва РПМ-и моддаҳои синтезшуда (XIII ва XXX) тасдиқи соҳти онҳоро нишон медиҳад.

Дар мавриди гурӯҳҳои гидроксилӣ дар молекулаҳои пайвастаҳо (XIII, XX IX ва XXX) бошад, онҳо дар спектрҳои ИС дар соҳаҳои ба лапишҳои валентии гурӯҳҳои гидроксилӣ (3150 - 3480 cm^{-1}) тааллукдошта хатҳои пуршиддати фурӯбурд нишон медиҳанд.

Хосиятҳои физикӣ-химиявии пайвастаҳои ҳосилшуда дар ҷадвали 4 нишон дода шудаанд.

Аз таҳқиқоти гузаронидашуда дида мешавад, ки ҳангоми омӯҳтани хосиятҳои химиявии 3α , 7α – дигидрокси – 5β – кислотаи холан ва баъзе аз аналогҳои он рафтор ва реаксияҳои онҳоро дар гурӯҳҳои OH ва COOH ба назар гирифтем.

Дар натиҷа шароитҳои оптималии синтези 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислотаи холан (XIII), эфири гликсидии $3\alpha, 7\alpha$ – дигидрокси – (XXX); эфири глитсидӣ $3\alpha, 7\alpha$ - диатсетокси - (XXXI); намаки натрийгии 3α , 7α - дигидрокси - (XXIX); эфири пропан-1,2-диол - (XXXII) ва эфири диэтилоксиаминопропили $3\alpha, 7\alpha$ - диатсетокси - 5β - кислотаҳои холан (XXXIII) таҳия ва муқаррар карда шуданд.

Чадвали 4.

Хосиятхой эфири диэтилоксиаминопропилии $3\alpha, 7\alpha$ – диатсетокси – 5β – кислотаи холани синтезшуда

№ р/т	Эфирхой изопропилии кислотаҳои холан	Баромад, %	Х.гуд., $^{\circ}\text{C}$	Ёфташуда / хисобшуда		Брутто формула
				C	H	
XIII	Кислотаи $3\alpha, 7\alpha$ – дигидрокси – 5β - холан	68	140-141	<u>73,30</u> 73,36	<u>10,12</u> 10,18	$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4$
XXVIII	Эфири метилии $3\alpha, 7\alpha$ – диатсетокси – 12α – кето – 5β - кислотаи холан	99	178-179	<u>68,83</u> 68,30	<u>8,88</u> 8,94	$\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{O}_6$
XXIX	Намаки натрийгии $3\alpha, 7\alpha$ – дигидрокси – 5β - кислотаи холан	95	Таҷзия	<u>69,48</u> 69,54	<u>9,36</u> 9,48	$\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{Na}$
XXX	Эфири глитсидии $3\alpha, 7\alpha$ – дигидрокси – 5β - кислотаи холан	89	91-92	<u>72,37</u> 72,29	<u>9,88</u> 9,81	$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_5$
XXXI	Эфири глитсидии $3\alpha, 7\alpha$ – диатсетокси – 5β - кислотаи холан	86	169-170	<u>69,71</u> 69,66	<u>9,29</u> 9,36	$\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_7$
XXXII	Эфири пропан-1,2-диолии - $3\alpha, 7\alpha$ – дигидрокси – 5β - кислотаи холан	89,6	79-80	<u>69,38</u> 69,49	<u>9,98</u> 9,93	$\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_6$
XXXIII	Эфири диэтилоксиаминопропилии $3\alpha, 7\alpha$ – диатсетокси – 5β – кислотаи холан	79	179-180	<u>71,37</u> 71,42	<u>9,47</u> 9,52	$\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{O}_7$

III.4. Боҳамтасиркуни 3 α , 7 α - дигидрокси - 5 β - кислотаи холан

Дар байни шохаҳои анъанавии химияи органикӣ, химияи пайвастаҳои стероидҳо (навъи кислотаҳои холан) баҳши қалонтарин аст. Аҳамияти ин самти кор аз нуқтаи назари соф илмӣ ва амалӣ сол то сол босуръат меафзояд.

Вобаста ба ин аз рӯи маълумоти адабиёт вақтҳои охир ба синтез ва таҳқиқи ҳосиятҳои физико-химиявӣ ва фармакологиии ҳосилаҳои гуногуни кислотаи холан таваҷҷуҳи махсус дода мешавад, ки ин ба аҳамияти бузурги амалии онҳо вобаста аст [150-151].

Рушди ба даст овардани маводи болозикр аз захираҳои табиӣ ва бо роҳи синтетикӣ дар ин самт ба эҳтиёҷоти саноати фармасевтӣ ба моддаҳои дорои фаъолияти ҳоси биологӣ, ки ба бисёр синфҳои пайвастаҳои стероидӣ ҳос аст, вобастгӣ дорад.

Таваҷҷуҳ ба стероидҳои навъи кислотаи холан афзуда истодааст, зоро ҳосилаҳои онҳо, ки як қатор гурӯҳҳои функционалӣ доранд, имкон медиҳанд, ки соҳти химиявиашон мақсаднок тағиیر дода шаванд ва ба ин васила пайвастаҳои нав бо фаъолияти биологии барҷаста намоён синтез карда шаванд.

3 α , 7 α - дигидрокси - 5 β - кислотаи холан ба таркиби қисми зиёди маводи доруворе, ки барои табобати бемориҳои ҷигар ва системаи сафро пешбинӣ шудаанд (асосан барои ҳал кардани сангҳои сафро ва кам кардани холестерин дар зардоби хун ва сафро) дохил мешавад.

Аз ин лиҳоз коркарди усулҳои самарарабаҳши ба даст овардани ҳосилаҳои нави 3 α , 7 α - дигидрокси - 5 β - кислотаи холан, омӯҳтани ҳосиятҳои физикӣ-химиявии онҳо ва муайян кардани фаъолияти биологӣ аз нуқтаи назари синтези органикӣ вазифаи таъхирнопазир мебошад.

Барои ба амал овардани синтези моддаҳое, ки ҳосиятҳои биологӣ доранд, дар асоси 3 α , 7 α - дигидрокси - 5 β - якчанд реаксияҳо бо истифода аз гурӯҳҳои карбоксил ва гидроксил, ки соҳти онҳо қаблан ба таври боварибаҳш исбот карда шуда буд [152] анҷом дода шуданд.

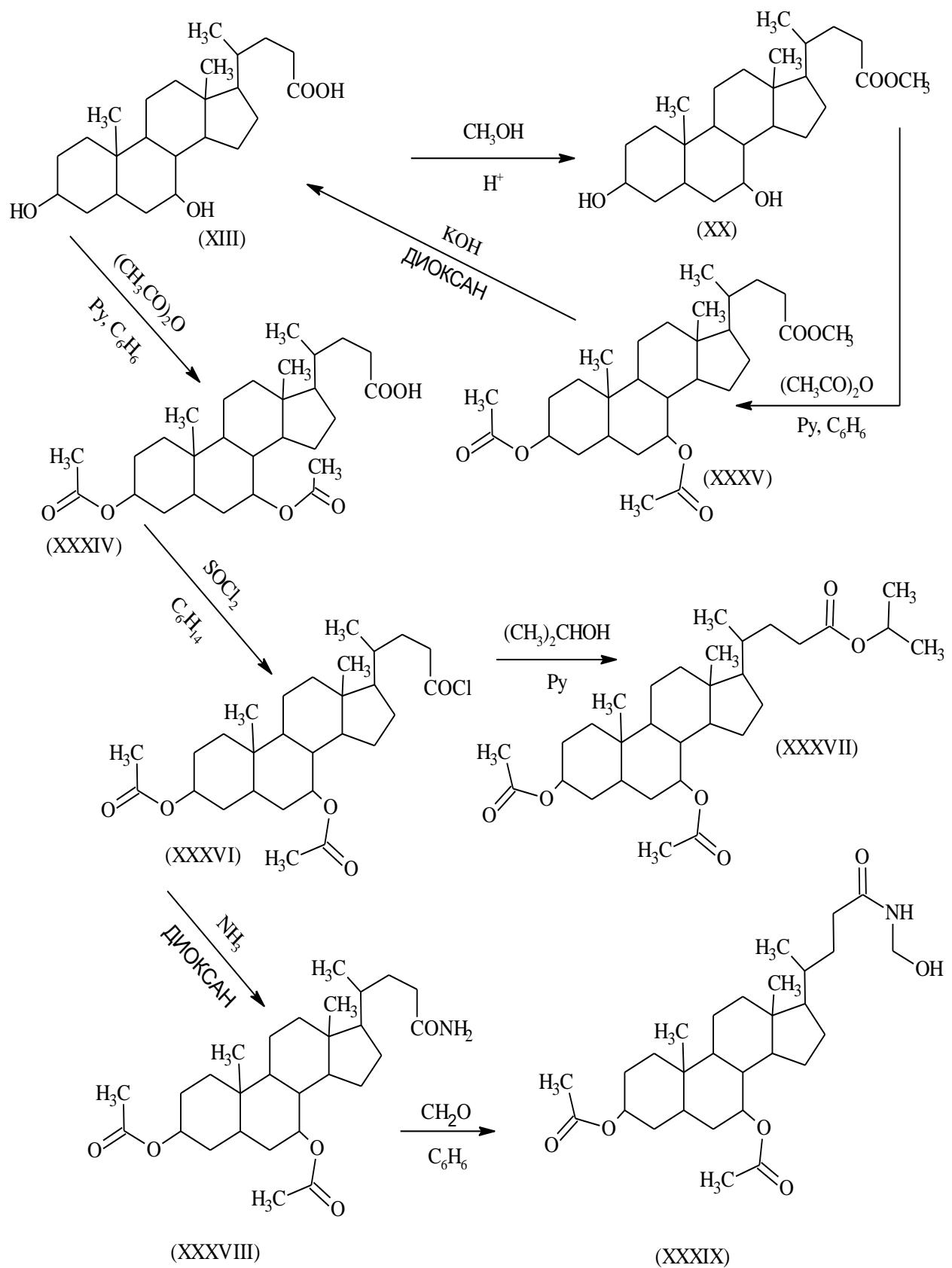
Бояд қайд кард, ки кислотаҳои холан дар мисоли 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислотаи холан бо рохи ворид кардани гурӯҳҳои карбоксил, гидроксил ҳамчун пайвастаҳои интихоб шуданд, ки чун ҷузъҳои моддаҳои фаъоли биологӣ, аз ҷумла доруҳо маълуманд ва мавриди таваҷҷӯҳ қарор доранд.

Аммо дар адабиёт оид ба синтези ҳосилаҳои шабеҳи кислотаҳои холан асарҳо каманд [153-154].

Пеш аз ҳама, мо синтези эфири метилии 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислотаи холанро (XX) анҷом додем, то гурӯҳи карбоксилро, ки барои тағйироти минбаъда зарур аст, муҳофизат кунем. Синтез тавассути реаксияи спирти метил бо кислотаи ибтидой гузаронида шуд ва кислотаи концентратсияи сулфат ҳамчун катализатор истифода шуд. Ҳосилнокии эфири метилии 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислотаи холан 93% -ро ташкил медиҳад. Сохти пайваста (XX) тавассути спектроскопияи ИС тасдиқ карда шуд.

Бо мақсади ба даст овардани моддаҳои, ки ҳосиятҳои литолитӣ доранд, мо дар асоси эфири метилии 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислотаи холан (XX) ва 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислотаи холан (XIII) тавассути гурӯҳҳои гидроксилӣ якчанд реаксияҳоро анҷом додем.

Рафтори гурӯҳҳои гидроксилӣ дар карбонҳои C-3 ва C-7 дар молекулаи пайвастаҳои (XIII) ва (XX) дар реаксияи атсилонидан омӯхта шуд. Реаксияи охирин бо ангидриди атсетат нишон дод, ки дар ҳарорати хона, дар давоми 23-24 соат дар муҳити пиридин, эфири метилии 3α , 7α - диатсетокси - 5β - кислотаи холан - (XXXV) ва 3α , 7α - диатсетокси - 5β - кислотаи холан - (XXXIV) миқдоран ҳосил мешаванд.

Нақшаи реаксияи 44.

Баъдан, мо құшиш кардем, ки синтези мутақобилро анчом дихем, то сохти моддаи аввала $3\alpha, 7\alpha$ - дигидрокси - 5β - кислотай холан (XIII)-ро бо мақсади тафтиш кардани тозагии стероиди ибтидоии интихобшуда анчом дода шавад. Барои ҳалли ин масъала мо реаксияи гидролизи эфири метилии $3\alpha, 7\alpha$ - диатсетокси - 5β - кислотай холанро бо маҳлули гидроксиди калийи 30% омұхтем.

Гузаронидани реаксияи гидролизи эфири метилии $3\alpha, 7\alpha$ - диатсетокси - 5β - кислотай холан (XXXV) ва ҳосил шудани маҳсул (XIII) сохти (XXXV)-ро бори дигар ба таври боварибахш тасдиқ мекунад.

Омұзиши ҳосиятҳои химиявии моддаи (XXXIV) тавағчұхи ҳоса дошт. Шароити реаксия барои ба даст овардани хлорангидриди кислотай $3\alpha, 7\alpha$ - диатсетокси - 5β - кислотай холан (XXXVI) коркард карда шуд.

Муайян карда шуд, ки шарти қобили қабули таъсири мутақобилаи моддаи (XXXIV) бо хлориди тионил ҳарорати реаксия $75-80\ ^\circ\text{C}$, вақт 7-8 соат, таносуби реагентҳо 1:2, мұхит бензоли хушк мебошад.

Омұзиши реаксияи чойивазкунни нуклеофилі дар хлорангидриди $3\alpha, 7\alpha$ - диатсетокси - 5β - кислотай холан аз нұқтаи назари зиёд кардани номгүи ҳосилаҳои нави кислотаҳои холан, инчунин гирифтани маълумоти бештар дар бораи рафтори ин моддаҳо дар реаксияи ивазкунни нуклеофилі анчом дода шуд.

Гузаронидани чунин реаксияҳо дикқати моро ба он чалб намуд, ки пайвастаҳои дар таркибашон атомҳои хлори фаъол дошта ба реаксияҳои чойивазкунни нуклеофилі дохил шуда метавонанд ва ин барои синтези пайвастаҳои нав, аз құмла онхое, ки фаъолияти таҳминии биологијдоранд, имкониятҳои вәсеъ мекушояд.

Хамин тарик, ҳангоми гарм кардани хлорангидриди кислотай $3\alpha, 7\alpha$ - диатсетокси - 5β - кислотай холан (XXXVI) бо спирти изопропил, эфири изопропилии кислотай мувоғиқ (XXXVII) бо баромади 89% ба даст омад. Таҳқиқоти спектрій далели гузариши реаксияро тасдиқ

мекунад, ки онро бо пайдошавии хатҳои шадиди фурӯбурд дар соҳаҳои 1290-1160 см⁻¹ шарҳ медиҳад. Ин мавҷудияти гурӯҳҳои эфириро дар молекулаи омӯхташуда тавсиф мекунад.

Барои ба даст овардани пайвастаҳои дорои фаъолияти потенсиалии биологӣ, амидонидани хлорангидриди 3 α , 7 α - диатсетокси - 5 β - кислотаи холан (XXXVI), ки ҳангоми коркард бо аммиаки концентронида дар бензол ба осонӣ ҳосил мешавад (XXXVIII) аҳамияти зиёд дорад.

Ҳангоми таъсири амиди 3 α , 7 α - диатсетокси - 5 β - кислотаи холан бо формалдегид дар муҳити бензоли хушк дар зарфи пӯшида N-гидроксиметиламиди соҳти мувофиқ (XXXIX) ба даст меояд.

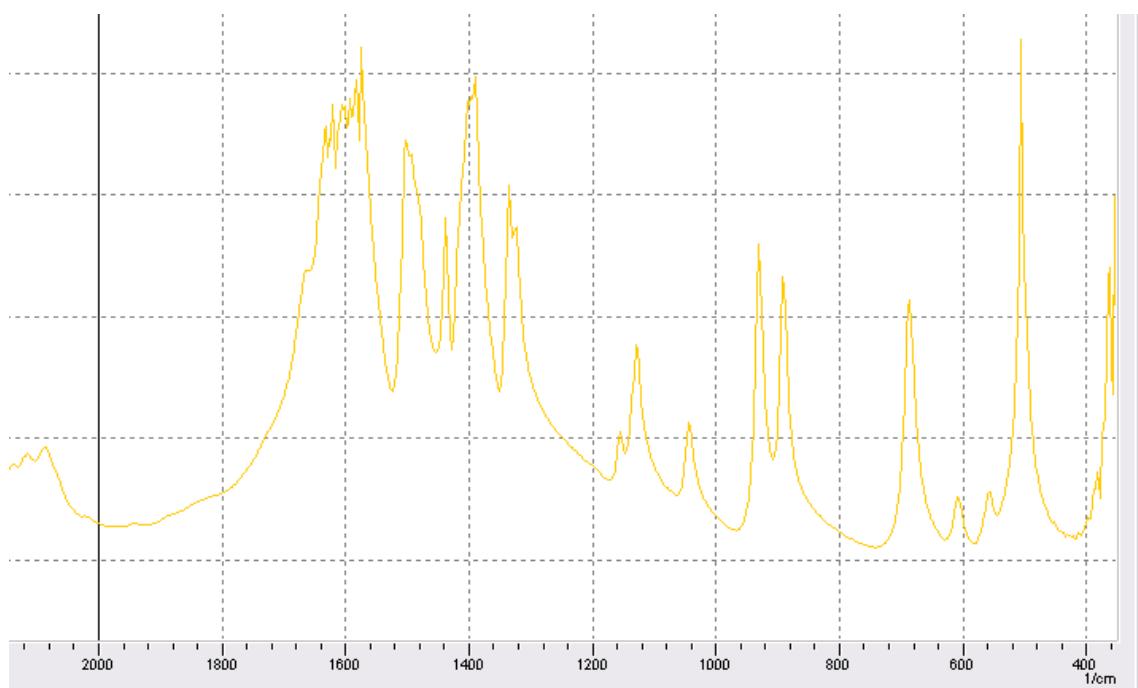
Дигар аминҳои ибтидой низ бо хлорангидриди 3 α , 7 α - диатсетокси - 5 β - кислотаи холан (XXXVI) таъсир карда, амидҳои мувофиқро ҳосил мекунанд.

Тозагии пайвастаҳо (XIII, XX, XXXIV, XXXV, XXXVI, XXXVII, XXXVIII ва XXXIX) тавассути хроматографияи маҳинқабат дар лавҳаҳои Силуфол назорат карда шуд. Элюентҳо : хлороформ-метанол (8:3), атсетон-метанол (6:2), ошкоркунанд - буғи йод. Рӯйхати пайвастаҳо (XXXIV - XXXIX), баромад бо %, ҳарорати гудозиш ва маълумоти таҳлили элементҳо дар ҷадвали 5 оварда шудаанд.

Соҳти пайвастаҳои ба даст овардашуда бо таҳлили спектрӣ ва элементарӣ, инчунин бо усули химиявии синтези мутақобил тасдиқ карда шуд. Аз ҷумла, хатҳои ҳоси фурӯбурди гурӯҳи C = O дар 1670 - 1725 см⁻¹ дар пайвастаҳои (XXXVIII) ва (XXXIX), гурӯҳҳои OH - дар 3160 - 3430 см⁻¹ дар пайвастаҳои (XIII) ва (XX) ошкор карда шуданд.

Таҳлили спектрҳои ИС, маълумоти таҳлили элементарии ҳосилаҳои атсетилий нишон медиҳанд, ки ҳангоми реаксияи атсетилонидан (XIII ва XX) дигар маҳсулот ҳосил намешавад. Дар спектрҳои ИС-и ҳосилаҳои атсетилии синтезшудаи стероидҳои мувофиқ (XXXIV - XXXV) хатҳои фурӯбурди ҳоси лапиши валентии гурӯҳҳои

атсетил дар $1345 - 1350 \text{ см}^{-1}$ ва хатҳои шадиди фурӯбурди гурӯҳҳои - COOR дар соҳаҳои 1285 ва 1255 см^{-1} мавҷуданд. Инчунин ба таври назаррас нопадид шудани хати фурӯбурди лапиши валентии гурӯҳҳои гидроксилӣ дар $3150 - 3450 \text{ см}^{-1}$ мушоҳида мешавад (Расми 6).



Расми 6. СИ -N -оксиамиди - 3α , 7α - диатсето - 5β - кислотаи холан

Ҳамин тариқ, ин таҳқиқот рафтори 3α , 7α – дигидрокси – 5β – кислотаи холан ва баъзе ҳосилаҳои онро дар реаксияҳои табииати гуногундошта баррасӣ мекунад.

Реаксияҳое, ки дар гурӯҳҳои карбоксил ва гидроксилҳои $3\alpha, 7\alpha$ - дигидрокси - 5β - кислотаи холан ва 3α , 7α - диатсетокси - 5β - кислотаи холан ба амал меоянд ва барои синтез кардани пайвастаҳои нави аз ҷиҳати биологӣ фаъол асос гаштанд, ҳамаҷониба баррасӣ карда шуданд.

Чадвали 5.

Хосиятҳои баъзе ҳосилаҳои 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислоти холан

№ р/т	Номи пайвастаҳо	Баромад, %	Х.гуд., $^{\circ}\text{C}$	Ёфташуда / ҳисобшуда		Брутто формула
				C	H	
XXXIV	3α , 7α - диатсето - 5β - кислотаи холан	87	121- 122	<u>70,48</u> 70,56	<u>9,22</u> 9,30	$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_6$
XXXV	Эфири метилии 3α , 7α - диатсето - 5β - кислотаи холан	92	78-79	<u>70,89</u> 71,03	<u>9,30</u> 9,38	$\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_6$
XXXVI	Хлорангидриди 3α , 7α - диатсето - 5β - кислотаи холан	89	93-94	<u>67,98</u> 67,92	<u>8,68</u> 8,75	$\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{O}_5\text{Cl}$
XXXVII	Эфири изопропилии 3α , 7α - диатсето - 5β - кислотаи холан	88	97-98	<u>71,70</u> 71,83	<u>9,60</u> 9,65	$\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_6$
XXXVIII	Амиди 3α , 7α - диатсето - 5β - кислотаи холан	84	103- 104	<u>70,77</u> 70,85	<u>9,28</u> 9,34	$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{N}$
XXXIX	N - оксиамиди - 3α , 7α - диатсето - 5β - кислотаи холан	83.6	111- 112	<u>70,79</u> 70,84	<u>9,57</u> 9,64	$\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{O}_6\text{N}$

III.5. Табдилоти 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислотаи холан

Айни замон дар тамоми соҳаҳои асосии химияи органикӣ ҷустуҷӯи доруҳои наве, ки барои муолиҷаи беморони гирифтори патологияҳои гуногуни гепатобилиарӣ пешбинӣ шудаанд, амалӣ карда мешавад, аммо барои амалӣ намудани синтези пайвастаҳои мураккаби табиӣ бо истифода аз баъзе стероидҳо ба монанди кислотаҳои холан маҳорати калон талаб карда мешавад.

Таваҷҷуҳ ба ин синфи пайвастаҳо пеш аз ҳама ба имкони истифодаи онҳо ҳамчун амфи菲尔ҳои катионӣ, гипохолестеролемикӣ, гиполипидемӣ, литолитикӣ, зидди илтиҳобӣ, зиддивирусӣ, инчуунин агентҳои гепатротекторӣ вобаста аст [155].

Солҳои охир оид ба табдилоти химиявӣ ва функсияҳои биологии кислотаҳои холан дар адабиёт як қатор интишорот ба назар мерасанд. Бо вуҷуди ин, маълумот дар бораи табдилоти химиявии кислотаҳои холан то ҳол ҷамъбаст карда нашудааст [156].

Реаксияҳои занчири паҳлӯии кислотаҳои холан хеле муҳтасар баррасӣ карда мешаванд. Асосан реаксияҳое оварда шудаанд, ки ба ташаккули пайвастаҳои массаи молекулавии хурддошта сабабгор мешаванд.

Дар ин бобат синтези ҳосилаҳои нави кислотаҳои холан, маҳсусан 3α , 7β - дигидрокси - ва 3α , 7α - дигидрокси 5β - кислотаҳои холан вазифаи муҳим ва таъхирназари химияи тиббӣ мебошанд, зоро онҳо аллакай як қисми доираи васеи доруҳои мебошанд, ки барои табобати бемориҳои ҷигар ва роҳҳои талҳагузар пешбинӣ шудаанд (асосан ҳосиятҳои литолитикӣ, гипохолестеролемикӣ ва гиполипидӣ доранд).

Передмети ин кор тағйиротҳои химиявии $3\alpha, 7\alpha$ - дигидрокси - 5β - кислотаи холан - яке аз кислотаҳои асосии талҳаи одам ва ширхӯрон ба ҳисоб меравад.

Вазифаи асосии таҳқиқоти мазкур синтези ҳосилаҳои нави 3α , 7α - дигидрокси - 5β - кислотаи холан бо гурӯҳҳои гуногуни функционалий бо

роҳи гузаронидани реаксияҳои гуногун дар қисмҳои гидроксил ва карбоксилии молекула мебошад.

Маълум аст, ки барои ба даст овардани доруҳое, ки сангҳои холестериниро дар сафро ва роҳҳои он ҳал мекунанд, муаллифон дар асоси эфирҳои кислотаи холан бо истифода аз гурӯҳҳои карбоксил ва гидроксил баъзе реаксияҳо гузаронидаанд.

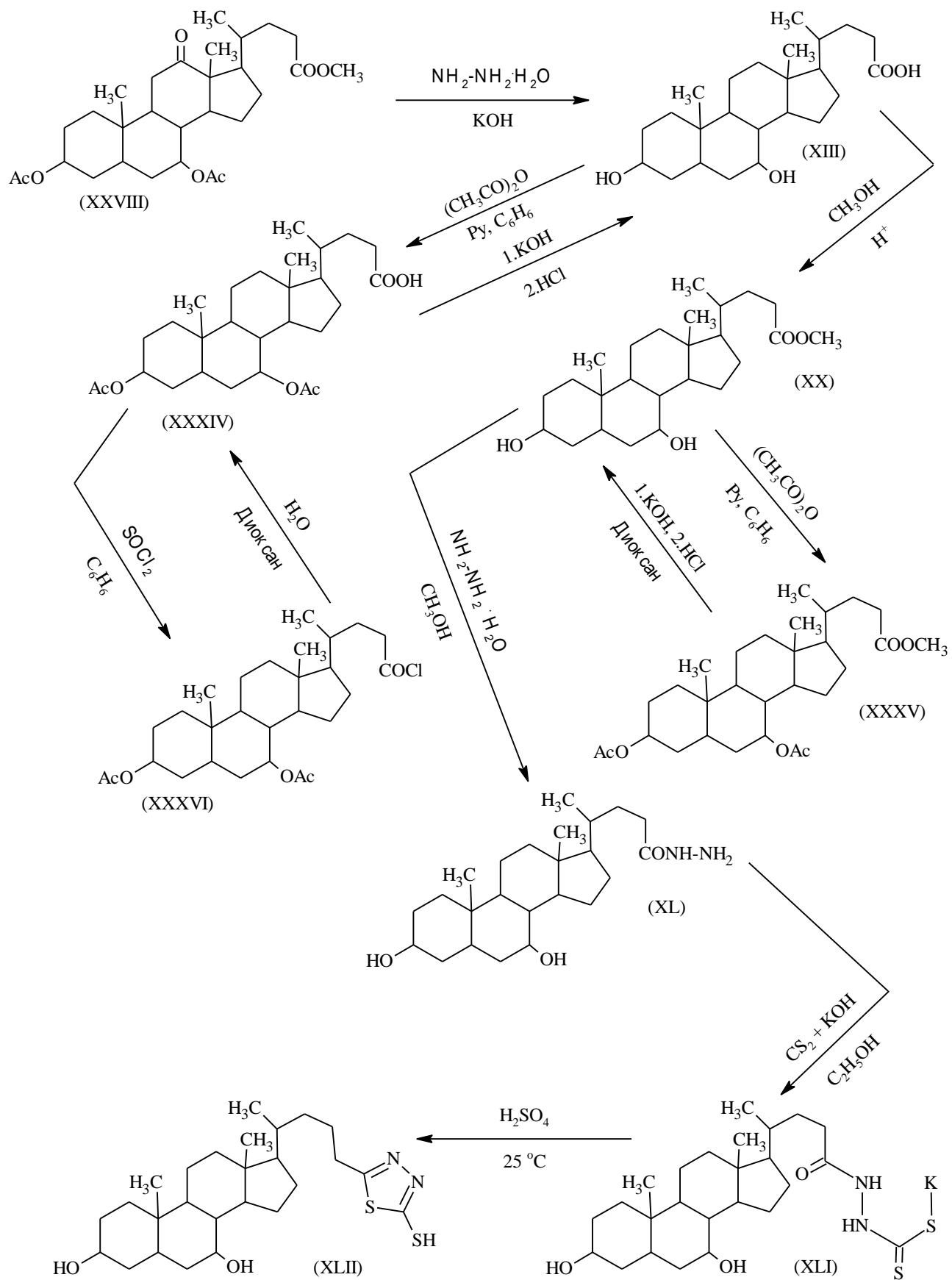
Рафтори гурӯҳҳои гидроксилии карбони C-3 и C-7 дар молекулаи эфири метилии $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -тригидрокси- 5β -кислотаи холан дар реаксияҳои атсильонидан омӯхта шуд. Минбаъд, реаксияҳои оксидшавӣ, ки дар гурӯҳи гидроксил ба амал меоянд, омӯхта шуда, сипас таҳқиқот ба муайян кардани қобилияти реаксионии қисми гидроксилии стероид равона карда шуданд. Дар натиҷа эфири метилии $3\alpha, 7\alpha$ -диатсетокси- 12α -кето- 5β -кислотаи холан бо баромади хуб ба даст оварда шуд. (XXVIII) .

Вобаста ба ин дар марҳалаи якум синтези $3\alpha, 7\alpha$ -дигидрокси- 5β -кислотаи холаниро (ХIII) ба амал оварда шуд.

Барои синтез кардани пайвастаи ибтидой (ХIII) ба мо муюссар шуд, ки реаксияи ҳамзамон гидролиз ва барқароркуни махсулро (XX VIII) аз рӯи усули Кижнер - Волф гузаронем.

Дар натиҷаи реаксияи этерификатсия аз спирти метил эфири метилии $3\alpha, 7\alpha$ -дигидрокси- 5β -кислотаи холан (XX) синтез карда шуд. Реаксия бо роҳи ҷӯшонидани метанол бо кислотаи холан дар иштироқи осори кислотаҳои минералий анҷом дода шуд.

Нақшаи реаксияи 45.



Таҳқиқоти минбаъда ба омӯзиши рафтори гурӯҳҳои гидроксили атомҳои карбон C-3 ва C-7 дар молекулаҳои 3 α , 7 α - дигидрокси - 5 β - кислотаи холан (ХІІІ) ва эфири мувофиқи он (ХХ) дар реаксияҳои атсильонидан равона шуд. Реаксияҳои онҳо бо миқдори дукаратаи ангидриди сирко нишон доданд, ки дар ҳарорати 25 °C дар давоми 23-24 соат дар бензол дар иштироқи пиридин 3 α , 7 α - диатсетокси - 5 β - кислотаи холан (ХХХV) (ХХХVI) новобаста аз соҳти эфири истифодашаванда ва худи кислота бо баромади қариб миқдорӣ мушоҳида мешавад.

Пас аз ин, мо кӯшиш кардем, ки синтези мутақобилро бо мақсади муқаррар кардани соҳти аслии 3 α , 7 α - дигидрокси - 5 β - кислотаи холан (ХІІІ) ва эфири метилии 3 α , 7 α - дигидрокси - 5 β - кислотаи холан (ХХ) анҷом дихем. Барои ичрои ин реаксияи гидролиз бо маҳлули 30% гидроксиди калий ва туршонидани минбаъдаи диатсетокси кислотаи холан ва реаксияҳои бевоситай атсильонидани 3 α , 7 α - дигидрокси - 5 β - кислотаи холан бо истифода аз миқдори дукаратаи агенти атсильонанда ва пиридин омӯхта шуд. Пайвастаҳое, ки бо роҳҳои гуногун ба даст оварда шудаанд, аз ҷиҳати хосият, тавсифоти спектралии ИС, инчунин ҳарорати гудозиши намунаи онҳо комилан якхелаанд.

Тағсири спектрҳои ИС ва маълумоти таҳлили элементарии ҳосилаҳои атсильӣ (ХХХIV - ХХХV) нишон медиҳад, ки ҳангоми реаксияи атсильонидан маҳсулоти дигар ба вучуд намеояд.

Дар спектрҳои ИС ҳосилаҳои аслии стероидҳо (ХХХIV - ХХХV) хатҳои хоси фурӯбурди лапиши валентии гурӯҳҳои атсетил дар 1345 - 1350 см⁻¹ ва хатҳои шадиди фурӯбурди - COOCH₃ -и пайвастаи (ХХХV) дар соҳаҳои 1290 см⁻¹ мавҷуд аст. Инчунин аз байн рафтани хати фурӯбурди лапиши валентии гурӯҳҳои гидроксилиӣ дар 1345 - 1350 см⁻¹ низ ба назар мерасад.

Дар байни усулҳои синтези ҳосилаҳои кислотаи холан усулҳое махсусан ҷолибанд, ки имкон медиҳанд то ҳосилаҳои ин системаи стероидӣ дар як зина бо баромади хуб аз пайвастаҳои ибтидоии мавҷуда ба даст оварда шаванд.

Омӯзиши реаксияи ба даст овардани хлорангидриди кислотаи 3α , 7α -диатсетокси - 5β - кислотаи холан - (XXXVI) таваҷҷуҳи махсусро ба худ ҷалб кард. Ҳаминро ба назар гирифта, ба ҷустуҷӯи агенти пурсамари хлоронандаи маҳсул- (VI) шурӯъ намудем. Пеш аз ҳама хлориди тионил мавриди истифода қарор гирифт.

Таҷрибаҳо нишон доданд, ки миқдори дукарата ҳисобшудаи хлориди тионил дарベンзоли хушк дар ҳарорати $75 - 80^{\circ}\text{C}$ дар давоми 5-6 соат 3α , 7α -диатсетокси - 5β - кислотаи холан ба хлорангидриди кислотаи соҳти мувоғик - (XXXVI) бо баромади хуб (80-85%) табдил меёбад.

Ин реаксия инчунин таваҷҷуҳи моро бо он ҷалб кард, ки маҳсулоте, ки аз он ҳосил мешавад, дорон атоми хлори фаъол буда, метавонад ба реаксияҳои ҷойивазкунии нуклеофилий дохил шавад, ки барои синтези пайвастаҳои нав, аз ҷумла онҳое, ки эҳтимол дорад, фаъолияти биологӣ дошта бошанд, имкони васеъ фароҳам меорад.

Соҳти пайвастаи (XXXIV), яъне. $3\alpha, 7\alpha$ -диатсетокси - 5β - кислотаи холан бо роҳи синтези мутақобил бо роҳи гидролизи хлорангидриди кислотаи мувоғик (XXXIV) бо об ба кислота тасдиқ карда шуд.

Бо мақсади пайдо кардани моддаҳои нави аз ҷиҳати биологӣ фаъол дар як қатор ҳосилаҳои функционалии кислотаҳои холан, оид ба таҳияи усули синтези препаративӣ дар асоси эфири метилии 3α , 7α -дигидрокси - 5β - кислотаи холан таҳқиқот гузаронида шуд. Рафтори эфири метилии $3\alpha, 7\alpha$ -дигидрокси - 5β - кислотаи холан дар реаксияи гидразидонидан - (XX) баррасӣ карда шуд.

Чустучӯи шароити оптималии реаксияи гидразидонидан нишон дод, ки эфири ибтидоии дар боло баррасишууда дар муҳити спирти метил дар ҳарорати чӯшиши ҳалкунанда бо истифода аз гидразингидрат ҳамчун агенти гидразидкунанда (XL) гидразидатсия мешавад.

Дар ИС - спектри ҳосилаи гидразидӣ - (XL) хатҳои хоси фурӯбурди лапиши валентии гурӯҳҳои гидроксилӣ дар $3450 - 3460 \text{ см}^{-1}$ ва NH_2 - дар соҳаҳои 3380 см^{-1} мавҷуданд.

Дар адабиёте, ки ба табдилоти химиявии кислотаҳои холан бахшида шудааст, микдори маҳдуди мисолҳои синтези ҳосилаҳои гетеросиклии сулфурдоштаи онҳоро ёфтани мумкин аст.

Таҳқиқоте, ки ба омӯхтани ҳосиятҳои кислотаҳои холан ва ҳосилаҳои онҳо, аз ҷумла боқимондаҳои баъзе пайвастаҳои гетеротиклии сулфур доранд, низ ояндаи хуб доранд.

Ин бо он шарҳ дода мешавад, ки молекулаҳои шабехе, ки дар таркибашон порчаҳои дорои фаъолияти баланди биологӣ доранд, метавонанд таъсири бештаре нишон диҳанд ё фаъолияти биологии қаблан номаълумро нишон диҳанд.

Минбаъд, мо реаксияи дигареро анҷом додем, ки дар он қӯшиши иваз кардани як атоми гидроген дар гурӯҳи гидразиди пайвастаҳо анҷом дода шуд - (XL).

Барои ин гидразиди $3\alpha,7\alpha$ - дигидрокси - 5β - кислотаи холан дар этаноли холис бо дисулфиди карбон ва гидроксиди калий ба реаксия дохил карда шуд. Дар натиҷа намаки калийгии $3\alpha,7\alpha$ - дигидрокси - 5β - кислотаи холанодитиокарбазин (XLI) ба даст омад.

Рафтори пайвастаи бадастомада - (VIII) дар реаксияҳои сиклизатсияро аз нуқтаи назари инкишофи минбаъдаи ҳосилаҳои нави кислотаҳои холан баррасӣ мекунем.

Вобаста ба ин, реаксияи таъсири мутақобилаи намаки калийгии $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси- 5β -кислотаи холанодитиокарбазин (XLI) бо кислотаи контцентронидаи сулфат дар ҳарорати хона омӯхта шуд.

Дар натиҷа 5 -меркапто- $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси- 5β -холан- $1,3,4$ -тиадиазол – (XLII) ба даст омад.

Соҳти пайвастаҳои синтезшуда (ХІІІ, ХХ, XXVІІІ, XXXIV, XXXV, XXXVI, XL, XLI, XLII) тавассути ИС, спектроскопияи РМП, таҳлили элементӣ ва дар баъзе мавридҳо усулҳои химиявии синтези мутақобил истифода шуданд.

Ҳамин тариқ, бори аввал қӯшиш карда шуд, ки рафтори $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси- 5β -кислотаи холан дар реаксияҳои этерификтсия, атсилонидан, гидролиз, гидразидизатсия ва сиклизатсия ҳамаҷониба омӯхта шавад ва муайян гардид, ки чунин реаксияҳо комилан имконпазиранд ва бо истифода аз онҳо ҳосилаҳои сершумори $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси- 5β -кислотаи холанро ба даст овардан мумкин аст.

III.6. Синтез ва баъзе табдилот дар асоси намаки натрийгии $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси- 5β -кислотаи холан

Бояд гуфт, ки бинобар тамоюли худагрегатсия ва ташаккули соҳтҳои митселлярӣ кислотаҳои холан ва намакҳои онҳо бо металлҳои ишқорӣ ҳамчун реагентҳои ёрирасон дар синтези наноматериалҳои соҳтҳои гуногун ва омӯзиши хосиятҳои онҳо истифода мешаванд [157]. Намакҳои натрийгии кислотаҳои холан барои баромадиnanoструктураҳо бо дохил кардани молекулаҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъол барои интиқоли мақсаднок ба узвҳо ва бофтаҳо ё баланд бардоштани хосияти биологии онҳо истифода мешаванд.

Солҳои охир кислотаҳои холан таваҷҷуҳи олимони соҳаҳои гуногуни илми химия: химияи тиббӣ, химияи фармасевтӣ, маводшиносӣ ва ғайраро ҷалб карда истодаанд.

Аз сабаби доираи васеи фаъолияти биологии аслӣ, ҳосиятҳои беназири физикий-химиявӣ, ҳосиятҳои соҳтӣ ва дастрасии баланд доштан, кислотаҳои холан маводи ибтидоии ояндадор барои табдилоти химиявӣ мебошанд.

Илова бар ин, дар асоси кислотаи холан агентҳои литолитӣ синтез карда шудаанд, ки дар амалияи тиббӣ васеъ истифода мешаванд.

Бояд қайд кард, ки намакҳои натрийгии кислотаҳои холан дар амал ҳамчун сурфактанти биологӣ дар байни доруҳои фармасевтӣ васеъ истифода мешаванд.

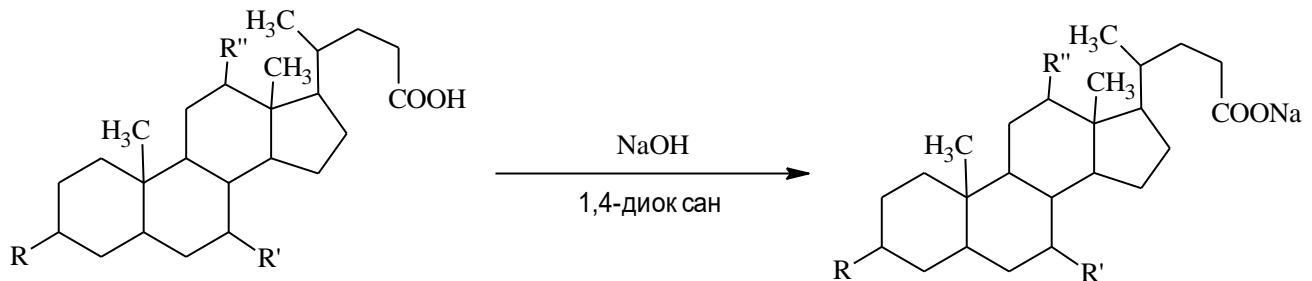
Ҳар сол дар ҳамаи корхонаҳои гӯшт ҳазорҳо тонна сафрои чорво партофта мешавад, ки барои ба даст овардани $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ - тригидрокси - 5β - кислотаи холан ва дигар кислотаҳо манбаъ шуда метавонад.

Қаблан, оид ба коркарди технологияи нисбатан қулайтар аз сафрои чорвои калони шоҳдор ба даст овардани $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ - тригидрокси - 5β - кислотаи холан таҳқиқот гузаронида будем. Далелҳо мавҷуданд, ки кислотаҳои холан ва аналогҳои онҳо метавонанд дар баъзе ҳолатҳо ҳамчун агентҳои табобатӣ хизмат кунанд [158].

Таҳқиқоти мо ба коркарди усули ба даст овардани намакҳои натрийгии кислотаҳои холан ва омӯҳтани ҳосиятҳои флотатсионӣ ва ҳолелитӣ, инчунин ҳосиятҳои гепатопротектории онҳо равона карда шудааст. Барои ҳалли масъала, мо бо истифода аз гурӯҳи карбоксил баъзе реаксияҳои кислотаҳои холанро анҷом додем. Реаксияҳои нейтрализатсияи гомологҳои гуногуни кислотаҳои холан омӯҳта шуданд, ки дар натиҷаи он намакҳои натрийгии кислотаҳои мувоғиқ ба даст оварда шуданд. Намакҳои натрийгии кислотаҳои холан тавассути реаксия бо гидроксиди

натрий дар 1,4-диоксан дар ҳарорати хона бо баромади назаррас синтез карда шуданд. Таносуби реактивҳо 1:1 ташкил дод.

Нақшай реаксияи 46.



дар ин чо: $R = OH$, $R' = R'' = H$ (XLIII); $R = R' = OH$, $R'' = H$ (XLIV);

$R = R'' = OH$, $R = H$ (XLV); $R = R' = R'' = OH$ (XLVI);

$R = R' = OH$, $R'' = O$ (XLVII); $R = R' = R'' = O$ (XLVIII);

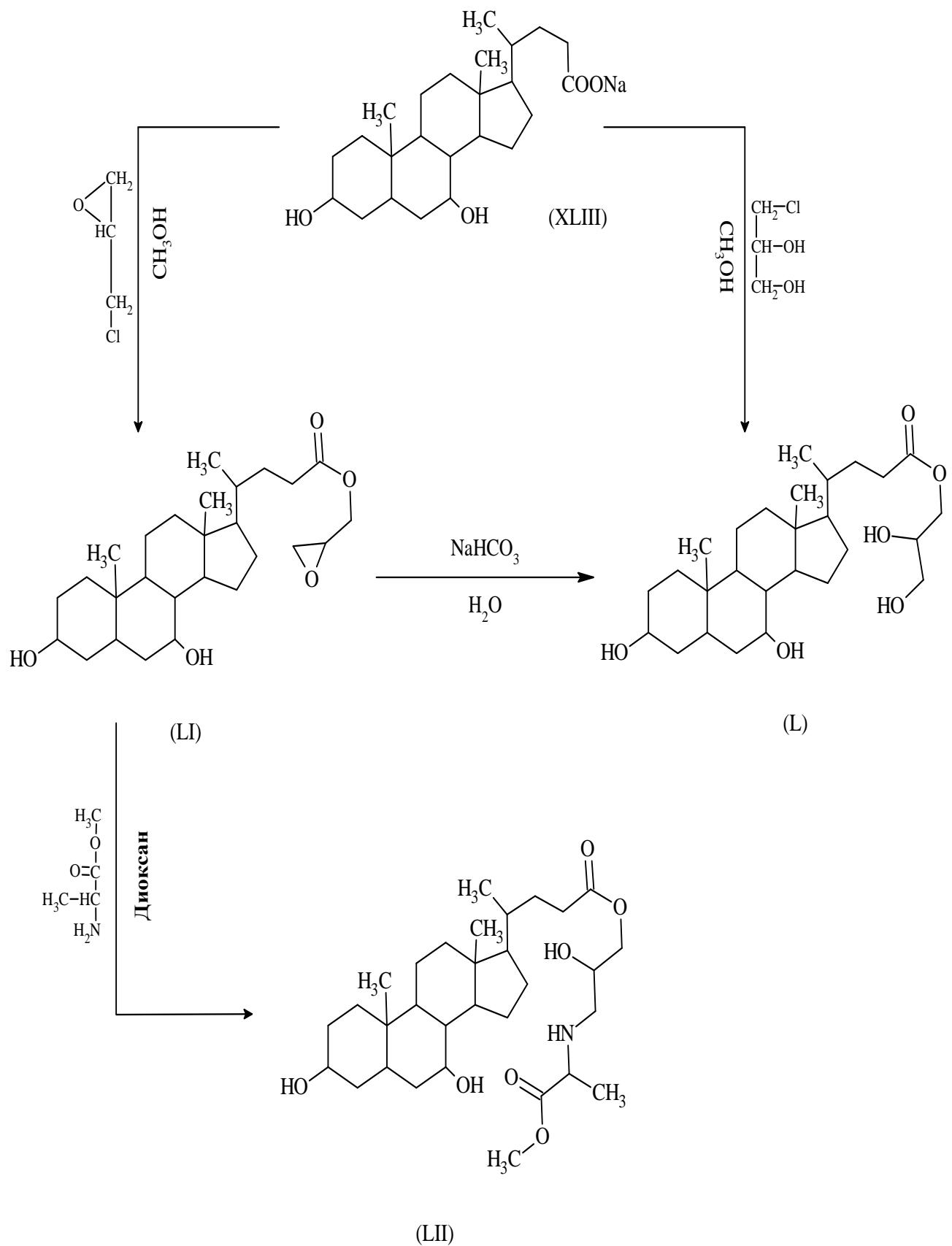
$R = R' = OH$, $R'' = H$ (XLIX).

Ҳама намакҳои синтезшудаи кислотаҳои холан дар об ҳалшавандаанд, маҳлулҳои обии онҳо хосиятҳои кафкунии қавӣ доранд ва онҳоро ҳамчун реагентҳои флотатсия пешниҳод кардан мумкин аст.

Чӣ гунае, ки қайд карда шуд, кислотаҳои холани табиӣ барои табобати бемории санги талха метавонанд маводи муассир бошанд. Як қисми таҳқиқоти пешниҳодшуда ба дарёфти роҳҳои истифодаи кислотаҳои табиии холан, инчунин муайян кардани робитаи байни соҳти ин пайвастаҳо ва фаъолияти биологии онҳо нигаронида шудааст.

Вобаста ба ин, дар асоси намаки натрийгии $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси- 5β -кислотаи холан (XLIII) дар натиҷаи таъсири мутақобила бо моноклороглитсерин аз рӯи нақшай зерин эфири пропан-1,2-диолии кислотаи мувоғик (L) синтез карда шуд:

Нақшадаң реаксияи 47.



Таҷрибаҳо вобаста ба муайян намудани шароити нисбатан оптималии синтези мазкур нишон доданд, ки реаксияро дар ҳарорати 65-70 °C гузарондан лозим аст.

Давомнокии реаксия 6-8 соат аст. Чунин шароит баромади хуби 90% эфири пропан - 1,2 - диолии 3 α ,7 β - дигидрокси - 5 β - кислотаи холан (L) дода, маҳсули тозагиаш баланд ҳосил мешавад.

Минбаъд кӯшиш карда шуд, ки синтези мутақобил ба амал оварда шавад, то соҳти эфири пропан - 1,2 - диолии 3 α ,7 β - дигидрокси - 5 β - кислотаи холан (L) муайян карда шавад. Барои ҳалли ин масъала синтези эфири моноглітсидии 3 α ,7 β – дигидрокси - 5 β – кислотаи холан (LI) анҷом дода шуд.

Барои ин, пайвастаи (XLIII) дар этаноли холис бо иловаи 30 мл метаноли холис бо эпихлоргидрин ба реаксия дохил карда шуд. Эфири глитсидии 3 α ,7 β - дигидрокси -5 β - кислотаи холан (LI), ки аз омехтаи реаксионӣ бо баромади 86% ҷудо карда шудааст, аз имконпазир будани чунин реаксия шаҳодат медиҳад. Сипас пайвастаи (LI) ба гидролиз дучор карда шуд.

Эфири пропан - 1,2 - диолии 3 α , 7 β - дигидрокси - 5 β - кислотаи холан (LI), ки бо роҳҳои гуногун ба даст оварда шудааст, аз ҷиҳати ҳосият комилан якхела мебошад (тавсифоти спектралии ИС, ҳарорати гудозиши омехта).

Илова бар ин реаксияи дигар гузаронида шуд, ки дар он рафтори эфири глитсидии 3 α , 7 β - дигидрокси - 5 β - кислотаи холан (LI) дар реаксияе, ки тавассути қисми глитсидии молекула дар ҳосилаҳои оксиаминокислотагии пайвастаи мазкур мегузараад, омӯхта шуд.

Барои ин реаксия эфири глитсидӣ (LI) бо эфири метилии γ -аминокислотаи равғаниро анҷом додем. Реаксияи охирин бо эфири метилии γ -аминокислотаи равғаний нишон дод, ки дар ҳарорати 40-45 °C дар

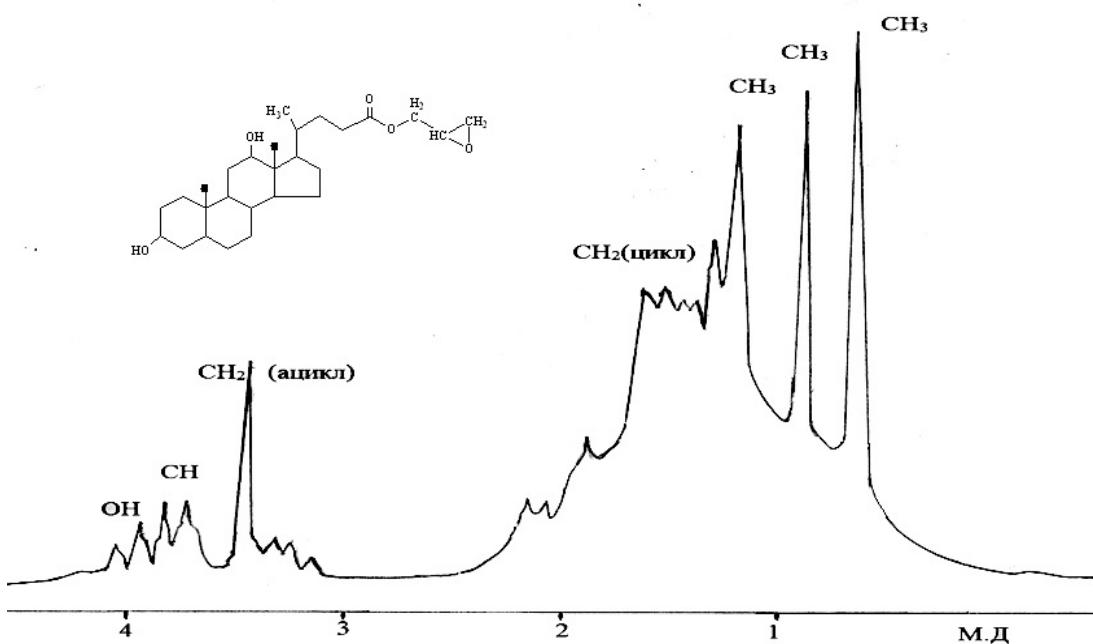
давоми 4-5 соат дар 1,4-диоксани беоб ҳосилшавии эфири метоксиоксиамино-пропилӣ ба сохти (LI) мувофиқ ба мушоҳида мерасад.

Дар ИС-спектрҳои (LII) хатҳои фурӯбурд дар соҳаҳои 1290-1175 см⁻¹ пайдо шуданд, ки мавҷудияти гурӯҳи эфири мураккабро дар маҳсули ҳосилшуда нишон медиҳанд. Дар ин спектр инчунин дар соҳаҳои 3260 см⁻¹ хатҳои васеъи фурӯбурд пайдо шуданд, ки ба лапишҳои валентӣ ва деформатсионӣ мансубанд. Илова бар ин, хати фурӯбурди гурӯҳи NH дар соҳаҳои 3380 см⁻¹ пайдо шуд.

Сохти пайвастаҳо (XLIII, L, LI, LII) тавассути спектроскопияи ИС ва РПМ, таҳлили элементӣ ва синтези мутақобили химиявӣ тасдиқ карда шуд. Хати фурӯбурд, ки гурӯҳи эпоксиро -CH₂-O-CH₂-HC(O)-CH₂ тавсиф мекунад, дар соҳаҳои 2900 см⁻¹ мушоҳида мешавад ва мавҷудияти хатҳои фурӯбурд дар ҳудудҳои 3150-3450 см⁻¹ ба лапишҳои валентии гурӯҳҳои гидроксилӣ марбутанд.

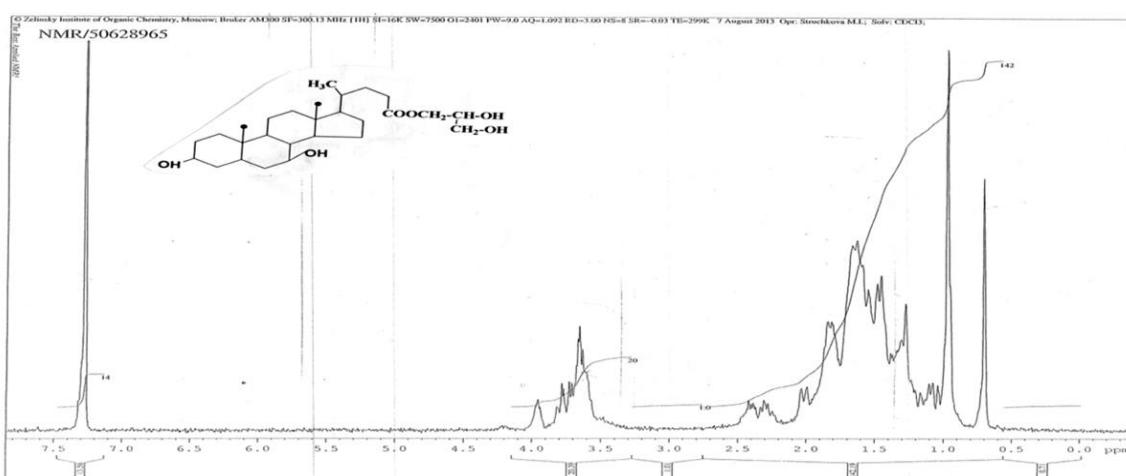
Дар спектрҳои РПМ пайвастаҳои (L) (CDCL₃) сигналҳои гурӯҳҳои метилӣ, ки дар мавқеъҳои C-18 ва C-19 ҷойгиранд, дар шакли синглҳо дар ҳудудҳои 0,60 ва 0,82 ҳ.м. мушоҳида мешаванд. Сигналҳои метил дар мавқеи C-24 дар соҳаҳои 1,21 ҳ.м. дар шакли дублет пайдо шудаанд. Мултиплет дар соҳаҳои 1,30-2,43 ҳ.м. ба протонҳои ҳалқаи эпоксидӣ ва мултиплет дар соҳаҳои 3,2-4,2 ҳ.м. ба протонҳо дар мавқеъҳои C-24, C-25, C-26-и сикли стероид мувофиқат мекунад. Илова бар ин, дар спектрҳои (IX) сигналҳо дар шакли синглети мӯътадил дар соҳаҳои 3,90 ҳ.м. мушоҳида мешаванд, ки ба гурӯҳҳои гидроксилӣ дар мавқеъҳои C-3 ва C-7 пораҳои сиклопентанофенантрен даҳл доранд.

Дар спектрҳои РПМ-и пайвастаи (VIII) синглетҳои эквивалентӣ дар соҳаҳои 0,68 - 0,70 ҳ.м. ва 0,9 - 1,00 ҳ.м. дар шакли синглети эквивалентӣ ба протонҳои 3H ва 6H мувофиқ аст, ки онҳоро ба 21, 18, 19 гурӯҳи метиленӣ ворид кардем (Расми 7).

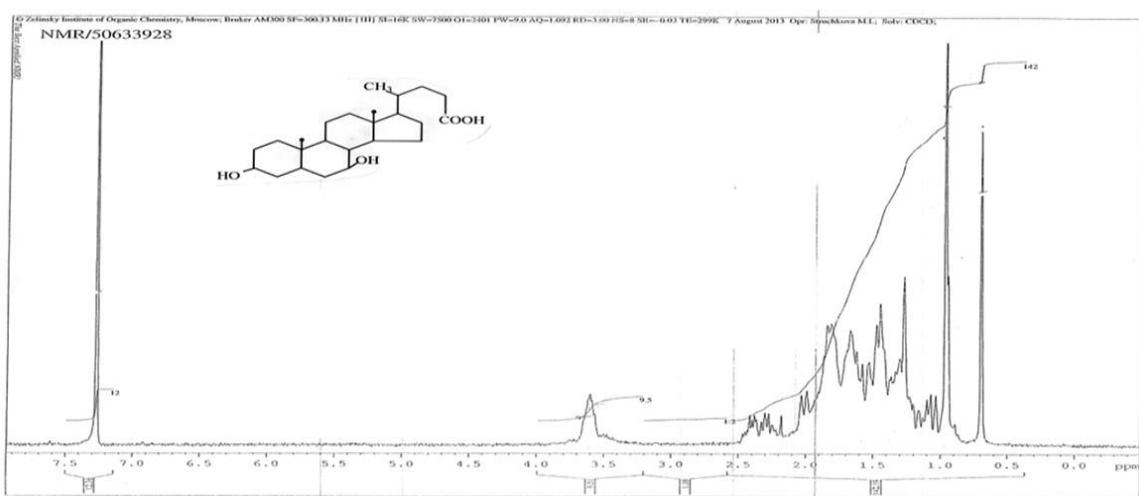


Расми 7. ПМР-пайвастаи (VIII).

Сигналъо дар шакли мултиплет дар соҳаҳои 1,0-2,0 ҳ.м. ба протонҳои сиклии метилен дахл доранд. Протонҳои метилении сиклии С-20-23 дар соҳаҳои 2,15 - 2,50 ҳ.м. ҳамчун мултиплет мушоҳида мешаванд. Ҳамин тарик, тафсири спектрҳои баррасишуудаи пайвастаҳо (L - LI) имкон медиҳад, ки соҳти онҳо тасдиқ карда шавад.



Расми 8. РПМ - спектри эфири пропан - 1,2 - ии 3а, 7β - дигидрокси - 5β - кислотаи холан



Расми 9. РПМ - спектри 3 α , 7 β - дигидрокси - 5 β - кислотаи холан

Дар қадвали 6 хосиятҳои физикий-химиявӣ, натиҷаи таҳлили элементӣ ва баромади пайвастаҳои бадастомада (XLII - L) оварда шудаанд.

Имконияти истифодаи пайвастаҳои дар ин кор омӯхташуда дар равандҳои коркарди маъдан дар мисоли намакҳои натрийгии 3 α , 12 α - дигидрокси - ва 3 α , 7 α , 12 α - тригидрокси - 5 β - кислотаи холан ҳамчун реагенти флотатсия барои маъданҳои флюорит омӯхта шудааст.

Дар натиҷаи таҳқиқот маълум гардид, ки истифодаи намаки натрийгии 3 α , 12 α - дигидрокси - 5 β - кислотаи холан дар флотатсияи маъданҳои сурб аз кони Адрасмон имкон медиҳад, ки таркиби сурб дар концентрат то 95,2 зиёд карда шавад.

Барои зиёд кардани истихроҷи флюорит ҳангоми кам кардани истеъмоли олеати натрии гаронбаҳо бо роҳи баланд бардоштани селективнокии раванд намаки натрийгии 3 α , 7 α , 12 α - тригидрокси - 5 β - кислотаи холан омӯхта шуд.

Қаблан омехтаи маъдан ва об бо модификатор дар муҳити сода коркард шуда, баъд бо олеати натрий кондитсионеронида шуда, маҳсулоти пурқимат чудо карда мешавад. Ба кондитсионер коллектори иловагӣ ворид карда мешавад - намаки натрийгии 3 α , 7 α , 12 α - тригидрокси - 5 β - кислотаи холан дар таносуби олеати натрий аз 1:1 то 1:2:3. Реагенти намаки натрийгии 3 α , 7 α , 12 α - тригидрокси -5 β - кислотаи холан имкон медиҳад, ки

истихрочи флюорит 0,41% зиёд ва истеъмоли олеати натрий 50% кам карда шавад.

Тағиир додани занцири паҳлӯии кислотаҳои холан табдилоти зиёди синтетикиро дар бар мегирад, ки пеш аз ҳама бо тайёр кардани аналогҳо дар гурӯҳи карбоксил (намакҳо, эфирҳо ва амидҳо), инчунин ворид кардани гурӯҳҳои гуногуни функционали алоқаманданд.

Чадвали 6.

Хосиятҳои физикӣ-химиявӣ, натиҷаи таҳлили элементӣ ва баромади пайвастаҳо

№ р/т	Номи пайвастаҳо	Баромад, %	Х.ҷӯш., °C	Ёфташуда Ҳисоб, %		Брутто Формула
				C	H	
XLIII	Намаки натрийгии 3α -гидрокси - 5β -кислотаи холан	94	Таҷзия	<u>79.18</u> 72.33	<u>9.71</u> 9.86	$C_{24}H_{39}O_3Na$
XLIV	Намаки натрийгии 3α , 7α -дигидрокси - 5β -кислотаи холан	96	Таҷзия	<u>69.40</u> 69.54	<u>9.35</u> 9.48	$C_{24}H_{39}O_4Na$
XLV	Намаки натрийгии 3α , 12α -дигидрокси - 5β -кислотаи холан	94	Таҷзия	<u>69.40</u> 69.54	<u>9.35</u> 9.48	$C_{24}H_{39}O_5Na$
XLVI	Намаки натрийгии 3α , 7α , 12α -тригидрокси - 5β -кислотаи	94	Таҷзия	<u>66.81</u> 66.95	<u>8.99</u> 9.13	$C_{24}H_{39}O_5Na$

	холан					
XLVII	Намаки натрийгии - 3 α , 7 α - дигидрокси -12 кето - кислотаи холан	95	Таҷзия	<u>67.13</u> 67,27	<u>8.55</u> 8.70	C ₂₄ H ₃₇ O ₅ Na
XLVIII	Намаки натрий 3 α , 7 α , 12 α - трикето - 5 β - кислотаи холан	95	Таҷзия	<u>67.74</u> 67,90	<u>7.69</u> 7.84	C ₂₄ H ₃₃ O ₅ Na
XLIX	Намаки натрийгии 3 α , 7 β - дигидрокси - 5 β - кислотаи холан	93	222-224	<u>70.02</u> 69,70	<u>9.10</u> 9.22	C ₂₄ H ₃₉ O ₄ Na
L	Эфири глитсидии 3 α , 7 β - дигидрокси -5 β - кислотаи холан	83	98-99	<u>72.94</u> 72.29	<u>9.60</u> 9.81	C ₂₇ H ₄₄ O ₅
LI	Пропан - 1,2 - диол эфир 3 α , 7 β - дигидрокси - 5 β - кислотаи холан	90	210-211	<u>69.27</u> 69.47	<u>9.46</u> 9.95	C ₂₇ H ₄₆ O ₆

Аз ҳамаи пайвастаҳое, ки синтез карда шуданд, дар мисоли эфири пропан - 1,2 - диолии 3 α , 7 β - дигидрокси - 5 β - кислотаи холан хосиятҳои зеринро нишон доданд: синтези липидҳои умумиро суст мекунанд, миқдори холестерин ва триглітсеридҳоро паст мекунанд, миқдори суммавии кислотаҳои холан, инчунин фосфолипидҳоро дар таркиби талха зиёд

мекунанд. Ин ҳама сабаби таҳқиқи моддаи мазкур ҷиҳати муайян намудани ҳосиятҳои гепатопротекторӣ ва холелитолитикиаш дар холелитиази таҷрибавӣ гардид.

Дар таҷриба дар мушҳо, ки парҳези литогении бо ҷарб ғанишуда мегиранд, таъин намудани эфир пропан - 1,2 - диолии 3 α , 7 β , - дигидрокси - 5 β - кислотаи холан (L) 25 мг / кг / рӯз дар давоми 2 моҳ боиси ба эътидол омадани кислотаҳои ҷарбҳосилкунандаи олий ва кислотаҳои талҳа гардид ва дар ҳама ҳайвоноти таҷрибавӣ ҳал шудани сангҳои холестеринӣ низ мушоҳида шуд.

Тавассути хроматографияи газӣ муайян намудани миқдори кислотаҳои ҷарбҳосилкунандаи олий ва кислотаҳои равғаний дар зардоби ҳун, ва ба эътидол омадани дигар параметрҳои биохимиявии ҷигар эфири пропан-1,2-диолии 3 α , 7 β , -дигидрокси-5 β -кислотаи холан (L) нисбати кислотаи урсодезоксихолӣ аз рӯи ҳосиятҳои гепатопротекторӣ ва холерелитолитикиаш бартарият дорад. Пайвастаҳои таҳқиқшуда раванди афзоиши синтези кислотаҳои носери ҷарбҳосилкунанда ва инчунин миқдори фосфолипидҳоро зиёд мекунанд.

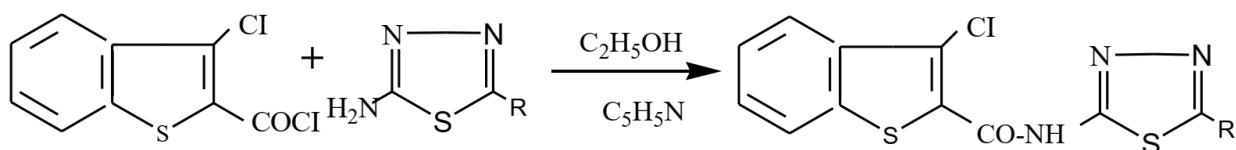
Ҳамин тарик, шароитҳои оптималии синтези намакҳои натрийгӣ, эфирҳои моноглітсидӣ, глитсеринӣ ва γ -амінокислотаи равғании 3 α , 7 β , -дигидрокси-5 β -кислотаи холан таҳия карда шуда, соҳти онҳо омӯхта, ҳосиятҳои флотатсионӣ, холелитикӣ ва гепатопротекториашон муайян карда шудаанд.

Бояд қайд кард, ки дар давоми кор мо ба омӯзиши баъзе реаксияҳои аминҳо ва ҳосилаҳои N-амінии пайвастаҳои бисиклии нитроген ва сулфурдошта дикқат додем. Аз дигар манбаъҳо маълум аст, ки дар байни ҳосилаҳои аминоивазшудаи 1,2,4-тиадизолҳо моддаҳое пайдо шудаанд, ки фаъолияти зиддимикробӣ, зиддиилтиҳобӣ, иммуностимуляторӣ ва зиддиаллергиявӣ доранд [159]. Порчаи тиадизол дар таркиби аксар дорувор мавҷуд аст. Дар робита ба ин, дохил кардани порчаи тиадизол ба реаксия бо системаи бензо/v/тиофен мавриди таваҷҷӯҳ қарор гирифт.

Бинобар ин мақсади мо дарёфти шароити оптималии ҳосилкунии як қатор имидҳои кислотаи 3-хлоробензо/в/тиофен-2-ат, ки порчаи N-1,3,4-тиадизол дошта, омӯхтани реаксияи оксидшавӣ ва соҳти пайвастаҳои ба даст овардашуда, инчунин муайян кардани ҳосиятҳои онҳо мебошад.

Барои ба даст овардани маълумоти мукаммал дар бораи табииати бисикили ибтидой дар реаксияҳои ҷойивазкунии нуклеофилий қӯшиш карда шуд, ки реаксияи боҳамтаъсиркунии хлорангидриди кислотаи 3-хлоробензо/в/тиофен-2-ат бо ҳосилаҳои 2-аминотиадизол дар спирти этил ба амал оварда шавад. Шароити оптималии гузаронидани ин реаксия нишон дод, ки онро дар ҳарорати 75-80 °C дар давоми 5-6 соат гузаронидан беҳтар аст. Таносуби моддаҳо 1:1 буда, ба сифати катализатор пиридини хушк истифода шуд.

Нақшай реаксияи 48.



Дар ин ҷо: I. R = -H ; II. R = CF₃ ; III. R = - (CH₂)₂SC₃H₇; IV. R = - (CH₂)₂SC₄H₉;

V. R = (CH₂)₂SC₆H₁₃; VI. R = -(CH₂)₂SC₈H₁₇; VII. R = CH₃; VIII. R = C₂H₅; IX. R = C₃H₇

Тавре, ки аз нақшай реаксияи ҷойивазкунии нуклеофилии ҳосилаҳои гуногуни тиадизол бо хлорангидриди кислотаи 3-хлоробензо/в/тиофен-2-ат дига мешавад, ҳосилаҳои гуногун синтез карда шуданд: N-(1,3,4-тиадизол)-3-хлоробензо/б/тиофен-2-карбоксиимид-(I); N-(5-тифторметил-1,3,4-тиадизол)-3-хлоробензо/в/тиофен-2-карбоксиимид - (II); N - (5 - пропил - этилсуlfид - 1,3,4 - тиадизол) - 3 - хлоробензо /в/тиофенкарбоксиимид- (III); N-(5-бутилэтилсуlfид-1,3,4-тиадизол)-3-хлоробензо/в/тиофен-2 карбоксиимид - (IV); N-(5-гексилэтилсуlfид-1,3,4-тиадизол)-3-хлоробензо /в/тиофен -2-карбоксиимид-(V); 5-(N-октилэтилсуlfид-1,3,4-тиадизол)-3-хлоробензо/в/тиофен-2-карбоксиимид- (VI); N - (5-метил-1,3,4-тиадизол) -3-хлоробензо / дар/тиофен-2-

карбоксииimid – (VII); N-(5-этил-1,3,4-тиадизол)-3-хлоробензо/в/тиофен-2-карбоксимиid – (VIII); ва 5-(N-пропил-1,3,4-тиадизол)-3-хлоробензо/в/тиофен-2-карбоксимиid – (IX) .

Синтези амидҳои кислотаи 3-хлоробензо/в/тиофен-2-атро давом дода, кӯшиш кардем, то як атоми гидрогени гурӯҳи аминии молекулаи м-3-трифторметилфениланилин иваз карда шавад. Дар натиҷа, амиди 2¹-трифторметилфенил-3-хлоробензо/в/тиофен-2-карбоксииimid - (X) синтез карда шуд. Барои ин, хлорангидриди кислотаи 3-хлоробензо/в/тиофен-2-ат дар этаноли холис бо м-трифторметилфениланилин коркард карда шуд. Зимнан, дар ҳолати аввал реаксия дар хузури пиридин, ки аксептори кислотаи гидрогенхлорид буда, реаксияро метезонад, сурат гирифт.

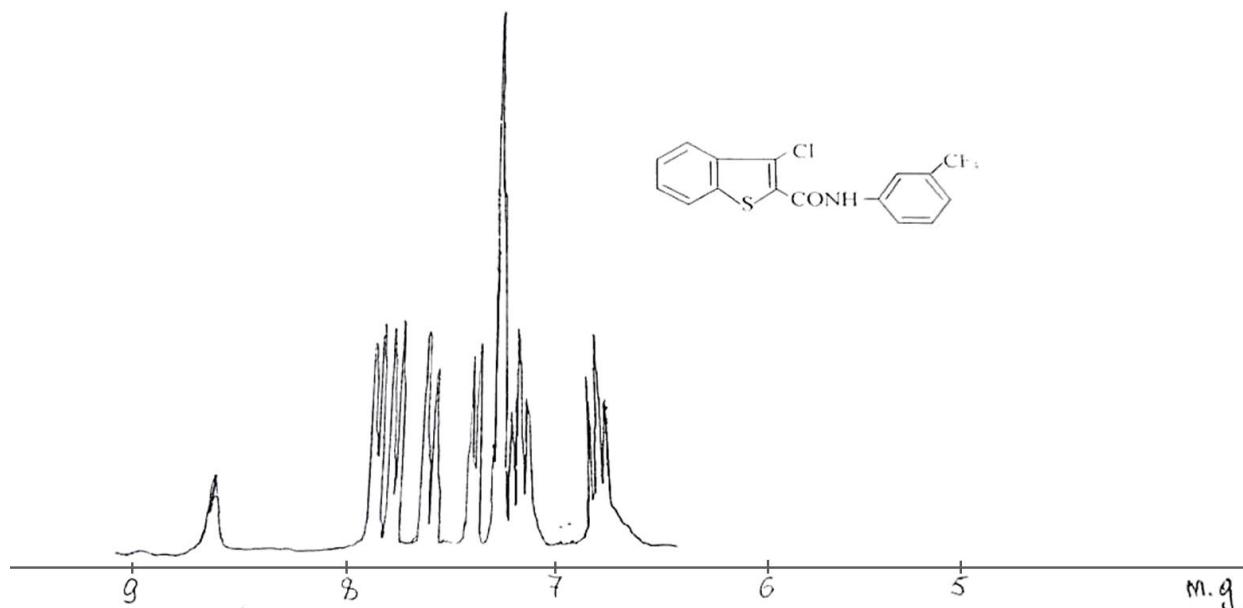
Чадвали 7.

Хосиятҳои N-(5-алкил-1,3,4-тиадизоливазшудаҳои)-3-хлоробензо /в/
тиофен -2-карбоксиамиидҳо

Пайваста	Баромад, %	X. _{гуд.} , °C	% C Ёфта. Ҳисоб.	% H Ёфта. Ҳисоб.	Брутто-формула
I	85	180-181	44,55 44,67	2,15 2,03	C ₁₁ H ₆ ClN ₃ OS ₂
II	96	200-201	38,48 38,61	1,43 1,37	C ₁₂ H ₅ F ₃ ClN ₃ OS ₂
III	97	119-120	48,41 48,30	3,93 4,02	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₃ OS ₃
IV	85	176-177	50,05 49,86	4,94 5,17	C ₁₇ H ₁₈ ClN ₃ OS ₃
V	96	166-167	52,10 51,88	5,12 5,00	C ₁₉ H ₂₂ ClN ₃ OS ₃
VI	97	158-159	53,77 53,90	3,69 3,56	C ₂₁ H ₂₆ ClN ₃ OS ₃
VII	81	216-217	43,06 42,92	2,29 2,38	C ₁₂ H ₈ ClN ₃ OS ₂
VIII	87	178-179	44,72 44,63	2,97 2,86	C ₁₃ H ₁₀ ClN ₃ OS ₂
IX	88	164-165	46,15 46,22	3,17 3,30	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ OS ₂
X	84	150-151	54,93 55,01	2,74 2,57	C ₁₆ H ₉ F ₃ ClNO _s

Пайвастаҳои ҳосилшуда бар зидди штаммҳои сахроии стафилококкҳо, нокардияҳо, коринбактерияҳо ва пастарелла ҳосиятҳои бактерисидӣ зоҳир мекунанд.

Дар сурати муфассалтар омӯхтани пайвастаи (X), онро ҳамчун маводи зиддигибактерияйӣ барои муолиҷаи касалиҳои роҳи нафаси хайвонот истифода бурдан мумкин аст. Барои тасдиқи соҳти пайвастаи синтезшуда (X), спектроскопияи РПМ гузаронида шуд. Ҳамчун мисол, спектри РПМ-и N-(3¹-трифторметилфенил)-имиди кислотаи 3-хлорбензо/в/тиофер-2-ат оварда шудааст (расми 10.)



Расми 10. N-(3¹-трифторметилфенил)-имиди кислотаи 3-хлорбензо /в/тиофер-2-ат (X).

Дар спектри РПМ-и пайвастаи (X) сигналҳо дар мултиплетҳо дар соҳаҳои 6,75 ҳ.м. то 7,86 ҳ.м. пайдо мешаванд. Протони гурӯҳи NH дар соҳаи 8,75 ҳ.м. пайдо мешавад. Спектри РПМ дар маҳлули кислотаи трифторметат (CF₃COOH) гирифта шудааст. Соҳти пайвастаҳои синтезшуда (I-X) бо спектроскопияи ИС, РПМ ва таҳлили элементӣ тасдиқ карда шудааст. Дар спектрҳои ИС дар соҳаҳои 2250-3320, 1670-1690 см⁻¹ ҳатҳои шадиди фурӯбурд мушоҳида мешаванд, ки мавҷудияти гурӯҳҳои NH- ва C=O дар молекулаҳои пайвастаҳои гетеросиклиро тасдиқ

мекунанд. Баромад ва натиҷаҳои таҳлили элементии пайвастаҳо дар ҷадвали 1 оварда шудааст.

Барои муайян кардани тозагии имидҳои синтезшуда хроматографияи маҳинқабат истифода шудааст. Ҳамчун элюентҳо омехтаи эфири дизопропил ва изооктан дар таносуби (8:2) истифода шуд. Ба сифати ошкоркунанда буғи йод истифода шуд.

Бо истифода аз имидҳои дар боло зикршуда (III—VI), синтези амидосулфонҳои онҳо ба амал оварда шуд, ки ба ин пайвастаҳо ҳамчун моддаҳои потенсиалии аз ҷиҳати биологӣ фаъол диққати маҳсус дода мешавад.

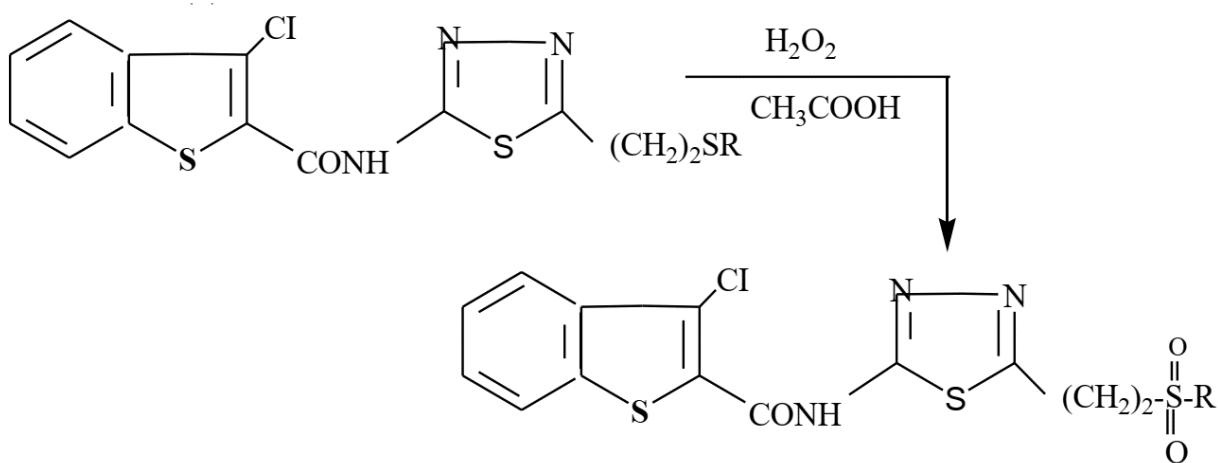
Ҳамин тавр, шароити оптималии синтези N-(5-алкил-1,3,4-тиадизол ҳосилаҳои)-3-хлоробензо/в/тиофен-2-карбоксиимида коркард шуда, муқаррар карда шуд, ки атоми хлор дар гурӯҳи хлороксиметил нисбат ба реагентҳои нуклеофилий фаъолияти баланд дорад.

Аксар муҳаққиқон реаксияи оксидшавии бензо/в/тиофенҳо ва 2,3-дигидробензо/в/тиофенҳои онҳоро омӯхтаанд. Муаллифон нишон медиҳанд, ки дар шароити сабук ин пайвастаҳои бисиклии сулфурорганикӣ бо истифодаи пероксиди гидроген ва кислотаи атсетат ба 1,1-диоксидҳои мувоғиқ тақрибан бо баромади миқдорӣ оксид мешаванд. Ба сифати агенти оксидкунандай самарабаҳаш барои оксидкунии атомҳои сулфури молекулаҳои имидҳои синтезшуда омехтаи пероксиди гидроген дар маҳлули кислотаи атсетати холис истифода шуд [160].

Дар натиҷаи таҷрибаҳои гуногун маълум гардид, ки миқдори ҳисобшудаи маҳлули 30%-и пероксиди гидроген дар кислотаи атсетати холис дар 85 °C атоми сулфури гурӯҳи сулфидро дар давоми 3 - 4 соат оксид мекунад. Натиҷаҳои раванди оксидшавии имидҳои таҳқиқшуда—(III—VI) нишон медиҳанд, ки оксидшавии атомҳои сулфур дар қисмҳои бензо/в/тиофен ва тиадизоли молекула ба амал намеояд. Ин реаксия бо истифода аз таносуби гуногуни реактивҳо дубора ба амал оварда шуд ва

миқдори пероксиди гидроген дар худуди ду ва се маротиба аз миқдори ҳисобшуда тағиир дода шуд. Бо вучуди ин, дар ҳама ҳолатҳо атомҳои сулфури гурӯҳи сулфид дар молекулаҳои имидҳои синтезшуда ба оксидшавӣ дучор шуданд.

Нақшай реаксияи 49.



Дар ин чо: XI. R=C₃H₇; XII. R=C₄H₉; XIII. R=C₆H₁₃; XIV. R=C₈H₁₇.

Аз нақшай реаксия дида мешавад, ки атомҳои сулфури дар қисмҳои бензо/b/тиофен ва тиадзолии молекула ҷойгирбуда дар натиҷаи оксидшавӣ бетаъсир мемонанд. Аз ин рӯ, N-(5-пропилэтисулфид-1,3,4-тиадизол)-3-хлоробензо/b/тиофен-2-карбоксиимид – (XI); N-(5-бутилэтисулфид 1,3,4-тиадизол) – 3 – хлорбензо /v/ тиофен – 2 -карбоксиимид (XII); N-(5-гексилэтисулфид 1,3,4-тиадизол)-3-хлоробензо/b/тиофен-2-карбоксиамид (XIII) ва N-(5-октилэтисулфид 1,3,4-тиадизол)-3-хлоробензо /v/ тиофен-2-карбоксиимид (XIV) ба оксидшавӣ дучор гардиданд. Ҳосиятҳои ҳамаи имидосулфонҳои ба даст овардашуда дар ҷадвали 2 нишон дода шудаанд.

Чадвали 8.

Тавсифи имидосулфонҳои кислотаи 3-хлоробензо/в/тиофен-2-ат-и 1,3,4-тиадизолдошта

Рақами пайваста	Баромад, %	X _{тұн.} , °C	% C Ефташуда Хисобшуда	% H Ефташуда Хисобшуда	Брутто-формула
XI	80	281-282	<u>44,89</u> 44,70	<u>3,56</u> 3,72	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₃ O ₃ S ₃
XII	75	209-210	<u>46,15</u> 45,99	<u>4,12</u> 4,07	C ₁₇ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ S ₃
XIII	74	205-206	<u>46,15</u> 45,99	<u>4,80</u> 4,66	C ₁₉ H ₂₂ ClN ₃ O ₃ S ₃
XIV	69	200-201	<u>50,27</u> 50,45	<u>5,31</u> 5,20	C ₂₁ H ₂₆ ClN ₃ O ₃ S ₃

Фардияти имидосулфонҳои синтезшуда тавассути хроматографияи аналитикии маҳинқабат дар қабати тунуки силикагели АСК санцида шуд. Шароити хроматография: системаи атсетон-хлороформ (2:1), ошкоркунанда - буғи йод. Мавчудияти гурӯҳи SO₂ - ва қойғиршавии он дар пайвастаҳои бадастомада (XI-XIV) бо усули спектралии ИС ва таҳлили элементій муайян карда шуд.

Дар спектрҳои ИС-и пайвастаҳо (XI-XIV) дар соҳаҳои 3375-3415, 1135-1290 ва 1650-1780 см⁻¹ хатҳои шадиди фурӯбурд пайдо шуданд, ки мавчудияти гурӯҳҳои NH, SO₂ ва C=O дар молекулаҳои омӯхташударо тасдиқ мекунанд.

Ҳамин тариқ, реаксияҳои оксидшавии баъзе имидҳои кислотаи 3-хлоробензо/ин /тиофен-2-ат омӯхта шуда, муайян карда шуд, ки дар ин маврид танҳо атоми сүлфури асиқлӣ оксид мешавад.

III.7. Фаъолнокии биологии баъзе ҳосилаҳои қатори кислотаи холан

Бемориҳое, ки бо мубодилаи холестерин ва кислотаҳои он алоқаманданд, яке аз мушкилоти гастроэнтерологияи муосир мебошанд. Имрӯз шумораи беморони гирифтори патологияи гепатобилиарӣ дар ҷаҳон меафзояд ва то ин дам ба 2 миллиард нафар расидааст [161]. Маводи доруғии дар асоси кислотаи урсодезоксихолӣ ҳосилшуда, дар табобати патологияи гепатобилиарӣ потенсиали клиникии бисёрҷониба дошта, яке аз гурӯњи маводи доруғии дар оянда зиёд истифодашаванд ба ҳисоб мераванд [162]. Айни замон ҳосиятҳои химиявӣ ва фаъолияти биологии кислотаҳои холан дар асоси доираи васеи ҳосилаҳои $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -тригидрокси- 5β -кислотаи холан муфассал омӯхта мешаванд.

Масалан, маводи доруғии «Триоин» ба даст оварда шудааст, ки аз 45% эфири пропан-1,2-диолии кислотаи пеларгон, 45% эфири пропан-1,2-диолии кислотаи октанат ва 10% эфири пропан-1,2-диолии $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси- 5β -кислотаи холан [163] иборат буда, қобилияти ҳал кардани сангҳои холестириинии талҳаро доро аст.

Эфири пропан-1,2-диолии $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси- 5β -кислотаи холан ҳосилаи $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси- 5β -кислотаи холан мебошад, ки ба гурӯҳи стероидҳои навъи кислотаи холан мансуб аст.

Мақсади таҳқиқот дар ин зербоби кор омӯзиши таъсири холелитолитикии эфири пропан-1,2-диолии $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси- 5β -кислотаи холан, инчунин омӯзиши фаъолияти зиддимикробии эфири 12α -тозилокси- $3\alpha,7\alpha$ -диатсетокси- 5β -кислотаи метилхолан мебошад.

Барои омӯхтани ҳосиятҳои холелитикӣ, гипохолестеринемиявӣ ва талхаронии эфири пропан-1,2-диолии $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси- 5β -кислотаи холан дар 20 дона хомяки ҳарду ҷинс, ки вазнашон 55-70 грамм буданд, таҷрибаҳо гузаронида шуданд. Хомякҳо ба гурӯҳҳои зерин ҷудо карда шуданд:

1 - ҳайвонҳои солим дар парҳези муқаррарӣ дар вивариум; 2-хомякҳои табобатнашуда, ки бо парҳези холелитогенӣ доранд (ХГЛД); 3 - таҷрибавӣ, ки дар якҷоягӣ бо ХГЛД дар тӯли 6 моҳ ба доҳили меъдаашон эфири пропан-

1,2 - диолии 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β - кислотаи холин дар вояи 50 мг/кг вазни бадан ворид карда шуд, 4 - хомякхое, ки дар як вақт ҳам ХГЛД ва ҳам 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β - кислотаи холанро дар вояи 50 мг/кг вазни бадан (ДГХК) гирифтанд.

Таъсири пайвастаи озмоишӣ аз рӯи чунин ҷанбаҳо баҳо дода шуд:

1. Аз рӯи шумора ва фоизи хомякҳои зиндамонда дар давоми 6 моҳ;
2. Аз рӯи шумора ва фоизи хомякҳои дар талхаашон сангдошта;
3. Аз рӯи тағиирёбии микдори кислотаҳои асосии холан;
4. Аз рӯи таҳлили фаъолияти химиявии сафрои аз хомякҳои таҷрибавию назоратӣ ҷамъоваришуда;
5. Аз рӯи натиҷаҳои таҳлили концентратсияи кислотаҳои сафро, ки бо усули хроматографияи газу моеъӣ (ХГМ) муқаррар карда мешаванд.

III.7.1. Муайян кардани хосиятҳои зиддимикробӣ ва заҳрнокӣ

Тадқиқот бо усули ҳалкуни силсилавӣ дар шӯрбои гӯшт-пептонӣ (ШГП) гузаронида шуд. Барои ин, маҳлули асосии 5 мг пайвастагӣ дар 100 мл оби муқаттари тазийиқшуда омода карда шуд, ки аз он 2 мл дар ШГП маҳлулҳои дукарата пайдарпай серобшуда омода карда шуданд. Ба онҳо суспензияи кишти озмоишӣ дар маҳлули изотонии хлориди натрий ба микдори 2×10^2 м.к. ба 1 мл муҳит илова карда шуд. Киштҳо дар 37 °С барои 24-48 соат инкубатсия карда шуда, пас аз он натиҷа ба инобат гирифта шуд. Концентратсияе, ки боиси таъхирӣ афзоиши кишт ба ҳисоб меравад, концентратсияи ҳадди ақали бактериостатикӣ (КҲБс) ва концентратсияи боиси марги микроорганизмҳо (набудани афзоиш) ҳадди ақали бактерисидӣ (КҲБсд) ҳисобида шуд, ки он ҳангоми дар шӯрбои агар-пептонӣ (ШАП) аз нав кишт кардан муайян карда шуд. Назорат дар ШГП ва ШАП гузаронида шуд.

Захролудшавии шадид дар мушҳои сафед (18-20 г) омӯхта шуд, ки аз онҳо 6 гурӯҳ аз 10 сар иборат буд. Ба ҳайвонҳои гурӯҳи якум пайвастаро як маротиба бо тарзи перитоналӣ бо микдори 250 мг/кг дар ҳаҷми 0,2 мл маҳлули обӣ, дуюм - 500 мг/кг, сеюм - 750 мг/кг, чорум - 1000 мг/кг, панҷум — 1250

мг/кг ворид карда шуд. Гурӯхи шашум назоратӣ буд, ба ҳайвонҳо ва паррандагони ин гурӯх ҳамон ҳаҷм маҳлули сахароза ворид карда шуд. Меъёрҳои арзёбии заҳрнокӣ шумораи мушҳо ва чӯчаҳои мурда, инчунин тасвири клиникии таъсири заҳрнокӣ ба ҳисоб рафтанд.

III.7.2. Усули газохроматографии таҳлили эфирҳои кислотаҳои холан дар зардоби хун

а) Муайян кардани миқдори кислотаҳои равғанӣ дар зардоби хун.

Зардоби ҳаҷмаш 0,5 мл бо 10 мл омехтаи хлороформ-метанол (2:1) давоми 10 дақиқа тавассути такон додан экстраксия карда шуд. Сипас полида барои ҷудо кардани фазаҳо ба омехта 2 мл оби бидистилят илова карда шуд ва бо суръати 3000 ҷарҳзаниӣ/дақиқа давоми 5 дақиқа сентрифуга карда шуд.

Қисматҳои липидии экстраксияшуда (қабати поёнӣ) бо интиқоли нитроген дар ҳарорати 80-85°C то ҳаҷми 0,1 мл концентронида шуда, 5-6 мл метанол ва як қатра кислотаи концентратсияи сулфат ба колба бо боқимондаи 0,1 мл экстракт илова карда шуд. Омехта дар ҳарорати 80 °C барои 30 дақиқа нигоҳ дошта шуд. Баъди хунук шудан маҳсолоти гидролиз ду маротиба бо омехтаи гексан ва эфир экстраксия карда шуд. Пас аз омехта кардани экстрактҳо, онҳо бо об то pH = 7 шуста шуданд ва бо сулфати натрий хушк карда шуданд. Ба экстракти концентронида 0,1 мл омехтаи гексан бо спирт барои ворид кардан ба хроматограф илова карда шуд.

б) Муайян кардани миқдори кислотаҳои холан дар сафро.

Муайян кардани миқдори кислотаҳои холан дар сафро тавассути XGM дар хроматографи "Хром-5" (Чехословакия) бо детектори ионизатсияи алангавӣ бо барномасозии ҳарорат дар ҳудуди 250-265°C, дар 1°C/0,5 дақиқа гузаронида шуд.

Дар колбай курашакли ҳаҷмаш 25 мл, 1 мл сафroe, ки ҳангоми зондкуни дуоденалиӣ гирифта шудааст, ҷойгир намуда, 20 мл этанол ва 3 мг/мл стандарти дохилии ҳалшудаи 3 α ,7 α -дигидрокси-12- кислотаи кетохолӣ илова карда шуда, бо хунуккунаки баргарданда давоми 15 дақиқа дар ҳаммомчай обӣ ҷӯшонида шуд. Сипас, пас аз хунуккунӣ филтр карда спирт то хушкшавиаш дар ҳаммоми

обй бе ҳаво дар ҷараёни нитроген буғронӣ карда шуд. Ба боқимондаи хушк 2 мл оби бидистиллят, 1 мл этиленгликол ва 1 мл маҳлули 4н NaOH илова карда, дар ҳаммоми регӣ дар давоми 1,5 соат дар ҳарорати 140-145°C гидролиз карда шуд. Пас аз хунуккунӣ ва серобкунӣ, ҳамаи липидҳо бо коркарди дукарата бо эфири диэтил ҳориҷ карда шуданд. Сипас, қабати обй бо маҳлули 10% кислотаи гидрогенхлорид турш карда шуд ва кислотаҳои сафро ду маротиба бо эфир ҷудо карда шуданд. Экстрактҳои эфир якҷоя карда шуда, то нейтрал шудан бо об шуста бо сулфати натрий хушк карда шуданд. Баъд аз ин эфир пурра буғронӣ карда шуда, барои бартараф кардани қутбнокии кислотаҳои холан онҳоро дар муҳити дорои 10 мл спирти метил дар ҳузури кислотаи концентратсияи сулфат 1,5 соат метилонида шуд. Пас аз хунук шудан, колбаҳо бо эфирҳои метилии кислотаи холан ду маротиба бо эфир экстраксия карда шуданд. Экстракти эфир шуста, бо сулфати натрий хушк карда шуд. Пас аз ҷудо кардани ҳалкунанда, эфирҳои метилии кислотаи холан ба зарфҳо тавассути ҳалкунии онҳо дар 0,3 мл этанол барои ворид кардан ба хроматограф интиқол дода шуданд.

Шароити хроматография. Сутуни хроматографии дарозиаш 1,26 м бо диаметри дарунии 0,3 см бо чунин фаза пур карда шуд: хроматони N-AW, андозаи донааш 0,160–0,260 мм, бо 3% SE–30 пӯшонида шудааст.

Ҳарорати термостат (сутуни хроматографӣ) 250°C, ҳарорати буҳоркунанда 290 °C, детектор 270 °C, суръати гази интиқолдиҳанда (нитроген) 40 мл/дақ, суръати гидроген 30 мл/дақ., суръати лентаи худнавис 0,3 см/дақика, давомнокии таълил — 30 дақика. Қуллаҳо бо истифода аз намунаҳои аз ҷиҳати хроматографӣ тозаи эфирҳои метилии кислотаҳои холан (КХ, КХДХ, КДХ, КДегХ) истеҳсоли ширкатҳои P-Z, Biochemical, YNC, ИМА муайян карда шуданд .

Ҳама хроматограммаҳои ба даст овардашуда бо усули стандарти дохилӣ арзёбӣ карда шуданд. Ҳамчун стандарти дохилӣ кислотаи 3 α ,7 α -дигидрокси-12-кетохолӣ истифода шудааст.

III.7.3. Усули газохроматографӣ барои таҳлили кислотаҳои равғани калонмолекула дар зардobi хун

Маҳлули стандартии дохилии кислотаи 3 α ,7 α -дигидрокси-12-кетохолӣ (3мг/мл) ба 1 мл зардobi хун илова карда шуда, бо 15 мл омехтаи хлороформ-метанол (2:1) барои 10 дақиқа экстраксия карда шуд. Сипас, чун усули муайян кардани кислотаҳои холан коркард карда шуданд.

Пас аз забҳ кардани ҳайвонҳо холигии шикам кушода шуда, баъд аз ҷамъ кардани сафро сангҳо ҳисоб ва ҷен карда шуданд [163]. Аз натиҷаи таҷрибаҳо маълум гардид, ки дар талҳаи 4-то (80%) аз 5 ҳомяқ, ки дар давоми 6 моҳ ХГЛД-и хушк гирифтаанд, сангҳои андозањои гуногун пайдо шудаанд. Микдори миёнаи онҳо ба 1 ҳайвон $5,6 \pm 0,13$ ($P < 0,001$) ва дар ҳайвоноти солим $0,25 \pm 0,04$ буд (ҷадвали 9).

Ҳангоми азназаргузаронии талҳаи ҳомякҳои солим, танҳо дар 3 ҳолат мавҷудияти сангҳои андозаи 2-6 мм, ки микдори миёнаи онҳо ҳамагӣ $0,25 \pm 0,04$ дона буд, муайян шуд. Концентратсияи умумии кислотаҳои холан 3 маротиба ($P < 0,001$) ва микдори фосфолипидҳо қариб 3,5 маротиба ($P < 0,001$), дар ҳайвоноти назоратӣ 2,5 маротиба XXK ($P < 0,01$) кам шуд.

Чадвали 9.

Суръати инкишофи холелитиаз ва табиати сангҳои талҳа дар хомякҳои солим (бे ягон таъсироти сунъӣ) ва таҷрибавӣ
дар тӯли 6 моҳ парҳези холелитогенӣ-гиперлипидемӣ (ХГЛД)

№ р/т	Таҷрибаҳо ва вояҳо дар мг/кг вазн (шумораи ҳайвонот)	Шумора ва %-и ҳайвоноте, ки дар талҳаашон санг доранд	Микдори миёнаи сангҳо ба 1 сар ҳайвон, аз ҷумла		
			Ҳамагӣ:	Сангҳо 2- 6мм	кум
1.	Солим (бе ягон таъсирӣ беруна) (ғизои муқаррарӣ) (5)	1 (20%)	0,25±0,04	0,125±0,2	-----
2.	Назорати +ХГЛД(5)	4 (80%)	5,6±0,13 0,005	3,8±0,08 0,0035	2,2±0,2
3.	ХГЛД+ ПДЭДГХК 50 мг/мл 1 маротиба дар як рӯз давоми 6 моҳ (5)	1 (20%)	0,025		0,025
4.	ХГЛД + <u>ДГХК</u> дар вояи 50 мг/кг 1 бор дар як рӯз давоми 6 моҳ (5)	2 (60%)	1,45±0,01 0,005	2,1±0,3 0,003	1,1±0,3 0,01

Ба даст овардани доруҳои зиддибактериалӣ барои табобати бемориҳое, ки аз микробҳо ба вучуд меоянд, яке аз дастовардҳои муҳимтарини химияи органикӣ ва фармасевтӣ ба ҳисоб меравад [164]. Ба ин муносибат скрининги фармакологии тозилоксиэфирҳои соҳтҳои гуногун гузаронида шуд.

Таҷрибаҳо бо мақсади муайян намудани дараҷаи заҳрнокӣ дар ҳайвоноти лабораторӣ гузаронида шуданд. Таҷрибаҳо нишон доданд, ки вояи максималии таҳаммулпазирии (ВМТ) пайвастаҳо барои мушҳои сафед LD₅₀ 820 мг/кг, LD₁₀₀ - 965 мг / кг ва микдори марговар LD 100 -1370 мг/кг мебошад.

Ҳангоми ташхис, муоинаи макроскопии чигар, испурҷ, гурдаҳо, мушакҳо, ғадуди болои гурда ва гиреҳҳои лимфа ягон тағйирот ба қайд гирифта нашудааст. Аз маълумоти таҷрибавӣ дида мешавад, ки кислотаи 3 α ,7 α -дигидрокси-12-кетоҳолӣ заҳрнок нест.

Фаъолияти зиддимикробии 12 α - тозилоксифири 3 α ,7 α -диатсетокси-5 β -кислотаи метилхоланӣ *in vitro* бо усули парвариши силсилавӣ нисбат ба зироатҳои сахроӣ дар чунин гурӯҳҳо муайян карда шуд : стафилококк, нокардия, коринбактерия, пастарелла, ки аз ҳайвоноти гирифтори бемориҳои роҳи нафас ҷудо карда шудаанд. Концентратсияи ҳадди аксари фаъолияти 12 α-тозилоксифири 3 α ,7 α -диатсетокси-5 β - кислотаи метилхоланӣ нисбат ба стафилококкҳо 35,2 – 60,3 мкг/мл, нокардия 145-238, 138-1519 мкг/мл-ро ташкил дод.

Бояд қайд кард, ки пайвастаи мазкур ба штаммҳои сахроӣ, стафилококкҳо, нокардияҳо, коринбактерияҳо, пастарелла таъсири намоёни бактерисидӣ дорад ва аз доруи маъруфи этоний кам нест [165].

То имрӯз дар адабиёт маълумот оид ба миқдори кислотаҳои равғании калонмолекула дар зардоби хуни беморони гирифтори бемории чигар вучуд надорад, инчунин оид ба робитаи миқдории кислотаҳои равғании калонмолекула, холестирин бо кислотаҳои холан, миқдори триглисеридҳои ҷамъшуда ва аз қадом кислотаҳои равғании калонмолекула таркиб ёфтани онҳо маълумот нест. Маълум аст, ки ҳангоми гиперинсулинемия дар бофтаи ҷарбу липолиз бо ихроҳи миқдори зиёди кислотаҳои равғании озод дар чигар афзоиш

мейбад, ки кохиши суръати оксидшавии он боиси чудошавии триглисерида дар гепатоситҳо мегардад, ки ба рушди бемории чарбии чигар мусоидат мекунад. Ҳангоми ташхис ва муолиҷаи бемории чарбии чигари ғайриспиртӣ дар асоси санчиши биохимиявии хун осеби чигар муайян карда мешавад.

Дигар усулҳои ташхиси бемории чарбии чигари ғайриспиртӣ ба омӯзиши биопсияи чигар асос ёфтаанд. Ин усул дараҷаи иштироқи кислотаҳои равғани сер ва носерро дақиқ муайян намекунад.

Натиҷаи ташхиси бемории чарбии чигар, ки ба омӯзиши миқдори липидҳо дар зардоби хун асос карда шудааст, сабаби асосии онро ҳамчун зиёд шудани миқдори кислотаҳои равғани носери озод дар чигар шарҳ медиҳад.

Натиҷаҳои муайян кардани миқдори кислотаҳои равғани калонмолекула дар зардоби хуни шахсони солим, беморони гирифтори стеатози чигар дар марҳилаҳои гуногун ва стеатогепатит дар ҷадвали 8 оварда шудаанд. Муайян карда шудааст, ки дар шахсони солим дар байни кислотаҳои равғани сер 29% палмитинат (C16:0 19,5 %) ва кислотаи стеарат (C18:0 9,50%) ташкил медиҳанд, ки зимнан фоизи кислотаи палмитинат аз кислотаи стеарат қарib 2 маротиба зиёдтар аст . Дар байни кислотаҳои мононосери равғаний асосан кислотаи олеинат (C18:1) бартарӣ дошта, он 24,05%-ро ташкил дод. Аз кислотаҳои равғани полиносер концентратсияи кислотаҳои линолеат (C18:2) ва арахидонат (C20:4), мутаносибан 22,80 ва 8,80 фоизро ташкил дод. Маълумоти ҷадвали 8 нишон медиҳад, ки мавҷудияти кислотаҳои равғани сер дар зардоби хуни беморон нисбат ба гурӯҳи назоратӣ зиёд шуда, ба ҳисоби миёна 36,31 31,13; 34,83 ва 73,42% аз миқдори умумии кислотаҳои равғани калонмолекуларо ташкил дод, ки дар байни онҳо кислотаҳои палмитинат (C16:0 60,08%) ва стеарат (C18:0 42,19%) бартарӣ доранд. Афзоиши назарраси концентратсияи кислотаи мононосери палмитинат низ ба қайд гирифта шуд - 99,94%.

Агар миқдори кислотаҳои равғани серро дар мисоли кислотаҳои линолеат ва арахидонат назорат кунем, пас суммаи онҳо ба ҳисоби миёна 30,28% ва дар ҳолати стеатогепатит 13,65% -ро ташкил медиҳад. Тавре ки дида

мешавад, кислотаи линолат то 13,65%, линоленат то 16,50% ва арахидонат тақрибан 33,20% кам мешавад. Дар ҳолати стеатогепатит миқдори кислотаи линолат 13,65%, кислотаи линоленат - 16,50% ва кислотаи арахидонат - 33,29%-ро ташкил медиҳад (ниг. ба ҷадвали 8). Дар асоси таъкиӯти гузаронидашуда метавон қайд кард, ки дар беморони гирифтори стеатози ҷигар дар марҳилаҳои гуногун ва стеатогепатит, дар муқоиса бо гурӯҳи назоратӣ, миқдори кислотаҳои равғанини сер ва моненосер ба таври назаррас афзоиш ёфтааст.

Ҳамин тарик, бо кам шудани суръати оксидшавӣ, миқдори кислотаҳои равғанини озод ва концентратсияи онҳо дар ҷигар зиёд мешавад, ки боиси ҷудошавии миқдори зиёди триглисериидҳо дар гепатоситҳо мегардад, ки дар натиҷа миқдори зиёди липопротеинҳои зичии паст ҷамъ мешаванд. Дар ин ҳолат, триглисериидҳои ҷудошуда асосан аз кислотаҳои равғанини сер ба вучуд меоянд.

Чадвали 10.

Микдори кислотаҳои равғанӣ дар зардоби хуни шахсони солим, гирифтори стеатози чигар дар марҳилаҳои гуногун ва стеатогепатит (% аз микдори умумӣ, $M \pm m$).

Кислотаи равғанӣ	Амалан солим (n=22)	С Т Е А Т О З			Стеатогепатит (n=21)
		Дараҷаи I (n=21)	Дараҷаи II (n=39)	Дараҷаи III (n=39)	
Палмитат	19,60±0,70	22,80±0,78	18,51±0,64	18,67±0,63	48,03±1,71
Стеарат	9,60±0,55	13,6±0,78	12,42±0,73	16,36±0,94	25,59±1,47
Олеинат	24,06±0,94	32,3±1,25	29,53±1,15	38,21±1,4	57,33±2,24
Линолат	22,85±0,31	8,45±0,10	11,35±0,14	10,51±0,12	13,75±0,17
Линоленат	6,64±0,09	7,38±0,09	6,98±0,09	3,65±0,047	16,60±0,22
Арахидонат	8,83±0,27	15,90±0,49	11,67±0,36	7,87±0,24	33,39±1,10
Сумма:					
Σ Сер	29±1,41	36,57±1,74	31,13±1,48	34,83±1,66	73,42±3,57
Σ Моно-носер	24,05±1,04	32,2±1,25	29,63±0,88	38,11±1,49	57,23±2,24
Σ Поли-носер	38,22±1,69	31,43±1,37	30,03±1,31	21,73±0,95	63,44±2,79

Рушди бемории чарбии чигари ғайриалкоголӣ бо раванди абдоминалӣ алоқаманд аст, бинобар ин, чарбигирии чигарро бо зиёд ворид шудани кислотаҳои равғании сер мустақиман ба чигар тавассути раги асосӣ шарҳ додан мумкин аст. Ҳамин тариқ, маълумоти бадастомада боэътишуда буда, метавонанд ҳамчун санчиши иловагӣ барои ташхиси дақиқ барои табобати самараноки беморони гирифтори стеатоз ва стеатогепатит истифода шаванд. Коркарди шароитҳои оптимальии муайян кардани кислотаҳои холан ва истифодаи ин натиҷаҳо барои ташхиси бемории чарбии чигар масъалаи муҳиммest, ки дар адабиёт тавсиф карда нашудааст.

Таҳлили маълумоти адабиёт [166] нишон медиҳад, ки кислотаҳои равғании озод, ки ба микдори зиёд аз бофтаи равғании холигии шикам чудо мешаванд, ба чигар ва сипас ба хунгардиши системавӣ дохил мешаванд. Кислотаҳои равғаний вазифаи ретсепторҳои инсулинро вайрон ва муқовимати инсулинро бад меқунанд.

Зиёд ворид шудани кислотаҳои равғаний дар чигар боиси афзоиши синтези триглисеридҳо, липопротеинҳои зичии хеле паст ва зиёдшавии микдори онҳо дар хун мегардад, ки ба рушди бемории чарбии чигар мусоидат меқунад. Мавҷудияти кислотаҳои холан дар зардоб аз ҷониби мозавассути ХГМ муайян карда шуд. Ҳамчун стандарти дохилий эфири метилии 3 α ,7 α -дигидрокси-12-кето-5 β -кислотаи холан истифода шудааст.

Бартарии ин роҳ дар ташхиси бемории чарбии чигар дар он аст, ки тағйироти таркиби кислотаҳои холан дар зардоби хуни беморони гирифтори бемории чарбии чигар нисбат ба дигар нишондиҳандаҳои тағйирёбии биохимияи он зудттар ба амал меоянд ва аз ин рӯ, онҳо санчишҳои ҳассостар мебошанд.

Х У Л О С А Х О

Натицаҳои асосии илмии диссертатсия:

1. Бори аввал реаксияҳое, ки дар гурӯҳҳои карбоксил, гидроксил, кетонӣ ва аминии кислотаҳои $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси- 5β - ва $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси- 5β холан ба амал меоянд, омӯхта шуданд. Ин таҳқиқот имкон дод, то дар занчири паҳлӯии қисми стероидии молекула бо мақсади ба даст овардани пайвастагиҳои нави биологии фаъоли дорои маҷмӯи хосиятҳои амалан пурарзиш тағироти гуногун ба амал орем [1-М, 2-М, 3-М].
2. Аввалин маротиба реаксияҳои пайдарпайи ҳосил кардани кислотаҳои холан ва эфирҳои метилии онҳо аз кислотаи $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -тригидрокси- 5β -холан бо мақсади тайёр кардани намунаи стандартӣ барои таҳқиқоти хроматографияи газӣ барои муайян кардани таркиби кислотаҳо дар объектҳои биологӣ ва ба амал овардани табдилоти гуногун омӯхта шуданд [4-М, 5-М].
3. Шароити оптималиӣ, хосиятҳои физикий-химиявӣ ва биологии ҳосилаҳои нави $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси- 5β - ва $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси- 5β омӯхта шуданд, ки ин метавонад дар пешрафти химияи органикӣ саҳм гузорад [6-М, 7-М].
4. Бори аввал омӯзиши мунтазам ва синтези эфирҳои изопропилии кислотаҳои холан таҳия карда шудаанд, ки ин имкон медиҳад, то онҳо ҳамчун маҳсулоти мобайнӣ барои синтези агентҳои зиддимикробӣ, литолитӣ ва гепатопротекторӣ истифода шаванд [8-М, 9-М].
5. Муайян карда шуд, ки рафти реаксия аз таносуби моддаҳои боҳамтаъсиркунанда, ҳарорат, соҳти $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -тригидрокси- 5β -холаниӣ ва интихоби ҳалкунандаҳои органикӣ вобастагӣ дорад [10-М].
6. Таркиб ва тозагии пайвастаҳои ҳосилкардашуда бо усулҳои таҳлили элементӣ, спектрҳои ИС, РМЯ, ХМҚ ва ХГМ, инчунин тавассути

таҳлили спектрҳои дучонибаи РМЯ ^1H ва ^{13}C , тасдиқ карда шуданд [11-M, 12-M].

Тавсияҳо оид ба истифодаи амалии натиҷаҳои таҳқиқот

1. Эфирҳои нави кислотаҳои холан метавонанд ҳамчун реагентҳои ибтидой барои синтези гепатопротекторҳои гуногун, амфи菲尔ҳои катионӣ ва инчуниҳ ҳамчун намунаҳои стандартӣ барои муайян кардани микдори кислотаҳои холан дар объектҳои биологӣ тавассути хроматографияи газӣ истифода шаванд. Дар асоси таҳлили фаъолияти биологӣ маълум шуд, ки гидразиди $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -тригидрокси- 5β кислотаи холан захрнокии паст ва фаъолияти баръало зиддимикробӣ нишон медиҳад.
2. Ҳамчун реагенти флотатсия барои маъданҳои флюорит имконияти истифодаи пайвастаи синтезшуда дар раванди ғанисозии маъданҳо тавсия дода мешавад.
3. Натиҷаи таҳлили хроматографияи газии таркиби он кислотаҳои холаниро дар сафро ва зардоби хуни шахсони солим ва беморон дар ташхис, инчуниҳ барои табобати самарабахши бемориҳои гуногуни ҷигар ва системаи сафро тавсия додан мумкин аст.

РҮЙХАТИ АДАБИЁТ

Рүйхати сарчашмаҳои истифодашуда:

- [1]. Соколик, В.Н. Синтез поликатионных амфифилов на основе холевой кислоты /В.Н. Соколик, М.А. Маслов, Н.Г. Морозова, Г.А. Серебренни-кова // Вестник МИТХТ. -2010. -Т.5. -№6. -С.58-62.
- [2]. Arunachalam, Kannan. Synthesis and anti-HIV activity of a bile acid analog of cosalane. /Arunachalam Kannan, Erik De Clercq, Christophe Pannecouque, Myriam Witvrouw, Tracy L. Hartman, Jim A. Turpin, Robert W. Buckheit, Jr. And Mark Cushman. //Tetrahedron 57 (2001) 9385-9391.
- [3]. Константинова, Т.В. Синтез холестеринсодержащих катионных амфифилов с гетероциклическими основаниями. / Т.В. Константинова, В.Н. Клыков, Г.А. Серебренникова. //Биоорганическая химия, 2001, том. 27, №6, -С.453-456.
- [4]. Хайдаров, К.Х. Изучение противомикробной активности некоторых гидразидпроизводных холановых кислот / К.Х. Хайдаров, А.Х. Кадыров, З.Д. Назарова, М.П. Султонмамадова // Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов, 2012. -№9. –С.70-72.
- [5]. Соколова, Т.В. Получение катионных амфифилов на основе дезоксихолевой кислоты. / Т.В. Соколова, М.А. Маслов, Г.А. Серебренникова //Биоорганическая химия, 2004, том. 30, №5, -с.531-536.
- [6]. Vanderburg, V.R. leaky vesicle fusion and enhanced cell transfection using a cationic facial amphiphile /V.R.Vanderburg, B.D.Smith, M.N.Perez – Payan, A.P.Davis./Non – J. Am. Chem. Soc. 2000. -V. 122. P. 3252-3253.
- [7]. Серебренникова, Г.А. Модульные транспортные системы на основе катионных и нейтральных амфифилов для генной терапии. / Г.А.

- Серебренникова, М.А. Маслов, Н.Г. Морозова //Вестник МИТХТ, 2011, т.6, №5, -с.72-86.
- [8]. Флехтер, О. Б. Синтез и противовирусная активность амидов и конъюгатов бетулоновой кислоты с аминокислотами / О. Б. Флехтер и др. // Биоорганическая химия. -2004. -Т. 30. -№1. -С.89-98.
- [9]. Voshimura, S. T. Anchoring and bola cationic amphiles for nucleotide delivery. Effects of orientation and extension of hydrophobic regions. /S. T. Voshimura, N.Hasegawa, H. Hirashima. M. Nakanishi, T.Ohwada. \\ Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001. V.11. -P. 2897- 2901.
- [10]. Walker, S. Cationic facial amphiphiles: a promising class of transfection agents /S. Walker, M.J. Kakarla, R. Kogan, N.A. Wierichs, L. Longley, C.B. Bruker, K. Axelrod, H.R. Midha, S, Babu, S. Kahne. // Proc. Narl. Acad. Sci. USA. 1996. V. 93. P. 1585- 1590.
- [11]. Бахроми, М.Т. Влияние сухой холилитогенной гиперлипидемической диеты на характер изменения содержания желчных кислот и других компонентов желчи у экспериментальных хомяков. / М.Т. Бахроми //— Вестник Авиацены-2010. №3.—с. 21-24.
- [12]. Ding, B. Origins of cell selectivity of cationic steroid antibiotics. / B. Ding et al. // Chem. Soc. -2004. –vol. 126. –р. 13642-13648.
- [13]. Мансурова, Х.Х. Актуальные вопросы патологии печени. / Х.Х. Мансурова // Выпуск 9. Изд. «Дониш», 1985. -С. 6-9. под. ред. акад.
- [14]. Лазурьевский, Г.В. Практические работы по химии природных соединений. / Г.В. Лазурьевский, И.В. Терентева, А.А. Шамшурина //Изд. «Висящая школа», Москва, 1966, -С. 125-126.
- [15]. Bjokhem, I. Biosynthesis and metabolism of bile acids in man.-In: Progress in liver disease, v. eds. by H. Poper and / I. Bjokhem, F.

- Schaffner// Danielsson HNew-York, Grune and Stratton, 1976, -p. 850-851.
- [16]. Ахрем, А.А. Польный синтез стероидов / А.А. Ахрем, Ю.А. Титов // Изд. «Наука», Москва, 1967, -С. 5-7.
- [17]. Кадыров, А.Х. Синтез моноглицидных эфиров желчных кислот. / А.Х. Кадыров, И.М. Насыров, И.Г. Решетова // Изв. АН Тадж. ССР, отделение физ. мат., химических наук, 1999, 112, №2, -С. 71-72.
- [18]. Shefer, S. Biosynthesis of chenodesoxycholic acid in man. Stereospecific Side-chain hydroxylation of 5 β -cholestane 3 α ,7 α -diol. / S. Shefer, F.W. Chend, A.K. Batt // J.Clin. Invest, 1978, v. 62, -p.539-545.
- [19]. McCormick, W.C. Cholic acid synthesis as an index of the severity of liver disease in man / W.C. McCormick // cut. 1973, v. 14. -p. 895-902.
- [20]. Fieser, L.F. Selective oxidation and acylation in the acids series / L.F. Fieser, S. Rajaqaplan // Am. Chem. Soc., 1950, v. 72, -p. 5533.
- [21]. Fieser, L.F. At ol oxidation of steroisis / L.F. Fieser // J.Am. Cham. Soc., 1949, v. 72, -p. 5531-5534.
- [22]. Кадыров, А.Х. Синтез и биологическая активность сложных эфиров холановых кислот. / А.Х. Кадыров, М. М. Муродова, К.Х. Хайдаров //Мат. Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы семейной медицины» посвящено 75-летию член-корр. РАМН, проф. Ю.Б. Иссхаки. 2007. –с.32-33.
- [23]. 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.
- [24]. 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.

- [25]. Кадыров, А.Х. III-региональное совещание республик Средней Азии и Казахстан по химическим реагентам. / А.Х. Кадыров, Д.Х. Халиков// Тошкент, 1990, ч. II, -с. 106-107.
- [26]. 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.
- [27]. Муродова, М.М. Гидразиды некоторых производных холановых кислот/ М.М. Муродова, З.Д. Назарова, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров // Докл. АН Республики Таджикистан, 2005.- Т.XLVIII. -№2. -С.18-20.
- [28]. Султонмамадова, М.П. Поведение некоторых гидразидов холановых кислот в реакциях нуклеофильного замещения/ А.Х. Кадыров, К.Х.Хайдаров // Известия АН Республики Таджикистан, отд. Физ.-мат., хим., геол. и техн. наук, 2011. -№3(144). –С.86-90.
- [29]. Назарова, З.Д. 3 α ,7 α ,12 α -тригидроксихолановая кислота и синтезы на её основе. Автореф....канд. хим. наук. / З.Д. Назарова //Душанбе, 1999. -с. 13-16.
- [30]. Назарова, З.Д. 3 α ,7 α ,12 α -тригидроксихолановая кислота и синтезы на её основе. Дисс...канд. хим. наук. Душанбе, 1999. -с. 37-41.
- [31]. 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.
- [32]. 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.
- [33]. Султонмамадова, М.П. Синтез сложных эфиров 3 α , 7 α 12 α -трикетохолановой кислоты./ М.П. Султонмамадова, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров // Докл. АН РТ, 2011. Т. 54 №8. -с. 649-652.

- [34]. 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.
- [35]. Шаранин, Ю.А. 2'-Аминоандрост-2-[2,3в] тиофен / Ю.А. Шаранин, В.К. Проманенков // ХПС, 1980, №11, -с. 1564-1565.
- [36]. Шведов, В.И. Реакции енаминов / В.И. Шведов, А.Н. Гринев // Жорх, 1965,1. №12, -с.2228-2231.
- [37]. Кадыров, А.Х. Некоторые реакции 3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-холановой кислоты./ А.Х. Кадыров, Д.Х. Халиков // Региональное совещание республик Средней Азии и Казахстана по химическим реактивам: тез. докл. Ташкент, 1990, т. 1, ч. II, -с. 2
- [38]. Кадыров, А.Х. 3 α ,7 α ,12 α - 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.
- [39]. Абдурахимова, М.К. Синтез и свойства некоторых производств 3 α ,7 α – 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.
- [40]. 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.
- [41]. Султонмамадова, М.П. Изучение противомикробной активности некоторых гидразидпроизводных холановой кислоты / М.П. Султонмамадова, З.Д. Назарова, А.Х. Кадыров // Международная конференция «Химия производных глицерина; синтез свойства и аспекты их применения», посвящ. Международному году химии и

памяти член-корр. АН РТ, докт.хим.наук., профессора Б.Х.Кимсанова. –Душанбе, 2011. -C.75-78.

- [42]. Henegouwen, G.P. Clim. / G.P. Henegouwen Van. Berge Ruben A., Brandz K.H// Acta, 1974, v. 54, p. 249.
- [43]. Levitt, M.J. Anal. / M.J. Levitt // Chem., 1973, v. 45, p. 618.
- [44]. Cohen, B. J. Biochem. / B.J. Cohen, R.F. Raicht, G. Salen, E.H. Mosbach // Anal., 1975, v. 64, p. 567.
- [45]. Kuksis, A. Biochem / A. Kuksis, P. Child, J.J. Myher, L. Marai, J .M. Vosef, P.K. Liwin, J. Can. 1978, v. 56. p. 1141.
- [46]. Madsen, D. Lipid / D. Madsen, M. Beavez, L. Chang, E. Bzucknez-kazdoss, B. J. Wastmann Res., 1976. V. 17. P. 107.
- [47]. Miyazaki, H. Biochem. / H. Miyazaki, M. Jshibashi, U. Jnoue, M. Jtoh, T. J. Kubodeza // Chem., 1974, V. 99, p. 553.
- [48]. Султонмамадова, М.П. Синтез сложных эфиров $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -трикетохолановой кислоты. / М.П. Султонмамадова, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров // Докл. АН РТ.2011, т. 4, №8. –с. 649-652.
- [49]. Кадыров, А.Х. Синтез сложных эфиров $3\alpha,12\alpha$ -дигидроксихолановой кислоты и их продуктов ацилирования. / А.Х. Кадыров, З.Д. Назарова, М.П. Султонмамадова // Журнал Научных публикаций аспирантов и докторантов ISSN 1991-3087, Курск, 2012, №7. –с. 107-110.
- [50]. Султонмамадова М.П. Синтез диэтил аминооксипропиловых эфиров холановых кислот. / М.П. Султонмамадова, А.Х. Кадыров// Мат. респ. конф., «Химия: исследования, преподаваные технологии» посв. «году образования и технических знания», Душанбе, 2010. –с. 33-34.
- [51]. .Balasubramaniam, R.P. Structural and functional analysis of cationic transfection lipids: The hydrophobic domain / R.P Balasubramaniam, M.J.

- Bennet, A.M Aberle, J.G. Molone, M.H. Nantz, R.W. Molone – Gene Therapy, 1996. -V.3. -P.163-172.
- [52]. Ruben, A.T. Sample reversephasic high pressure liquid chromatographic determination of conjugated bile acids in serum and bile using a novel compression separationsystem. / A.T. Ruben, P.A. Gerard //Ceinica chemical acta, 1982, v. 119. -p. 302-309.
- [53]. Bonnazi, P. Bile acid analysis: A.Rapid and sensitive Gas-Liquid Chromatoqraphic metod. / P. Bonnazi, C. Calazesu, R. Galeazzi// Pharmacological Pesearch communications, 1984, v. 16. №6, -p. 549-552.
- [54]. Samuelson, K. Serum and Urinary bile acids in Patents with Primery Biliary Cirosis. / K. Samuelson, A. Aly, C. Jobbansson, A. Norman // J. of Gastroenteroloqy, v. 17, №1, 1982, -p. 121-128.
- [55]. Goldman, M. Et ol Bile Acids Metaboliet in Cirrhosis. VIII. Quantitative Evaluation of Bile acid sinthesis from $[7\beta\text{-}^3\text{H}]$ 7α - Hydroxychole sterol and $[\text{G-}^3\text{H}]$ 26- Hydroxychole sterol / M. Goldman, Z. V. Reno // Hepatoloqy v.2, №1, 1982, -p. 59-66.
- [56]. Холов, Ё. К. Исследование холитолитического действия настойки «Рамит». / Ё. К. Холов, А.Х., Кадыров, К.Х. Хайдаров //Мат.VI Нуманских чтений, 2009. с. 68-71.
- [57]. Iwata, T. Ensymatic determination and thin-iauer chromatography of bile acids in blood. I.Biochem Tokyo / T. Iwata, K. Vamasaki //1964; 56: -p. 424-431.
- [58]. Turley, S.D. Re-evaluation of the 3α - hydroxysteroid dehydrogenase assay for total bile acids in bile. / S.D. Turley, J.M. Dictschy // J.Lipid Res 1978; 19. -p. 924-928.
- [59]. Кадыров, А.Х. Исследование содержания желчных кислот у здоровых лиц и у больных с различной патологией печени и

- желчевыделительной системы. / А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров, З.Д. Назарова // Вестник Авиценны , №1-2,-с. 339-345.
- [60]. 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.
- [61]. Кадыров, А.Х. Определение содержания сывороточное желчных кислот у больных гепатита, циррозом печени. // «Вклад биохимиков Таджикистана в развитие биологической науки». / А.Х. Кадыров, А.К. Сайфудинов, Ф.Х. Мансурова // Труды III-ей респ. науч. конф. общества биохимиков РТ-Душанбе, 2003. -с. 93-95.
- [62]. Кадыров, А.Х. Способ определение холестерина в сыворотке крови методом газожидкостной хроматографии. /Кадыров А.Х, Мироджов Г.К., Кодиров А.А., Суриев М.Р., Раджабов Г.О. //Патент РТ №ТJ 283. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 2009г.
- [63]. Раджабов, Г. О. Определения содержания холестерина в сыворотке крови здоровых и больных людей на различных этапах литогенеза методом газожидкостной хроматографии / Г.О. Раджабов, А.Х. Кадыров, А.А. Кодиров // Мат. республиканской конференции «Образование и техническая культура в развитии биологических наук». Душанбе.-2010. –с. 45-74
- [64]. Кодиров, А.А. Влияние урсодезоксихолевой кислоты сиафор на характер изменения содержания желчных кислот в сыворотке крови у больных с метаболический синдромом / А.А. Кодиров, Г. О. Раджабов, А. Х. Кадыров.// Здравоохранение Таджикистана 2009. - №3.-с.77-30.
- [65]. Раджабов, Г.О. Газохроматографические исследования желчных кислот в сыворотке крови больных с метаболический 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
- [66]. Кадыров, А.Х. Газохроматографическая оценка сывороточных холановых кислот с целью диагностики жировой болезни печени. / А.Х. Кадыров, С.С. Саидов, М.К. Абдурахимова // Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов JSSN 1991-3087. Курск, 2012. №11., -с. 125-129.
- [67]. Миннуллина, З.Ш. Содержание желчных кислот в крови при неалкогольной жировой болезни печени./ З.Ш. Миннуллина, С.В. Кяшко, О.В. Рыжкова, Р.Г. Сайфуддинов //Казахский медицинский журнал, 2015, Т 96, №3-3.354-458.
- [68]. Бахроми, М.Т. Растворение желчных камней «Триоина»-ом (in vitro). / М.Т. Бахроми, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров //Науч-теоретич. конф.профессорского преподовательского состава и студентов, посвящ. году образования и технических знаний. –Душанбе. 2010. – с.192-193.
- [69]. Shaw, R. Lipid Res, / R. Shaw, W. Eeeiot 1978, V. 19. P. 783.
- [70]. Ross, F.E. Gas-liquid chromatographic assay of serum bile acids. / F.E. Ross, C.R. Penningthon, A.D. Boucher //J. Analytical biochemistry, 1987, v. 80, -p. 458-465.
- [71]. Kuksis, A. Gas-liquid chromatographic of bile acids./ A. Kuksis, B.A. Gordon //J. Amer. Chem. Soc, 1964, v.2, -p. 360-361
- [72]. Street, I.M. The guantitative stimation of bile acids and their conjuquates in human bioloqical fluids / I.M. Street, DIH. Traffprd, H.L. Makin // J.Lipid Res 1983; 24. -p. 491-511.

- [73]. Roda, A. Results with six «Kit» radioimmunoassay for primary bile acids in human serum intercompared. / A. Roda, E. Roda, R. Aldini // Clin Chem 1980; 26: -p. 1677-1682.
- [74]. Dyfverman, A. Ion-pair extraction of bile acids with lipidex gel. / A. Dyfverman, J. Sjovall // Anal Biochem 1983; 134; -p. 303-308.
- [75]. Okuyama, S. A new analytical method of individual bile acids using high performances liquid chromatography and immobilized 3- - hydroxysteroid dehydrogenase in column form. / S. Okuyama, W. S. Kokubun Higashidate // Chem Lett 1979; -p. 1443-1446.
- [76]. Мансуров, Х.Х. Современные представления о механизме образования желчных камней. – В кн. желчнокаменная болезнь / Х.Х. Мансуров// Душанбе, 1981. -с. 25-29.
- [77]. Мансуров, Х.Х. О генезе алитогенности желчи у собак. // В кн. желчнокаменная болезнь. / Х.Х. Мансуров, А.К. Кахаров// Душанбе, 1981. -с.29-31.
- [78]. Кадыров, А.Х. Сравнительной оценки методом газожидкостной хроматографии состава желчных кислот в пузырной желчи человека и собаки. / А.Х. Кадыров, Х.Х. Мансуров // в кн. Актуальные вопросы патологии печени. – Душанбе, 1985. Вып.9. -с. 43-47.
- [79]. Кадыров, А.Х. Определение желчных кислот в желчи методом газожидкостной хроматографии. / А.Х. Кадыров, Г.Б. Ташмурадова, М.А. Гафарова // Лабораторное дело. – М. Изд.«Медицина», №6. -с. 343-345.
- [80]. Сайфуддинов, А.К. Газохроматографическая оценка желчных кислот в желчи здоровых людей и у больных желчнокаменной болезни. / А.К. Сайфуддинов, А.Х. Кадыров, Ф.Х. Мансурова, К.Х. Хайдаров // Мат. респ. конф. «Актуальные проблемы производства лекарственных препаратов на основе местного сырья». Душанбе, 2003. -с. 152-157.

- [81]. Кадыров, А.Х. Определение конъюгированных желчных кислот методом газожидкостной хроматографии. « Желчнокаменная болезнь». / А.Х. Кадыров // Мат. Всесоюзного симпозиума» изд. «Дониш», Душанбе, 1981.-с. 73-74
- [82]. Сайфудинов, А.К. Сравнительная оценка содержания желчных кислот сыворотки крови у больных с хроническим холециститом. / А.К. Сайфудинов, А.Х. Кадыров, Ф.Х. Мансурова, Л.Х. Хайдаров //Мат. международной науч. практ. конф. «Актуальные проблемы физиологии человека и животных», Душанбе, 2003, -с. 55-59.
- [83]. Berqstrom, S. Formation and tism of bile acids In: Code CF, Heidel W., eds. Handbook of physiology, Sect, 6 vol v. Washington DC / S. Berqstrom, H. Danielsson //American physioloqical Socity, 1988: -р. 2391-2407.
- [84]. 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.
- [85]. Василев, Р.Х. Бескровные методы удаления желчных камней. /Р.Х. Василев // Изд. «Высшая школа» Москва, 1989. –с.228-229.
- [86]. Мансуров, X.X.. Метаболический синдром с проявлением желчнокаменной болезни./ X.X. Мансуров, Г.К. Мироджов, Ф.Х. Мансурова, П.Ф. Мирзоева // Изд. «Дониш», 2007. –с. 144-146.

- [87]. Makio. Растворение холестериновых камней в желчном пузыре на урсодезоксихолевой кислоты. / Makio, U.K. Shinozaki, K. Voshino, C. Nakagawa // Jpn. J. Gastmentml, 1975. 72: p. 690-702.
- [88]. Белоусов, А.С. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение болезней органов пищеварения. / А.С. Белоусов, В.Д. Водолагин, В.П. Жаков // М. Медицина, 2002. -с. 424.
- [89]. Мансуров, Х.Х. Желчнокаменная болезнь / Х.Х. Мансуров// В кн, Актуальные вопросы патологии печени. Вып. 9, Душанбе, 1985—с. 7-8.
- [90]. Нуралиев, Ю.Н., Вление розанола на желчевыдилительную функции печени и активность АДФ-азных ферментов сублеточных структур гепатоцитов при токсическом поражении печени CCL_4 /Ю.Н. Нуралиев, Д.А. Азонов // Изв. АН Тадж. ССР, отд. биол. наук. 1989, №4, -с. 74-79
- [91]. Бахроми, М.Т. Исследование литолитических свойств «Триоин»-а / М.Т. Бахроми, А.Х. Кадыров // Годичная научно практик конф. «Современная медицина и новые технологии», посвященная году образования и технической культуры.—Душанбе, 2010.—с. 210-213.
- [92]. Бахроми, М.Т. «Триоин»-раствориель холестериновых желчных камней при желчнокаменной болезни./ М.Т. Бахроми, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров // – Здравоохранение Таджикистана.-2010. -№1. –с.69-72.
- [93]. Бахроми, М.Т. «Триоин» и его литолитические свойства (*in vitro*). / М.Т. Бахроми, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров. // Изв. АН РТ. -2010. - №1. –с. 74-78.
- [94]. Бахроми, М.Т. Литолитические свойства «Триоин»-а / М.Т. Бахроми, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров //–Здравоохранение Таджикистана. - 2010. –№2. –с. 21-24.
- [95]. York. -1875. -р. 23.

- [96]. Зеленин, А.В. Генная терапия на границе третьего тысячелетия.
/ А.В. Зеленин // Вестник РАН, 2001. Т.71. -с. 387-404.
- [97]. Yoshimura , T. Bioorg. Med / T. Yoshimura., S.Hasegawa, N. Hirashima, M. Nakanishi, T. Ohmada // Chem. Lett., 2001. -V.11. -P.2897-2901.
- [98]. Ren, T. Bioorg. Med./ T. Ren, G. Zhang, D. Liu, F. Liu // Chem. Lett. 2000. V.10. p. 891-894.
- [99]. Wolker, S. Cationic facial amphiphiles: a promising class of transfection agents./ S. Wolker, M.J. Sofia, R. Kakarla, N.A. Kogan, L. Wierchs, C.B. Longley, K. Bruker, H.R. Axelrad, S. Midha, S. Babu, D. Kahne // Proc. Natl. Acad. Sci USA, 1996. V. 93. P. 1585-1590.
- [100]. Vandenburg, V.R. Non-leaky vesicle fusion and enhanced cell transfection using a cationic facial amphiphile. / V.R. Vandenburg, B.D. Smith, M.N. Prezez-Payan, A.P. Davis // J.Am. Chem. Soc. 2000. V. 122. - P. 3252-3253.
- [101]. Kwann, K.H., Dissolution Kinetics of cholesterol in simulated bile. / K.H. Kwann, W.J. Hiuchi, A.F. Hofmann // Influence of simulated bile composition.-J.Pharm.Sci-1987/ vol. 67.-№12. -p.1711-1714
- [102]. Геня, Л.П., Новые возможности в лечении желчокаменной болезни. / Л.П. Геня, А.Л. Гребнев // В жур. Клиническая медицина, 1988. №5. - С. 30-37.
- [103]. Hoffmann, A.F. Chenodeoxycholic acid Therapy of Gallstones.-Proqress Report. Schaffer verlaq, Stuttqazt New / A.F. Hoffmann, G. Paumqarner // York. -1875. -p. 23.
- [104]. Manssurov, H.H. The chemical dissolution of cholesterol gallstones and elimination of the lithogenic properties of the bile by means of Chenodeoxycholic acid.-/ H.H. Manssurov // Cheno-Urso-Report. 1981. №9. -p. 250-257.

- [105]. Mansurova, F.H. Conges in bile chemistry and dissolutions of choiesterol calculi under prolonged therapy with chenodeoxy-cholic acid / F.H. Mansurova // Cheno-Urso-Report, 1981, №9. -p. 259-267.
- [106]. Мансуров, Х.Х. О сдвигах в метаболизме желчных кислот в процессе хеноурсо-терапии. В кн. Новые в диагностике и лечении болезней органов пищеварения Диетотерапия в гастроэнтерологии. / Х.Х. Мансуров, Ф.Х. Мансурова, З.Д. Рамазонова // -Мат. симпозиума. Душанбе. 1988. -С. 282-285.
- [107]. Shehaffer, E. Gallston disease; pathogenesis and Management-Cuss. Probl. / E. Shehaffer, D. Small //Surq, 1976, v. 19. №7, -p. 33-72.
- [108]. Adler, R.D., Duane W.C. Effects of Low dose of chenodexychoic acid feeding on biliary lipid metabolism / R.D. Adler, W.C. Duane // Gastroenterology, 1975, v. 68. -p. 326-334.
- [109]. Coun, M. Dietary cholesterol Influences chenodexy-cholic acid inhibition of Hepatic Choesterol synthesis. / M. Coun, A. Chunq // Gastroenterology, 1976, v. 70, -p. 163-174.
- [110]. Dowling, R.H. A personal view of gallstone / R.H. Dowling // Hepatology, 1989, v. 3. -p. 9-12.
- [111]. Гребнев, А.Л. Отделенные результаты холелитической терапии у больных желчокаменной болезнью препаратами хено и урсодезоксихолевой кислот. / А.Л. Гребнев, Л.П. Геня //В журнале клиническая медицина, 1991, №6. -с. 63-66.
- [112]. Гребнев, А.Л. Опыт применения препарата хенофальк у больных желчокаменной болезнью. / А.Л. Гребнев, В.С. Голчевская, Л.П. Геня //Душанбе, 1981. -с. 121-123.
- [113]. . Гребнев, А.Л. Белковый и пигментный обмен в печени у больных желчокаменной болезнью до и после лечения хено- и урсодезоксихолевых кислот. / А.Л. Гребнев, Д.Г. Палинкаши, Л.П.

- Геня, В.С. Голчевская, З.А. Лишенко, Е.А. Петрова// В журнале клиническая медицина, 1988, №3. -с. 96-99.
- [114]. Кадыров, А.Х. «Триоинн» растворитель холестериновых желчных камней при желчокаменной болезни. / А.Х. Кадыров, М.Т. Бахроми, К.Х. Хайдаров // Здравоохранение Таджикистана. Пр. №1 Душанбе, - 2010. №1. –С. 69-72
- [115]. Кадыров, А.Х. Технология получения холевой кислоты. / А.Х. Кадыров, М.Б. Тошев, К.Х. Хайдаров, Б.Х. Махкамова // Доклад АН РТ. -2008.- С. 532-535.
- [116]. Физер, Л. Органическая химия. / Л. Физер, М. Физер //Изд. «Химия Москва » 1969, т.1.С. 70-73.
- [117]. Муродова, М.М. Модификационный синтез некоторых производных холановых кислот./ М.М. Муродова, А.Х. Кадыров, З.Д. Назарова, К.Х. Хайдаров // Доклад АН РТ. 2006 т. 49 №10-12 -С. 933-938.
- [118]. Самандаров, Н.Ю. Получение некоторых сложных эфиров 3 α ,7 β -дигидроксихолановой кислоты./ Н.Ю. Самандаров, А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов // Вестник ТНУ, №1/1 (102),2013г. Душанбе. С. 142-144.
- [119]. Федоровский, Т.Г. Метаболизм урсодезоксихолевой кислоты в человеке. / Т.Г. Федоровский, A. Salen, G.S. Colallilo, E.H Mosbach, Дж.С. Холл.//Gmtmenhlogy, 1977, 73: -p/ 1131-1137.
- [120]. 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.
- [121]. Kannan A. Synthesis and anti-HIV activity of a bile acid analog of cosalane. / A. Kannan, De. E.Clercq, [et al]. //Tetrahedron. -2001. –vol. 57. –p. 9385-9391.

- [122]. 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.
- [123]. 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.
- [124]. Кадыров, А.Х. Синтез, свойства веществ растворяющие холестериновые камни желчного пузыря на основе некоторых стероидов и доугих кислот. /А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров, З.Д. Назарова //Вестник Авиценни., Душанбе, 2006,т. 1-2, -с. 339-345.
- [125]. Сайфуддинов, А.К. Исследование содержания желчных кислот в желчи и сыворотке крови методом ГЖХ. // Дис... к.б.н. Душанбе, 2004, -с.68-72.
- [126]. Кадыров, А.Х. Глицериновый эфир 3 α ,7 α -дигидроксихолановой кислоты, способ его получения и применения в качестве лекарственного средства. / А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров //НПИ Центр. РТ, 2002, №23, Сеп.34.57.21.
- [127]. Kannan, A, Synthesis and anti-HJV activity of a bile acid analog of cosalane. / A Kannan, Erix De Clercq, Ch. Panneconqul, M. Witvrouw, T. L. Hartman, J. A. Turpin, R. W. Buchlit, Jr. and M. Cushman. //Tetrahedron. 57 (2001) с. 9385-9391.
- [128]. Кадыров А.Х. Синтез сложных эфиров 3 α ,12 α – дигидроксихолановой кислоты и их продуктов ацилирования. / А. Х. Кадыров, З. Д. Назарова, М. П. Султонмамадова// Журнал научных публикации аспирантов и докторантов ISSN, 1991-3087, №7 2012. с. 107-110.

- [129]. 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
- [130]. Кадыров, А.Х. Синтез моноглицидных эфиров желчных кислот./ А.Х. Кадыров, И.Г. Решетов, И.М. Насыров //Изв. АН Радж. ССР. отд. физ-мат, хим. и геологи. Наук, 1989 №32 С. 71-72.
- [131]. Муродова, М.М. Синтез и свойство некоторых производных холановых кислот. // Дисс. канд. хим. наук. Душанбе, 2007. –с.51-53.
- [132]. 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.
- [133]. Хайдаров, К.Х. Изучение противомикробной активности некоторых гидрозидпроизводных холановых кислот. / К.Х. Хайдаров, А.Х. Кадыров, З.Д. Назарова, М.П. Султонмамадова //Журнал Научных публикаций аспирантов и докторантов. ISSN 1991-3087 Курск; 2012. №9. с 70-72
- [134]. Kannat, A. Synthesis and anti-HJV activity of a bile acid analog of cosalane / A. Kannat, De. E. Ceercq [et al]. // Tetrahedron. -2001.-vol 57.- p 9385-9391.
- [135]. Paschke, R. Novel spacer Jinked bile acid-cisplatin compounds as a model for specific drug delivery, Synthesis and characterization. / R. Paschke // Jnorg. Chin. Acta.- 2000.- vol. 304 . - p. 241-249.
- [136].
Ding, B. Origins of cell selectivity of cationic steroid antibiotics / B. Ding [et al]. // J. Am. Chem. Soc. – 2004. –vol. 126. –p. 13642-13648.
- [137]. Кадыров, А. Х. Синтез тозилоксиэфиров некоторых производных холановых кислот. /А.Х.Кадыров, Б.Х. Махкамова, Н. Ю.

- Самандаров, М. П. Султонмамадова, С. И Раджабов. // Вестник ТНУ, 2013 ISSN,2074-1847,№1/3 (110).
- [138]. Патент РТ № TJ 662. 12 α -тозилоксиэфир -3 α , 7 α -диацетокси -5 β -метилхолановой кислоты в качестве противомикробной средства. Кадыров А.Х., Махкамова Б. Х., Самандаров Н.Ю., Назарова З. Дж, Кадыров Ш. А. // Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 17.12.2014г.
- [139]. Кадыров, А.Х. Газохроматографическое определение высших жирных кислот в сыворотке крови здоровых лиц и больных с метаболическим синдромом / А.Х. Кадыров, А.К. Сайфуддинов, А.А. Кодиров, Е.К. Холов.// Состояние и перспективы развития биохимии в Таджикистане-Душанбе, 2009.-С.70-73.
- [140]. Petroni, M.L. Ursodeoxycholic acid alone or with chenodeoxycholic acid for dissolution of cholesterol gallstones: a randomized multicentre trial. Aliment. Pharmacol. / M.L. Petroni, R.P. Jazvari et all. //Ther. 2001. Vol.15. p.-123-128.
- [141]. Патент РТ № TJ 583. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 2013г. А.Х. Кадыров, Г.К.Мироджов, Б. Х. Махкамова Н.Ю. Самандаров, М, П. Султонмамадова, М.К. Абдурахимова, М.П. Султонмамадова Пропан-1,2- -диолвый эфир 3 α ,7 β –дигидроксихолановой кислоты в качестве холелитической и гипохолестринимическое средства.
- [142].Самандаров, Н.Ю. Синтез и изучение строения некоторых производных 3 α ,7 β –дигидроксихолановой кислоты. / Н.Ю Самандаров, А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов, М.К. Абдурахимова, Э. Пулатов //Вестник ТНУ, ISSN,2074-1847,№1/1 (126), 2014г. стр. 145-148.

- [143]. Шахов, А.Г. Методические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению респираторных болезней телят./ А.Г. Шахов, С.М. Сулаймонов //Тамбов, 1985 с. 35-37.
- [144]. Ивашкин, В.Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (Методические рекомендации)-М;ООО // В.Т.Ивашкин, О.М.Дропкина., Ю.О.Шульпекова. «Издательский дом» М-Вести, 2009- с. 20.
- [145]. Donnly, K.L. Sources of fatty acids stored liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease./ K.L. Donnly, C.J. Smith at al. /J/Clin Invest.-2005/- -v. 119. –Р. 1343-1351.
- [146]. Подымова, С.Д. Жировой гепатоз. Неалкогольныйстеатогепатит (эволюция представлений о клинико-морфологических особенностях, прогнозе, лечении). /С.Д. Подымова // Тер. Архив, 2006. № 4с.32-38.
- [147]. Патент РТ № TJ 525. Способ к диагностике жировой болезни печени.А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов, М.Н. Худжамуродов, Н.Ю. Самандаров, А.А Кодиров, М.К. Абдурахимова, М.П. Султонмамадова. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 4.09.2012.
- [148]. Кадыров, А.Х. Газохроматографическое оценки сывороточное высших жирных кислот у больных жировой болезни печени / А.Х. Кадыров, С.С. Саидов, М.К. Абдурахимова, Н.Ю. Самандаров // Международный научно-исследовательский журнал ISSN 2303-9868 №4(11) Часть1 Екатеринбург 2013 С. 50-53.
- [149]. Максимов, В.А. Билиарная недостаточность. М. ООО Изд. / В.А., Максимов, А. Чернишев, К.М.Тарасов, В.А. Неронов //Товарищество «Адамант», 2008. -с. 21-28.

- [150]. Lonardo, A. Hepaticsteao sisandinsulinresistenc: dossetiologymakeadifferences?/ A. Lonardo, S. Lambardini, F. Scaglioni, L. Caruli, M. Ricchi, D. Ganazzi, E. AdinolfiL, G. Ruggiero, N.Coruli, P. Loria //J.Непатол.- 2006, jan.-№44 (1). -p. 190-196.
- [151]. Вахрушева, Я.М. Жировой гепатоз/ Я.М. Вахрушева, Е. В. Счкова // Тер. Арх., т. 78, №11,-с. 83-86.
- [152]. Патент РТ № ТJ 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.
- [153]. Кадыров, А.Х. Исследование содержания желчных кислот в сыворотке крови здоровых лиц и больных со стеатозом печени и стеатогепатитом. / А.Х. Кадыров, Г.О. Раджабов, А.А. Кодиров, М.Н. Худжамуродов, Г.Х. Давлатова.// В кн. Вопросы питания и регуляция гомеостаза , Выпуск 10. Душанбе -2010. -с. 138-143
- [154]. Вяхерев, Д.А. Руководство по газовой хроматографии. /Д.А Вяхирев, А.Ф. Шушунов //М.: Высшая школа, -1978. –С. 151
- [155]. Вайсбург, А. Органической растворители / А., Вайсбург, Э. Проскоузр, Д. Риддук, Д. Тунис // - М-Л. Наука с. 518.
- [156]. Чудаков, И.Е. Микро-и полумикро определение серы в органических соединениях, нефтях и нефтепродуктов. / И.Е. Чудаков, Г.Д. Гальперин, Н.П. Волынский//Метод анализ органической соединений нефти, их смесей и производных. М АН СССР, 160, т 30. с. 3292-3297.
- [157]. Муродова, М.М. Получение натриевых солей холановых кислот и их флотационные свойства. / М.М. Муродова, А.Х. Кадыров. //Материалы Республиканской научно-практической конференции

- «Дастовардҳои илми кимиё ва масоили таълими он», посвященой 60-летию профессора Юсупова З.Н. Душанбе, 2007. С 38-40.
- [158]. Кадыров, А.Х. Разработка технологии получения $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -тригидрокси- 5β -холановой кислоты из желчи крупного рогатого скота./ Кадыров А.Х., Кодиров Ш.А., Самандаров Н.Ю// Сборник научных статей региональной конференции на тему «Состояний науки в республике» Душанбе, 2015. Стр. 109-116.
- [159]. Кадыров, А.Х. Синтез, свойства пропан-1,2-диоловых эфиров холановых кислот / Кадыров А.Х., Самандаров Н.Ю. Кодиров Ш.А.,//Материалы республиканской конференции: «Состояние химической науки её преподавание в образовательных учреждениях республики Таджикистан» Душанбе-2015. Стр.99-104.
- [160]. Патент РТ № TJ 643. Настойка «Фитосуман», обладающая бактериостатическим действием. /Кадыров А.Х., Махкамова Б. Х., Самандаров Н.Ю., Холов Ё. К., Кадыров Ш. А// Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 14. 05. 2014 г.
- [161]. Самандаров, Н.Ю. Синтез на основе глицидного эфира $3\alpha,7\beta$ -дигидроксихолановой кислоты. / Н.Ю. Самандаров, А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов //Республиканская конференция «Координационная химия и ее значение в развитии народного хозяйство» с международным участием, посвященная памяти д.х.н., профессора Юсуфова Зухуриддина Нуриддиновича. -2011г. Душанбе. С.158-161.
- [162]. Самандаров, Н.Ю. Поведение сложных эфиров $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси холановой кислоты в реакциях ацилирования / Н.Ю.Самандаров, А.Х. Кадыров, Б.Х. Махкамова, П.Ш.Сухробов // Достижения и

перспективы развития медицинской науки. Материалы IX годичной научно практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. стр. 272. Душанбе 2013г.

- [163]. Самандаров Н. Ю. Синтез на основе глицидного эфира $3\alpha,7\beta$ – дигидроксихолановой кислоты. / Н. Ю. Самандаров, А. Х. Кадыров, С.И. Раджабов // Международная конференция «Химия производных глицерина: синтез, свойства и аспекты их применения», посвященная международному году химии и памяти д.х.н., профессора член-корреспондента АН РТ Кимсанова Б.Х. Душанбе – 2011г. ТНУ (28-29 октября 2011г.) С. 68-70.
- [164]. Самандаров, Н.Ю. Синтез сложных эфиров 3α -, 7β – дигидрохолановой кислоты./ Н. Ю. Самандаров, А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов // Международная конференция «Химия производных глицерина: синтез, свойства и аспекты их применения», посвященная международному году химии и памяти д.х.н., профессора член-корреспондента АН РТ Кимсанова Б.Х. Душанбе – 2011г. ТНУ (28-29 октября 2011 г) С. 70-71.
- [165]. Кадыров, А.Х. Исследование гепатопротективных холелитолитических свойств «Урсослит»-А.Х. Кадыров, Н.Ю. Самандаров, Ш.А. Кодиров, Б.Х. Махкамова. // «Медицинская наука и образование» материалы 62- ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибн Сино, посвященной 20-летию Конституции Республики Таджикистан. Душанбе, 2014г Стр. 218-219.
- [166]. Патент РТ № TJ 583. 3-хлорбензо (В) тиофен-2-карбокси гидразид- 3α , 7α -дигидрокси-12-кетохолановой кислоты, обладающий

антибактериальной активностью /Кадыров А.Х., Мироджов Г.К., Назарова З. Дж., Махкамова Б. Х., Самандаров Н.Ю., Султонмамадова М.П., Абдурахимова М.К., //Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 12. 07. 2013г.

ИНТИШОРОТ АЗ РЎЙИ МАВЗУИ ДИССЕРТАЦИЯ:

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

[1-М]. **Рахимова, X.С.** Синтез и превращение 3α , 7α -дигидрокси- 5β -холановой кислоты/ **Х.С. Рахимова, Н.Ю.Самандаров, А.Х. Кадыров, И.В. Заварзин, Б.Х. Махкамова** Вестник Таджикского национального университета. 2019 С. №1. 232-238. ISSN 2413-452X

[2-М]. **Рахимова, X.С.** Фаъолияти биологии баъзе ҳосилаҳои қатори кислотаи холан/ **Х.С. Рахимова, F.M. Бобизода., С.И. Раҷабзода// Илм ва Фановарӣ Донишгоҳи миллии Тоҷикистон 2023С №3. ISSN 2412-36-48. С280-287**

[3-М]. **Рахимова, X.С.,** Синтез на основе $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси- 5β -холано вой кислоты / **Х.С. Рахимова, Н.Ю.Самандаров, А.Х. Кадыров // Colloquium –journal 5 (29), 2019, С.83-85 (ПОЛША – Варшава).**

[4-М]. **Рахимова, X.С.** Синтез исследование изопропиловых эфиров холановых кислот/ **Х.С. Рахимова, Н.Ю. Самандаров., С.М.Абдуллозода., А.Х Кодиров // “Наука и мир” №3 2020г. г. Волгоград. РФ.С.30-33.**

[5-М] **Рахимова, X.С.** Уровень желчных кислот при различной патологии печени/ **Х.С. Раҳимова, А.Х. Кодиров, Н.Ю. Самандаров, Г.З. Пиров, Н.Б. Бораджабова// Актуальная биотехнология № 3 (30) 2019. С. 380-385**

[6-М]. **Rakhimova, Kh.S.** Investigation obtain reaction of n - (5-alkyl-1, 3, 4-tiadizolsubstituted)-3-chlorbenzo /b/ tiophen -2-carboxyimides and their oxidation / **Kh.S. Rakhimova**, N. Yu. Samandarov, B. Kh. Makhkamova, A.Kh. Kadyrov // Colloquium-Journal .ISSN 2520-6990 № 8.(32), 2019, -C.58-62. Warsawa. Poland.

Мақолаҳо дар маводи конференсияҳо:

[7-М]. **Рахимова, X.C.** Синтез n -(5-алкил-1,3,4-тиадизолзамещенных)-3-хлорбензо/в /тиофен-2-карбоксиимидов и их окисление / **X.C. Рахимова**, Н.Ю.Самандаров, М.П. Султонмамадова, Б. Х. Махкамова, А.Х. Кадыров// Материалы IV Международной конференции, посвященной памяти докторов химических наук, профессоров Хамида Мухсиновича Якубова и Зухуриддина Нуриддиновича Юсуфова. «Вопросы физической и коллоидной химии» Душанбе-2019. С. 309-315

[8-М]. **Рахимова, X.C.** 3α , -7α -дигидрокси-5 β -холановая кислота в реакциях различного характера/ **X.C. Рахимова**, Н.Ю. Самандаров, С.И. Раджабов, А.Х. Кадыров// Материалы конференции посвященной 80-летию Юсупова Тилло Юсуповича. 2019 С. 149-152

[9-М].**Рахимова, X.C.** Синтез новых производных 3α , -7α -дигидрокси-5 β -холановой кислоты/ **X.C. Рахимова**, Н.Ю. Самандаров, С.И. Раджабов, А.Х.Кадыров// Материалы конференции посвященной 80-летию Юсупова Тилло Юсуповича. 2019 С. 152-154

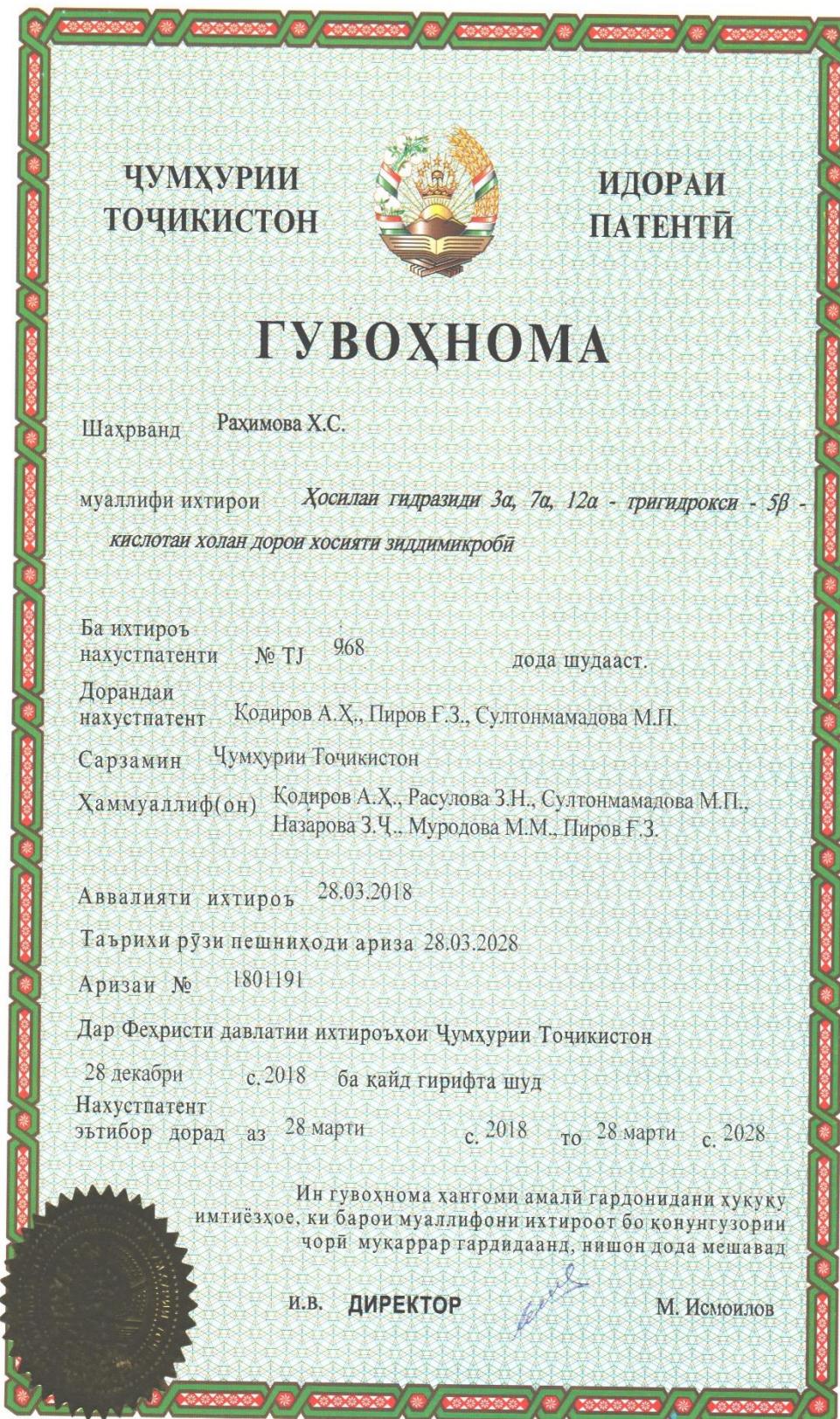
[10-М]. **Рахимова, X.C.**Фаъолияти биологии баъзе ҳосилаҳои қатори кислотай холан / **X.C. Рахимова**, F.M. Бобизода, С.И. Раҷабзода // Сборник материалов Международной научно-практической конференции «Новые достижения в области естественных наук и информационных технологий», посвященной «Двацатилетию изучения и

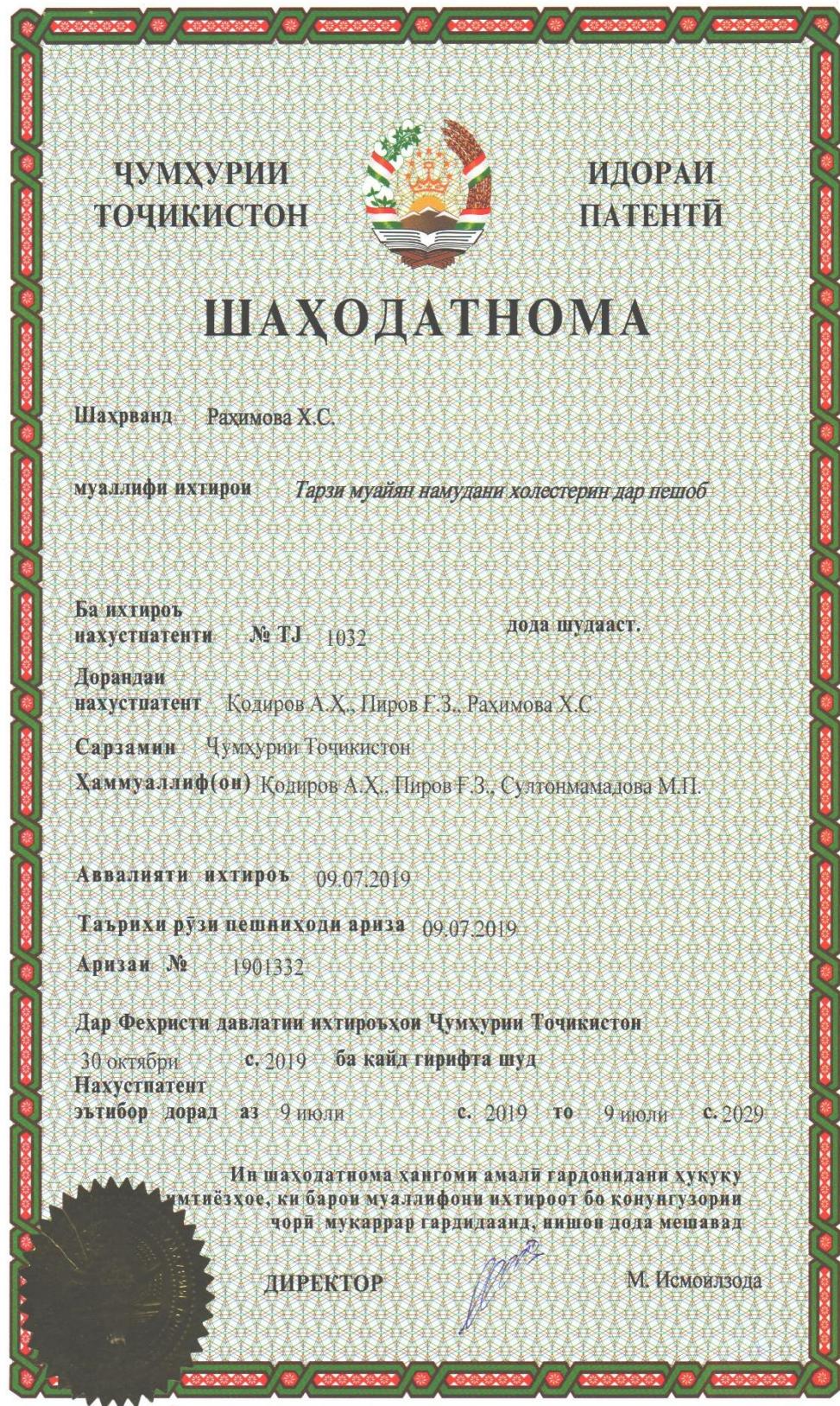
развития естественных, точных и математических наук на 2020-2040 гг.»
C.106-108.

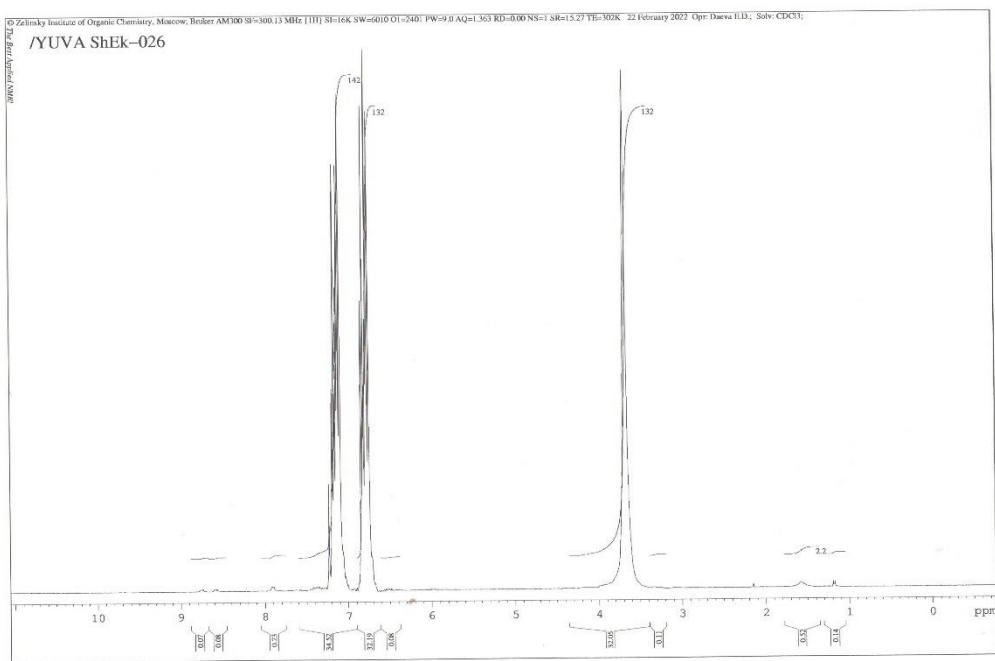
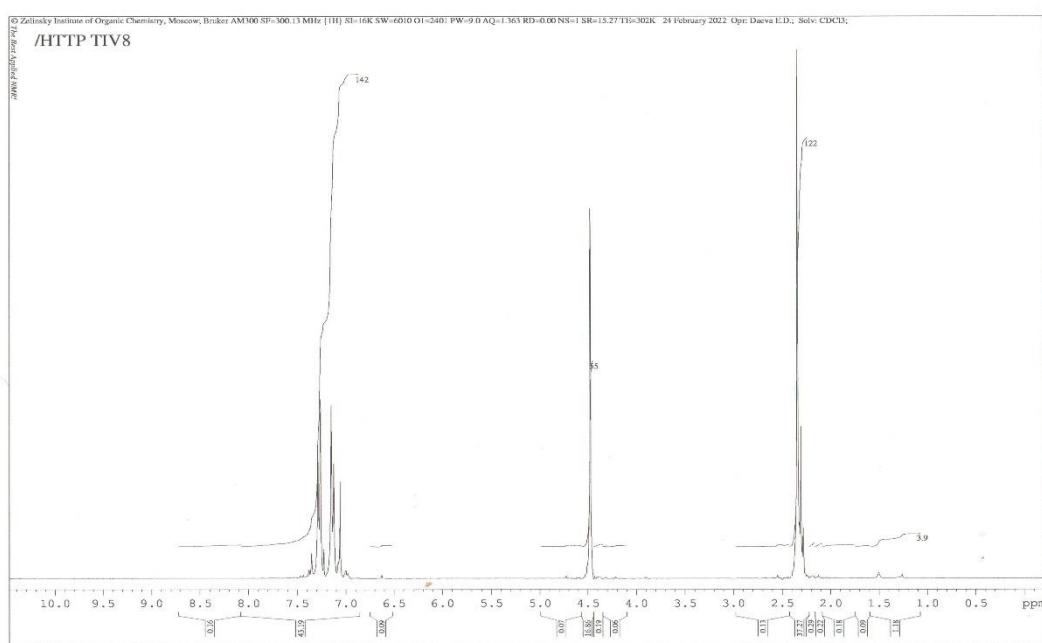
Патентҳо

[11-М]. **Раҳимова, X.C.** Қодиров А.Х., Пироғ F.З. Тарзи муайян намудани холестерин дар пешоб/ Нахустпатент №TJ 1032/ 2019

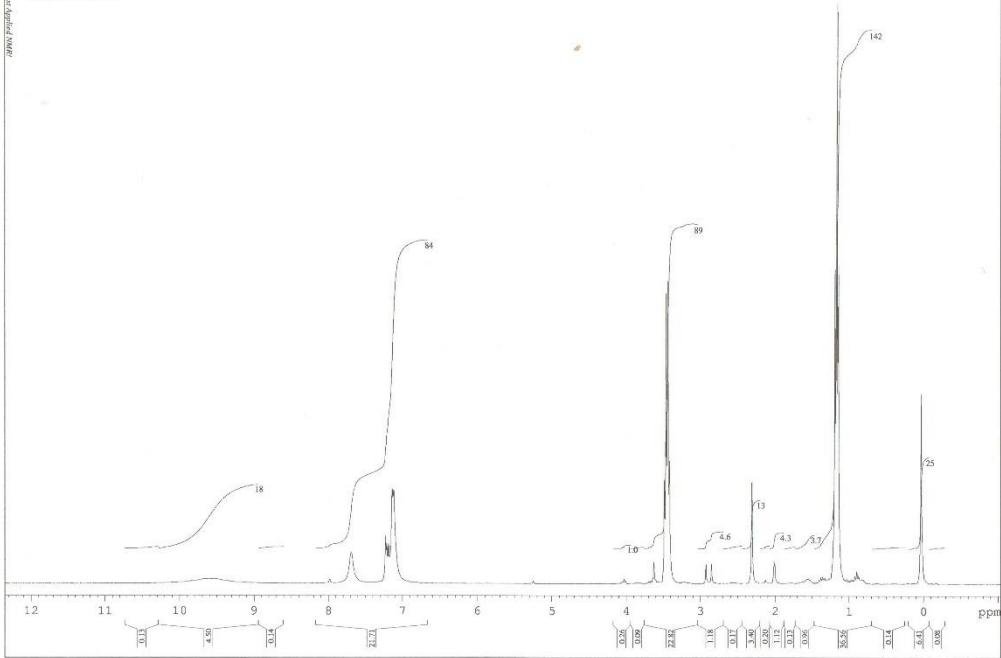
[12-М]. **Раҳимова, X.C.** Қодиров А.Х., Пироғ F.З., Султонмамадова М.П. Ҳосилаи гидразиди 3α , -7α , -12α -тригидрокси- 5β -кислотаи холан дорои хосияти зиддимикробӣ/ Патент №TJ 968/ 2019

ЗАМИМАХО





© Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Moscow; Bruker AM300 SI=300.3 MHz [1H] SI=16K SW=601.0 O1=2401 PW=9.0 AQ=1.363 RD=1.00 NS=1 SR=15.27 TE=302K 28 February 2022 Opr: Davaa E.D.; Solv: CDCl3;
/SBAR XX1



© Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Moscow; Bruker AM300 SI=300.3 MHz [1H] SI=32K SW=601.0 O1=2401 PW=9.0 AQ=1.363 RD=0.00 NS=1 SR=15.27 TE=301K 19 April 2022 Opr: Davaa E.D.; Solv: CDCl3;
The Best Applied NMR
NMR/50167454

