

ИНСТИТУТИ ИЛМИЮ ТАҲҚИҚОТИИ
ДОНИШГОҲИ МИЛЛИИ ТОҶИКИСТОН

ТДУ:547.73.933
ТБК:24.2 (2Т)
О-54

Бо хуқуки дастнавис



ОЛИМЗОДА ШАФОАТ ЭРГАША

СИНТЕЗ ВА МОДИФИКАТСИЯИ КИСЛОТАХОИ ХОЛАН БО
ЭФИРҲОИ АМИНОКИСЛОТАҲО

АВТОРЕФЕРАТИ

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

Душанбе-2025

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 иҷро шудааст.

Роҳбари илмӣ:

Самандарзода Насрулло Юсуф - доктори илмҳои химия, дотсент мудири кафедраи ташхиси клиники озмоишгоҳи Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино

Муқарризони расмӣ:

Пулатов Элмурод Ҳолиқулович- доктори илмҳои химия, сарҳодими илмии лабораторияи «Синтези органикӣ»-и Институти кимиёи ба номи В. И. Никитини Академияи миллии илмҳои Тоҷикистон.

Ақбарова Мунира Муҳиддиновна- номзади илмҳои химия, досент, декани факултети табиатшиносии филиали Донишгоҳи давлатии Москва ба номи М.В. Ломоносов дар (шахри Душанбе).

Муассисаи пешбар: Донишгоҳи аграрии Тоҷикистон ба номи Шириншоҳ Шоҳтемур

Ҳимояи диссертатсия санаи «05» феврали 2026 с. соати 13⁰⁰ дар маҷлиси шурои диссертатсионии 6D. КОА – 010 дар назди Донишгоҳи миллии Тоҷикистон баргузор мегардад. Суроғ: 734025, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ, 17. E-mail: nazira64@inbox.ru

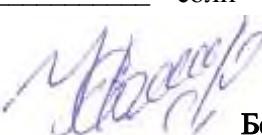
Бо диссертатсия ва автореферат дар китобхонаи марказии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон бо нишонии 734025, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ 17 ва дар сомонаи расмии www.tnu.tj шинос шудан мумкин аст.

Автореферат «_____» соли 2025 фиристода шудааст.

Котиби илмии

шурои диссертатсионӣ,

номзади илмҳои химия, дотсен



Бекназарова Н.С.

МУҚАДДИМА

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

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

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

Нуқтаи муҳим ҳангоми эҷоди агентҳои литолитикӣ, гипохолестеролемикӣ ва гепатопротекторӣ муайян ва баркарор кардани робитаи байни соҳтори химиявӣ ва фаъолияти биологии онҳо мебошад. Дар робита ба ин, барои амалӣ намудани синтези мақсадноки агентҳои фаъоли фармакологӣ, он дар асоси баъзе стероидҳо, аз қабили кислотаҳои холан, ки селективӣ, самаранокӣ, устуворӣ ва давомнокии таъсир доранд, гузаронида шудааст.

Раванди омӯзиши ҳосилаҳои кислотаҳои холан ба химия, биҳимия-клиникӣ ва фармакалогияи эксперименталӣ самти нави омӯзиши кори дисертационии мазкур ба ҳисоб рафта дар асосӣ ҳалқаи стероиди пайвастагиҳои нави фаъоли биологи ба даст овардан мункин аст.

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

ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ

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

Вазифаҳои таҳқиқот.

Барои анҷом додани кори диссертационии мазкур мо ҷунин вазифаҳоро мавриди омӯзиш қарор додем:

- муайян намудани механизми реаксияи ҳосилшавии кислотаҳои холан ҳамчун моддаҳои аввала аз обеъктҳои биологӣ;
- омӯхтани механизми ҳосилшавии намакҳои натрийи кислотаи холан;
- таҳқиқоти механизми реаксияи пайвастшавии кислотаи холан бо 1-хлор-3-этилтриптофалопропан-2-ол;
- таъян намудани механизми реаксияи пайвастшавии кислотаи холан бо 2-хлорметилоксиран;
- таввасути усулҳои муосир муайянкуни таркиби моддаҳои синтез намуда ва омӯзиши хосиятҳои фаъоли биологии онҳо дар муқоиса бо компонентҳои аз растаниҳо чудокарда;
- омӯзиши хосиятҳои гепатопротектории пайвастаҳои синтезшуда бо маводи растани;
- синтези пайвастаҳои кислотаҳои холан бо ҳосилаҳои аминокислотаҳои ароматӣ, ҳосилаҳои 1-хлор-3-этилтриптофалопропан-2-ола, 2-хлорметилоксиран, ки дар молекулашон эфирҳои этилӣ доранд ва омӯзиши хосиятҳои биологии онҳо.

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

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

Навғонии илмии таҳқиқот

- Рафтори эфирхои 1-хлор-3-этилтриптофалопропан-2-ола, 2-хлорметил оксиран тавассути реаксия чойивазкунии нуклеофили омӯхта шудааст.

- Синтези пайвастагиҳои нави 2-амино-1-хлор-3-этилтриптофалопропан-2-ола, 2-хлорметилоксиран кислотаҳои холан, бо истифодаи реаксияи чойивазкунии нуклеофилий бо баромади баланд гузаронида шудааст.

- Таркиб ва соҳти пайвастагиҳои синтезшуда ҳамчун реагентҳои органикӣ омӯхта шуд.

- Зарноки шадиди моддаҳои синтезшуда дар мукоиса бо компанетҳои аз растани ҷудокардашуда муайян гардидааст.

Аҳамияти назарияйӣ ва илмию амалии таҳқиқот: як қатор кислотаи холан кислотаи дезоксихолан, кислотаи хенодезоксихолан, кислотаи литохолан, кислотаи урсодезоксихолан, кислотаи дегидрохолан дар таҳқиқоти мазкур ҳамчун намуна барои синтези ҳосилаҳои нави 1-хлор-3-этилтриптофалопропан-2-ола, 2-хлорметилоксиран истифода шудаанд.

Ҳосилаҳои кислотаҳои холан бо 1, 3-этилтриптофалопропан-2-ола, 2-метилоксиран ҳосил мешаванд, зарнокии паст нисбат штамҳои сахрои ҳосияти баланди зиддимикробӣ дошта дар муқовимат бо стафилококҳо, нокардияҳо, пастереллаҳо, коринебактерияҳо дошта, фаъолнокии васеи зиддимикробӣ нишон медиҳанд.

Натиҷаҳои ба ҳимоя пешниҳодшаванда:

-услҳои ба даст овардани кислотаҳои холан ҳамчун моддаи аввала аз обьектҳои биологӣ дар пайвасташавии бо амминокислотаҳои ароматӣ, истифода гашт;

-синтези 32 номгуйи нави пайвастаҳои органикӣ бори аввал синтез карда шуда.

-омӯзиши безарарии 1-хлор-3-этилтриптофалопропан-2-ола, 2-хлорметилоксиран-3 α ,7 β -дигидрокси, 1-хлор-2-оксипропил-метокси-триптофан дигидрокси кислотаи холан;

-дар асоси натиҷаҳои тадқиқоти илми пайвастагиҳои мазкур дар штамҳои сахрои ҷудо карда шуда фаъолияти зиёди зиддимикробӣ исбот гашта.

- натицаҳои муайян карда шудаи заҳрнокии пайвастагиҳои синтезнамуда ва дохилшавии онҳо ба гуруҳи 4-уми ҷадвали Сноскӣ таъмин гашта.

Дараҷаи эътиимоднокии натицаҳо: маълумотҳои бадастомада бо усулҳои замонавии физикӣ-химиявии таҳқиқот, коркарди статикии натицаҳо таъмин ва асоснок карда шуд. Ҳангоми гузаронидани таҳқиқотҳо 38 номгӯйи пайвастаҳо ҳосил шудаанд, ки 32-тои онҳоро моддаҳои нав синтезшуда ташкил медиҳанд. Тозагии моддаҳо бо усули хроматографияи маҳинқабат ва дар асбоби хроматографии «Хром-5» (истехсоли Чехия) санҷида шудааст. Миқдори карбон, гидроген, оксиген ва нитроген дар асбоби «vario» Micro cube муайян карда шуд. Хлор бо усули гудохта муайян гашт. Спектрҳои СИ-и пайвастаҳои синтезкардашуда дар соҳаҳои 400-4000 см⁻¹ дар асбоби «Specord IR-75» ва спектрометрии «Shimadzu» ба намуди суспензия дар вазелин ва ҳаб (таблетка) бо КВр омӯҳта шуданд. Таркиб ва соҳти пайвастаҳои синтезкардашуда бо спектрҳои масс., (дар асбоби www.Chromatec.ru 5000. 2) ва РМЯ (дар асбоби «Bruker- 500 МГц, маҳлул дар ампулай 50 мм, ампулҳои Norell-508-UP ва Norell-S-5-500») тасдиқ карда шуданд. Таҳлили биохимиявиро дар дастгоҳи Stat-KX1904, Biohem, анализатори гематологии micros-20+, хроматографии навъи «Хром-5», ки бо детектори шӯълагӣ-ионизатсионӣ мӯчаҳҳаз аст, гузаронида шуд.

Мутобиқати диссертатсия ба шиносномаи ихтисоси илмӣ.

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

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

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

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

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

Сахми шахсии довталаби дараҷаи илмӣ дар таҳқиқот: дарёфт, таҳлил ва ҷамъбасти маълумоти илмӣ оид ба экспериментҳои химиявӣ, биологӣ ва биохимиявӣ, ҷудокунии хромотографии омехтai реақсионӣ, ҷудокунӣ ва тоза кардани маҳсулоти нави синтезшуда, аз растаниҳо ҳосилнамударо үнвонҷӯй иҷро намудааст. Соҳти моддаҳои бадастовардаро, тавассути усулҳои таҳлилии физикию-химиявӣ муайян кардааст. Синтези ҳосилаҳои кислотаи ҳоланро бо мақсади ҳосил намудани пайвастаҳои дорои ҳосиятҳои беҳтарини биологӣ иҷро намуда дар коркарди нақшай таҳқиқот, омода намудани мақолаю фишурдаҳо ба ҷон ва маърӯзai онҳо бевосита саҳмгузор мебошад.

Тасвив ва амалисозии натиҷаҳои диссертатсия. Маводи кори диссертатсионӣ дар як қатор конфронсҳо, симпозиумҳои дараҷаҳои гуногун маърӯза ва муҳокима карда шудааст, аз ҷумла дар: конференсияи Ҷумҳуриявии илмию амалий дар мавзуи “Заминаҳои рушд ва дурнамои илми химия дар Ҷумҳурии Тоҷикистон”, баҳшида ба 60-солагии факултети химияи ДМТ ва гиромидошти хотираи д.и.ҳ., профессор, академики АИ ҶТ Нӯъмонов Ишонқул Усмонович (Душанбе, 2020); конференсияи Байналмилалии илмию амалий дар мавзӯи «Масъалаҳои муосири химия, татбиқ ва дурнамои онҳо», баҳшида ба 60-солагии кафедраи химияи органикӣ ва гиромидошти хотираи д.и.ҳ., профессор Ҳоликов Ширинбек Ҳоликович (Душанбе, 2021), конференсияи III Байналмилалии илмию амалий дар мавзуи «Рушди илми химия ва соҳаҳои истифодабарии он», баҳшида ба 80-солагии гиромидошти хотираи д.и.ҳ., узви вобастаи АМИТ, профессор Кимсанов Бўри Ҳакимович (Душанбе, 2021); конференсияи илмӣ-амалии (70-солагии) «Тибби муосир: Анъанаҳо ва иноватсия. ДДТТ ба номи Абуали ибни Сино (Душанбе, 2023) кон-и Ҷум-и илмию назариявии ҳайати устодону кормандони ИИТ ДМТ баҳшида ба “Солҳои рушди саноат (2022-2026)” ва “Бузургдошти Мавлоно Ҷалолиддини Балхӣ” (Душанбе, 2022); конференсия баҳшида ба 90-солагии Институти химияи органикӣ ба номи Зеленский Н.Д ва 10-умин конфронси олимони ҷавонони Россия (Москва, 2023); конфронси Байналмилалии уфуқҳои наъ дар илм, таҳсилот ва амалияни тиб, баҳшида ба 85-солагии ДДТТ ба номи Абуали ибни Сино (Душанбе, 2024).

Интишорот аз рӯйи мавзуи диссертатсия. Феҳристи асосии маводи диссертатсионӣ дар ҳаҷми 15 мақолаи илмӣ ва фишурдаҳо,

ки 3 тои онҳо дар мачаллаҳои тақризшаванда, ки аз ҷониби Комиссияи олии аттестатсионии назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон тавсияшуда нашр шудаанд ва 9 фишурда дар маҷмуаи маърузҳои конференсияҳои Байналмиллалий ва Ҷумҳурияйӣ, 3 нахустини ҶТ. нашр гардидаанд.

Соҳтор ва ҳаҷми диссертатсия. Диссертатсия аз 155 саҳифаи чопи компьютерӣ иборат буда, аз муқаддима ва 3 боб, шарҳи адабиёт, кисми таҷрибавӣ, шарҳи натиҷаҳои таҷрибавӣ, хулосаҳои асосии кор, шумори адабиётҳои истифодашуда 170 номгӯй, 14 расм, 42 нақша ва 6 ҷадвалро дар бар мегирад.

МУҲИМТАРИН НАТИҶАҲОИ ТАҲҚИҚОТ ВА МУҲОКИМАИ ОНҲО

Таъсири баъзе ҳосилаҳои кислотаи холан бо эфирҳо ва дипептидҳои 2-хлорометилоксирсанҳо мухокимаи натиҷаҳо

Синтез ва омӯзиши кислотаҳои холан бо аминокислотаҳои алифатӣ
Моддаҳои стероиди дар химияи органикӣ яке аз пайвастаҳои мушкил таҳлилшаванда буда барои гузаронидани реаксияҳои пайвастшави дар ҳалқаи сиклофенантрени он дар пайвастшавии бо моддаҳои нави органкӣ мо таҳқиқотро ба анҷом расонидем. Асосан аз ҳисоби гуруҳҳои фаъоли ҳалқаи стероиди ки он иборат аст, аз турӯҳҳои гидрооксилӣ ва карбоксили пайвастаҳои нави органкӣ синтез намудан мункин аст.

Имruz дар асоси стероидҳои пайвастагиҳои нави гепатопротекторӣ, панкреопротекторӣ, зидди бактерологӣ синтез шуда истодааст, ки аҳмияти клиникӣ бениҳоят зиёд дорад.

Дар асоси намакҳои натригии кислотаи холан мо пайваст намудани стероидҳоро барои пайвастагиҳои нав дар кори мазкур истифода намудем. Ҳосилаҳои кислотаҳои холан, ки дорои гурӯҳҳои гуногуни функционалӣ мебошанд, ки дар асоси онҳо як қатор пайвастагиҳои дигарро бо ҳосиятҳои биологии дилҳоҳ мусоидат мекунанд, таваҷҷӯҳи маҳсус доранд.

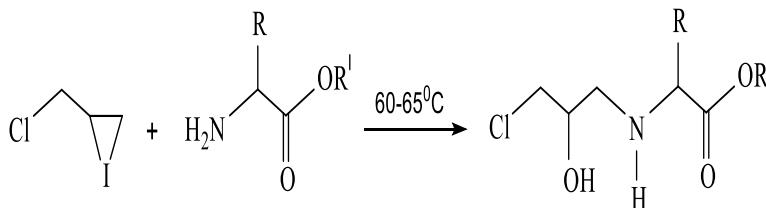
Синтез ва омӯзиши соҳтори кислотаи холан бо 2-хлорометилоксирсан

Бояд гуфт, ки солҳои охир дар байни стероидҳо таваҷҷӯҳи аксар донишмандонро маҳсусан ҳосиятҳои биологии кислотаҳои холан ба ҳуд ҷалб кардааст. Кислотаҳои холан пайвастаҳои хеле фаъоли биологӣ ба ҳисоб рафта, дар таркиби молекулаашон гурӯҳҳои гуногуни функционалӣ доранд, ки ин барои гузаронидани ҷанде аз реаксияҳо дар занчири стероид фароҳам меоранд. Бо

дарназардошти дастрасии хуби кислотаҳои холан ва имкониятҳои гузарондани реаксияҳои химияйӣ солҳои охир як қатор шаклҳои навсоҳти онҳо ба вучуд оварда шуданд, ки дорон на танҳо аҳамияти назарияйӣ, балки амалӣ мебошанд.

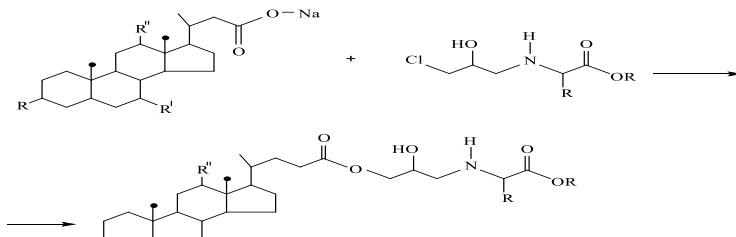
Аммо, дар адабиёт маълумот оид ба синтези ҳосилаҳои 2-хлорметилоксиран, ки дар молекулашон эфирҳои этилии аминокислотаҳоро доранд, кам мавҷуданд.

Реаксия аз рӯи нақшай зерин амалӣ гардид:



Нақшай реаксияи 1. - Ҳосилшавии 1-хлор-3-этоксиглутисилпропан-2-ол.

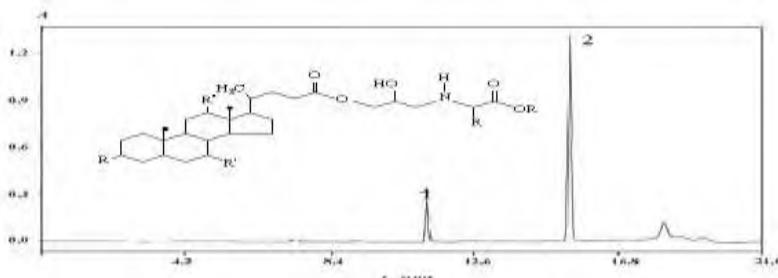
Баромади маҳсулнокии реаксия 70-75% дар бар мегирад: Дар адабиётҳои илми барои синтези 2-хлорметилоксидан қоиди барои буандани ҷонишиҳои эфект истифода мешавад. Ҳосилнокии рексия ва омӯзиши ҳосиятҳои физико-химиявии гузариши реаксияи мазкурро тасдиқ намудаанд. Дар натиҷаи пайваст намудани намакҳои натригии кислотаи холан бо 1-хлорметилоксиран, яке аз ҳадафҳои тадқиқоти мазкур буда барои гузаронидани реаксияи мазкур мо аз механизми реаксияи ҷойивазқунии нуклеофили истифода намудем. Дар пайи синтези пайвастагиҳои мазкур мо омӯзиши ҳосиятҳои физико-химиявии пайвастагиҳои мазкур аз усулҳои мусоири таҳлил истифода намудем. Дараҷаи тозаии моддаҳои мазкур тавасути хроматографияи маҳинқабат таҳлил карда шуд.



Нақшай реаксияи 2.-Ҳосилшави 3-метоксивалипропан-2-ол

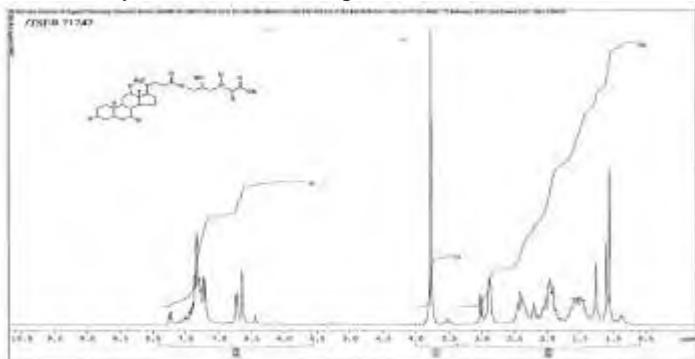
3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -кислотаи холан

Хосиятхой физик-химияй ва собитхой муҳими пайвастаҳои синтезкардашуда дар ҷадвали 1 нишон дода шудааст.



Расми 1- Хроматограмма газии моегӣ 3-метоксивали-лопропан-2-ол 3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан

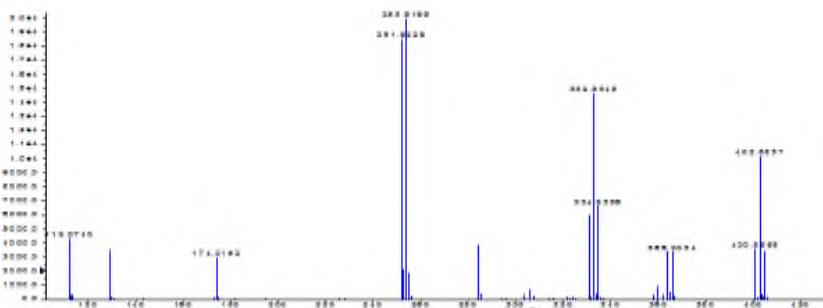
Дараҷаи аслияти пайвастаҳо бо усули хроматографияи газии моегӣ таҳлил шуд. Ҳамчун ҳалкунанда дар ин дастгоҳ метаноли мутлақ истифода шудааст. Дар дақиқаи 10-уми санҷиш пайдошавии хати ҳалкунанда мушоҳида гардид ва дар 14-дақиқаву 30-сония пайдошави хати нави бузург мушоҳида шуд. Ин сигнал ба моддаи таҳлилшаванда таалук буд. То 30-дақиқаи охри реаксия дигар пайдошавии хатҳо дар дастгоҳ мушоҳида нагардид. Таркиби пайвастагиҳои синтезшуда тавассути таҳлили спектри масавӣ омӯхта шуд. Ба таври мушаҳҳас, спектри масавии 3-метоксифелиллен-пропан-2-оли 3α,7β-дигидрокси кислотаи холан таҳлил гардид. Дар ҷараёни таҳлил мушоҳида карда шуд, ки ҳангоми диссотсиатсияи молекула ҳалқаи эпоксиди стероид кушода мешавад ва ба фрагментҳои муайян тақсим мегардад.



Расми 2- Спектри РМП 3-метоксивали-лопропан-2-ол 3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан

Таҳлили гурӯҳҳои фаъоли пайвастагиҳои синтезнамуда тавассути усулҳои гуногуни спектроскопӣ ва хроматографӣ тасдиқ карда шуд. Ба

таври мушаххас, РМП имкон дод, ки мавқеи протонҳо ва карбонҳо, ҳамчунин ҳузури гурӯҳҳои функсионалӣ ба таври дақиқ муайян гардад.

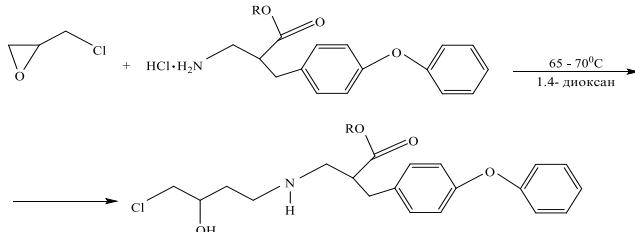


дорад. Хроматографияи гази моеъ (ХГМ) ва дигар усулҳои хроматографӣ дараҷаи тозагии маҳсулот ва ҳузури фрагментҳои гайриҷӣ ё бокимондаро нишон доданд, ки тасдиқ мекунад синтез бо самаранокии хуб ба анҷом расидааст.

Синтез ва омӯзиши соҳтори кислотаи холан бо баъзе эфирҳои аминокислотаҳои қатори ароматӣ

Дар адабиётҳои мусоири имрӯза оид ба ҳосиятҳои фаъоли биологӣ эпихлоргидрин ва пайвастаҳои ин синфи химияи органики маълумоти муфассал мавҷуд нест, бо ин сабаб мо пайвастшавии ҳосилаҳои кислотаи холанро бо эпихлоргидринии дар шароити озмоишишои ба роҳ мондем. Синтез дар асоси пайвастагиҳои эпинхлоргидрин ва ҳосилаҳои он тули солҳои зиёд диқати олимони ҷаҳонро ба худ ҷалб кардааст. Дар кори мазкур пайвастшавии эфирҳои бензилиро бо кислотаи хонан ба роҳ мондем. Дар химияи органикӣ, эфирҳои бензили ва намакҳои онҳоро барои химиояи гуруҳҳои фаъоли реаксиони истифода мешаванд. Дар таркиби ин пайвастагиҳо мо метавонем гуруҳҳои алифи菲尔ҳои бо баромади баланд ба даст овардан мункин аст.

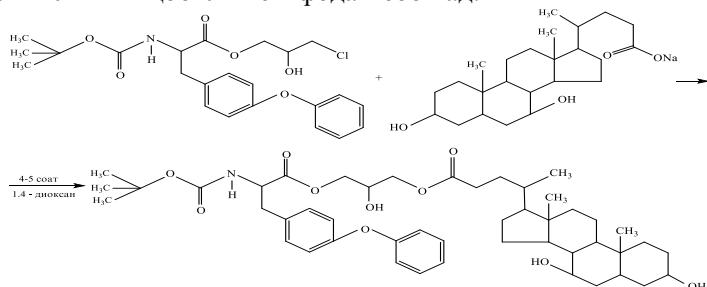
Ба сифати моддаи таҳлилшавандо мозкурро барои омузиш карор додем. Механизми реаксияи баҳамтаъсиркунии хлоргидрати эфири метил-О-бензил-L-тироzin таввасути механизми мазкур амали мешавад.



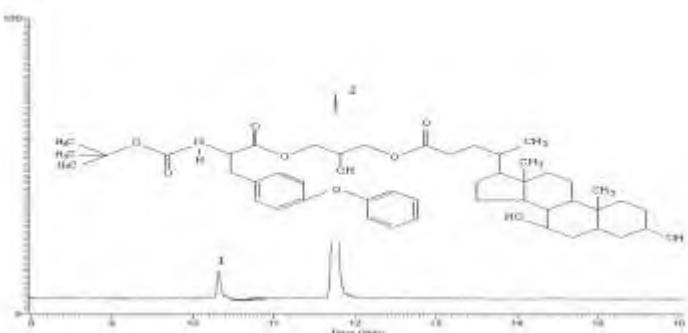
Нақшай реаксияи 3. -Ҳосилшавии 1-хлор-3-трет-бутилокси-О-бензил-L-тироzinилпропан-2-ол

Ҳосилнокии реаксияи мазкур аз ҳисоби назариявӣ 76 % ташкил медиҳад, ки нишондиҳандаи нисбатан баланд барои синтези органикӣ мебошад. Дараҷаи тозагии пайвастагиҳо тавассути хроматографияи гази моеъ санҷида шуд ва натиҷаҳо нишон доданд, ки маҳсулоти синтезшуда дорои тозагии баланд мебошанд. Илова бар ин, моддаҳои ҳосилшуда тавассути усулҳои мусоири таҳлил аз ҷумла РМП, спектроскопияи инфрасурҳ ва таҳлили масс-спектрометрӣ тасдиқ карда шуданд, ки ин имконият медиҳад соҳтори молекула ва пайвастшавии функционалий ба таври дақиқ муайян гардад. Механизми гузариши реаксияи мазкур асосан пайвастшавӣ буда, аз ҳисоби гурӯҳҳои фаъоли пайвастагиҳо, ки аз

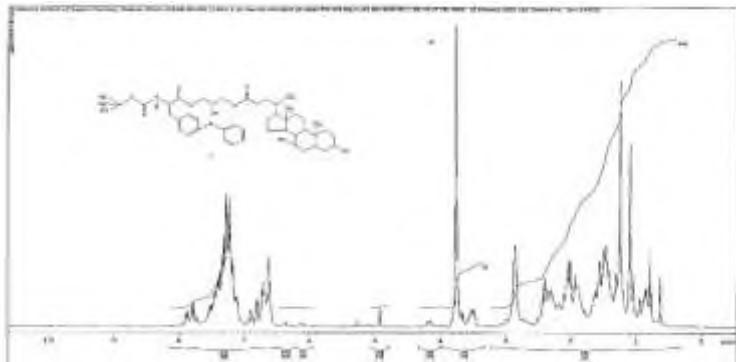
атоми хлор маншаъ мегиранд, амалй мешавад. Дар чараёни реаксия атоми хлор бо гурӯҳҳои молекулаҳои дигар иваз шуда, маҳсулоти ҳосилшаванд ба вучуд меояд. Тавассути ин реаксия мо тавонистем 12 пайвастагии нави органик синтез намоем, ки барои таҳқиқоти минбаъдаи фармакологӣ ва фармакохимияӣ ҳамчун намунаҳои фаъол истифода бурда мешаванд. Самаранокии хуби реаксия ва тозагии баланд нишон медиҳанд, ки ин усул барои синтези пайвастагиҳои стероидӣ ва аминокислотавӣ дар шароитҳои лабораторӣ ва эҳтимолан барои таҳқиқоти клиникӣ қобили истифода мебошад.



Нақшай реаксияи 4.-нақшай синтези 3-третбути-локси- О-бензилтироизилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан

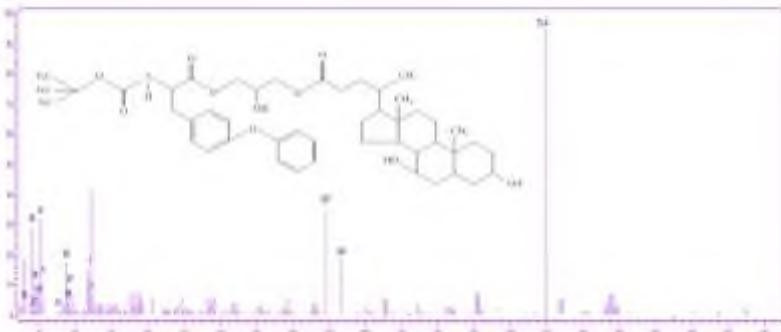


Хроматографияи гази моегии (ХГМ) дар ҳарорати аз 100 °C то 400 °C дар давоми 3 соат таҳлил карда шуд. Натиҷаҳо нишон доданд, ки модда ба тадриҷ ва пайваста таҷзия мешавад ва нуқтаи аввалайи чудошавӣ бо ҳалкунандаҳо пайваста пайдо мешавад.



Расширенный спектр РМП 3-третбутил-локси- О-бензилтироизилпропан-2-ол-3а,7-дигидрокси-5β-кислотаи холан

Дар расм спектрии массаи 3-третбути-локси-О-бензилтироизилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотай холан нишон дода шудааст. Агар ин модда минбайд ба қисмҳо тақсим карда шавад, он гоҳ пайваанди химиявии байни атомҳои карбон, ки гурӯҳи гидроксил доранд (гурӯҳи гидрокси) дароз мешавад (яъне занцири карбон дароз мешавад). Дар натиҷаи таҳлил нишон дода шудааст, ки ҳалқаи эпокси кушода мешавад ва ба он аминокислотаи бокимонда бо суръати 6,5 % (135) пайваст мегардад. Дар ин раванд, бокимондаи аминокислотаҳо ба вучуд меояд, ки ба молекула хусусияти фаъолият ва таҳаммулпазирии реактив мебахшад.



Расми 6 - Спектри массави 3-третбутилокси-О-бензилтироизилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан

Дар спектри массӣ диде мешавад, ки қуллаи фаъоли ионҳои молекулавӣ $m/z = 106$ бо интенсивияти 100 % ба қайд гирифта мешавад, ки тасдиқ мекунад массаи моддаи синтезшуда мувоғиқ бо он таҳдилҳои пешбинишуда мебошад. Ҳамин сигнал нишон медиҳад, ки

молекула дар шакли ионй устувор аст ва ҳангоми диссотсиатсия фрагментҳои муайянро ҳосил мекунад. Ин натиҷаҳо ба таври дақиқ нишон медиҳанд, ки пайвастшавии аминокислота бо ҳалқаи эпокси самаранок ба амал омадааст ва модда дорои соҳтори молекулавии пешбинишууда мебошад. Спектри РМП-и 3-третбути-локси-О-бензилтироизилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан муфассал таҳлил карда шуд. Сигнали асосии дар майдонҳои 7,0–7,5 ҳ.м. дида мешавад ва ба сигнали синглет мувофиқат мекунад, ки нишондиҳандай ҳузури протони ароматик мебошад. Ин сигнал дар спектр равшанини ҳарактери электронӣ ва муҳити химиявии протонро нишон медиҳад. Дар минтақаи 3,3–3,7 ҳ.м. сигнали синглетҳои боқимондаи протонҳои пропан мушоҳид мешавад, ки ба гурӯҳҳои гидроксил ва метилен-гурӯҳҳои пайвастшуда ба маркази пропан алоқаманд мебошанд. Тавсифи муфассали чудокунии сигналҳои нишон медиҳад, ки протонҳои гуногуни молекула ба муҳити химиявии худ хеле ҳассосанд ва мутавозинанд. Илова бар ин, таҳлили РМП имконият фароҳам меорад, ки соҳтори стереохимиявӣ ва пайвастшавии функционали дар молекула ба таври дақиқ муайян карда шавад. Сигналҳои дигари спектр низ ба гурӯҳҳои гидроксил ва оксил алоқаманд мебошанд ва нишон медиҳанд, ки пайвастшавӣ ва муҳити электронӣ дар ин минтақаҳо бοқӣ мондаанд. Ҳамин тарӣ, спектри РМП ба таври муфассал тасдиқ мекунад, ки 3-третбути-локси-О-бензилтироизилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан дорои соҳтори пешбинишууда мебошад ва сигналҳои мушаххаси ҳар як гурӯҳ ба таври равшан фарқ карда мешаванд, ки ин барои таҳлили минбаъдаи фармакологӣ ва фармаҳоҳимиявии модда аҳамияти калон дорад. Спектри ЯМР ^{13}C -и 3-третбути-локси-О-бензилтироизилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан таҳлили муфассалро талаб мекунад, зеро он маълумоти дақиқ дар бораи соҳтор ва муҳити химиявии атомҳои карбон фароҳам меорад. Дар спектр сигналҳои зерини ^{13}C мушоҳид мешаванд: 12,86 ҳ.м. ва 17,66 ҳ.м. сигналҳои карбонҳои метил (CH_3) мебошанд, ки ду гурӯҳи метилро дар молекула нишон медиҳанд ва ба муҳити электронӣ ва ҷойгиршавии стереохимиявии онҳо алоқаманданд. Ин сигналҳо мавқеи карбонҳоро дар ҳалқаи бензил ва пайвастагиҳои тирозил нишон медиҳанд ва барои тасдиқи соҳтори молекула муҳим мебошанд.

Таҳлили спектр нишон медиҳад, ки ҳар як сигнал ба гурӯҳи муайянни карбон алоқаманд аст ва муҳити химиявии атомҳо ба тарзи пешбинишуудаи молекула мувофиқ аст. Дар маҷмӯъ, спектри ^{13}C РМЯ тасдиқ мекунад, ки 3-третбути-локси-О-бензилтироизилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан дорои соҳтори пешбинишууда

мебошад, ки ин барои таҳлили фармакологӣ, фармакохимиявӣ ва омӯзиши реактивии молекула аҳамияти қалон дорад. Илова бар ин, муқоисаи сигналҳо бо спектрҳои стандартӣ ва таҳлили химиёй нишон медиҳад, ки пайвастшавӣ ва ҷойгиршавии гурӯҳҳои функционалӣ дар молекула дуруст иҷро шудаанд, ки ин тасдиқи муҳими синтези муваффақ мебошад. Дар спектри РМП-и маҳсулот сигналҳо дар доираи 0,68–0,70 ҳ.м. мушоҳида мешаванд, ки ин ба протонҳои метил (CH_3) дар ҷойҳои 21 гурӯҳи функционалӣ алоқаманданд. Ин сигналҳо дар шакли синглет дидо мешаванд ва нишон медиҳанд, ки ин протонҳо ба муҳити химиявии дигар атомҳо ё гурӯҳҳои гидроген ковалентӣ таъсир намерасонанд. Ҳамчунин сигналҳо дар доираи 0,95–1,00 ҳ.м. низ дар шакли синглет пайдо мешаванд, ки мувоғиқ ба протонҳои 3Н ва 6Н мебошанд ва ба гурӯҳҳои функционалии метил дар мавқеи 18 ва 19 алоқаманданд. Ин тасдиқ мекунад, ки гурӯҳҳои метил дар молекула дуруст ҷойгир шудаанд ва пайвастшавии функционалӣ ба таври пешбинишуда иҷро шудааст. Протонҳои нави сиклии метил дар шакли мултиплет дар соҳаҳои 1,0–2,0 ҳ.м. мушоҳида мешаванд. Тағсили ин сигналҳо имконият медиҳад, ки конфигурасия ва конформатсияи молекула дақиқ муайян гардад, зоро мавқеи сигналҳо ва шакли онҳо ба ҷойгиршавии атомҳои карбон ва протонҳо дар ҳалқаи стероид ва пайвастагиҳои функционалӣ алоқаманд мебошад. Ҳамин тарик, таҳлили спектри РМП на танҳо ҳузури гурӯҳҳои метилро тасдиқ мекунад, балки барои омӯхтани ҷузъиёти соҳтори молекула ва муносибати гурӯҳҳои функционалӣ бо ҳам дар молекула заминай устувор фароҳам меорад. Дар спектри РМП-и таҳлилшуда сигналҳои протонҳои алисиклии метилен дар карбонҳои C-20 ва C-23 дар соҳаҳои 2,15–2,50 ҳ.м. мушоҳида мешаванд. Намуди мултиплетӣ инчунин тасдиқ мекунад, ки ин протонҳо дар ҳалқаҳои алисиклии молекула ҷойгир шудаанд ва ба соҳтори стереохимиявии стероид мувоғиқанд. Протонҳои ивазкунандай гидроксил дар мавқеъҳои C-3 ва C-7 низ мушоҳида карда мешаванд ва сигналҳои онҳо дар ҳудуди 3,6 ҳ.м. пайдо мешаванд. Ин сигналҳо одатан синглет ё каме васеъ шуда, ҳузури гурӯҳҳои OH-ро нишон медиҳанд. Мавқеи онҳо дар спектр тасдиқ мекунад, ки пайвастшавии гидроксил дар молекула дуруст амалӣ шудааст ва таъсирӣ электроникӣ ва стереохимиявии ҳалқаҳои стероидӣ ба муҳити протонҳо ба таври назаррас инъикос мейёбад. Ҳамин тарик, таҳлили спектрҳои РМП имконият медиҳад, ки соҳтори алисиклии молекула, ҷойгиршавии гурӯҳҳои метилен ва гидроксил, ҳамчунин ҳамкориҳои электронии онҳо бо протонҳои ҳамсоя дақиқ муайян карда шаванд.

Чадвали 2- Хосиятхой физикй-химияви пайвастагиҳои синтезкардашуда

Номи пайвастхо	Брутто-формула	Тавли д %	Х. гуд. °C	С % Ёфт. Хис.	Н % Ёфт. Хис.
О-бензил-L-тирозин-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан	C ₄₁ H ₅₉ NO ₇	77.01	210-214	72.20 72.25	8.66 8.72
3-метил эфири о-Bzl-тирозилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан	C ₄₅ H ₆₄ O ₉ N	73.09	177-179	69.70 69.75	9.12 9.18
3-третбути-локси-О-бензилтирозилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан	C ₄₈ H ₆₉ O ₁₀ N	75.01	130-133	70.32 70.38	8.42 8.48
3- эфири этилии-О-бензилтирозилпропан-2-ол-3 α , 7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан,	C ₄₅ H ₆₄ O ₈ N	79.8	182-183	72.38 72.44	8.57 8.62
О-бензил-L-тирозин-3 α , 12 α -дигидрокси-5 β -кислотаи холан	C ₄₁ H ₅₉ NO ₇	87.01	203-204	72.20 72.25	8.66 8.72
3-метил эфири о-Bzl-тирозилпропан-2-ол-3 α ,12 α -дигидрокси-5 β -кислотаи холан	C ₄₅ H ₆₄ O ₉ N	81.09	177-179	69.70 69.75	9.12 9.18
3-третбути-локси-О-бензилтирозилпропан-2-ол-3 α ,12 α -дигидрокси-5 β -кислотаи холан	C ₄₈ H ₆₉ O ₁₀ N	86.01	130-133	70.32 70.38	8.42 8.48
3- эфири этилии-О-бензилтирозилпропан-2-ол-3 α ,12 α -дигидрокси-5 β -кислотаи холан,	C ₄₅ H ₆₄ O ₈ N	77.8	182-183	72.38 72.44	8.57 8.62
О-бензил-L-тирозин-3 α , 7 α -дигидрокси-5 β -кислотаи холан	C ₄₁ H ₅₉ NO ₇	87.01	203-204	72.20 72.25	8.66 8.72
3-метил эфири о-Bzl-тирозилпропан-2-ол-3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -кислотаи холан	C ₄₂ H ₆₁ O ₉ N	81.09	177-179	69.70 69.75	9.12 9.18

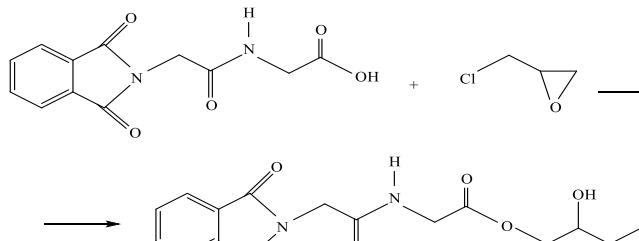
Идомаи чадвали 2					
3-третбути-локси- О-бензилтирозилпропан-2-ол-3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -кислотаи холан	C ₄₅ H ₆₆ O ₁₀ N	86.01	130-133	70.32 70.38	8.42 8.48
3- эфири этилии-О-бензилтирозилпропан-2-ол-3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -кислотаи холан	C ₄₅ H ₆₄ O ₈ N	77.8	182-183	72.38 72.44	8.57 8.62

Дар спектрҳои РМП-и маҳсулоти синтезшуда дар соҳаҳои 3,6 ҳ.м. сигналҳои протонҳои гурӯҳи гидроксил (ОН) мушоҳида мешаванд. Ин сигналҳо одатан ҳамчун синглет пайдо мешаванд ва нишон медиҳанд, ки протонҳои гидроксил ба муҳити химиявии худ пайвастанд ва бо дигар протонҳои молекула ҳамкории ковалентӣ надорад. Дар баъзе ҳолатҳо, ин сигналҳо ба соҳаҳои 3,5 ва 3,7 ҳ.м. иваз мешаванд, ки ин тағириот одатан бо таъсири диполӣ ва муҳити химиявии гуногуни протонҳо дар молекула алоқаманд аст. Тахлили муфассали спектрҳои РМП нишон медиҳад, ки ҳар як сигнал бо гурӯҳи функционалии муайян алоқаманд аст, ки ин тасдиқи мустақими соҳтори маҳсулоти синтезшуда мебошад. Илова бар ин, тахлили чудокунии сигналҳо имкон медиҳад, ки муайян карда шавад, ки гурӯҳҳои гидроксил дар қадом мавқеъҳои молекула ҷойгир шудаанд, чӣ гуна пайвастагиҳо ба вучуд омадаанд ва таъсири онҳо ба муҳити химиявӣ ҷӣ гуна аст. Ҳамин тарик, спектрҳои РМП на танҳо ҳузури гурӯҳҳои ОН-ро нишон медиҳанд, балки маълумоти муфассал дар бораи конформатсия, пайвасташавӣ ва соҳтори умумии молекула фароҳам меоранд.

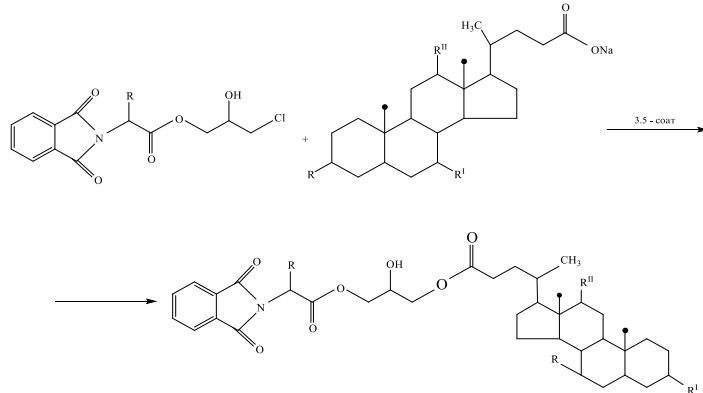
Синтез ва модификатсияи кислотаҳои холан бо баъзе эфирҳои аминокислотаҳои катори алифатӣ

Дар катори вазифаҳои асосии химияи органикӣ ва тибби ҳозиразамон синтез ва модификатсияи моддаҳои нави дорои ҳусусиятҳои табобатии муфид нақши муҳҳим дорад. Оиди усулҳои синтез, табдили химиявӣ ва омӯзиши фаъолияти биологии ҳосилаҳои кислотаҳои холанӣ корҳои илмии зиёд лар адабиёти нашр шудаанд. Тӯли даҳсолаҳои охир, соҳаи химияи стероидӣ яке аз пешқадамтарин соҳаҳои химияи органикӣ ба шумор рафта, маълумотҳои зиёди нави илмӣ рӯи кор меоянд. Дар ин соҳа марказҳои бузурги илмӣ бо синтези пайвастаҳои нави органикӣ ҳалқаи сиклофенантрени машғул мебошанд. Дар адабиётҳо маълумоти фаровон дар бораи фаъолияти биологии ҳосилаҳои кислотаи холан мавҷуд аст[5]. Аз доҳили ин моддаҳо имконияти ҳосил намудани пайвастагиҳои нави дорувори бо мақсади табобати зиддизамбуруғӣ, зиддисаратонӣ, антибактериявӣ мавҷуд

мебошад. Баъзе ҳосилаҳои кислотаҳои холан пайвастагиҳои кристалли мебошанд, ки дар соҳаи электроника истифода мешаванд.

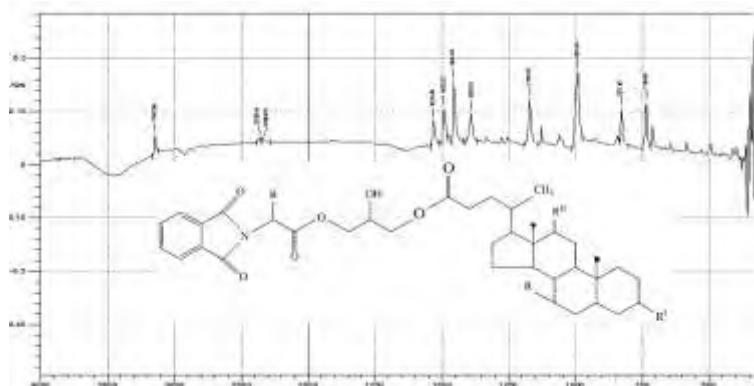


Зарурияти чустуҷуи моддаҳои синтетикии нави дорувории дорои маҷмӯи гайримуқаррарии меҳанизмҳои амалӣ ва бо суръати нисбатан баланди инкишофи таъсир ва амалан безарар бо истифодаи дарозмуддати онҳо бояд мавриди омӯзиш қарор дода шавад. Мушкилоти аз нуктаи назари синтез ва таҳқиқоти биологӣ омӯҳтани ҳосияти химиявии пайвастагиҳои гетеросиклӣ бо мақсади ба даст овардани дорувориҳои нав яке аз масъалаҳои актуалии химияи органикӣ мебошад. Барои ба даст овардани ҳосилаҳои нави аминокислотагие, бо мақсади муҳофизати баъзе аз гурухҳои фаъоли карбони дар реаксияи мазкур истифода мешаванд, бо ҳосилаҳои фталили аминокислотаҳо дар ҳалкунандай 1,4-диоксан дар давоми 3,0-3,5 соат идома ёфт. Реаксияи эпихлоргидрин бо фталилглисинг (Phth-Gly-ON) бо намакҳои кислотаи холан мувофики нақшай зерин сурат гирифт:

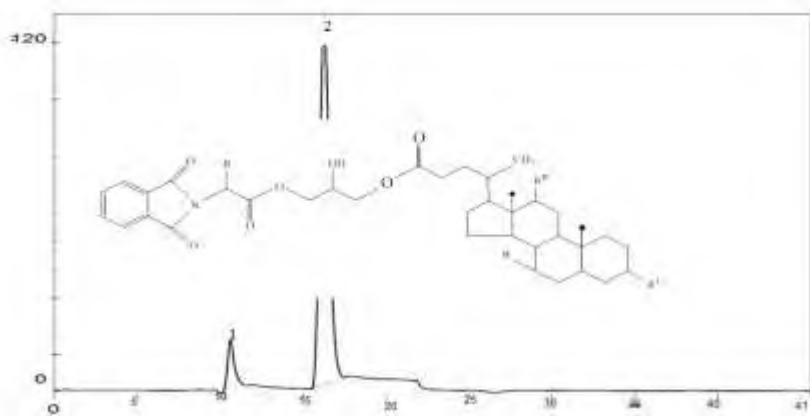


Таҳлили гурӯҳҳои фаъоли пайвастагиҳои синтезнамуда тавасути усулҳои гуногуни спектроскопӣ ва хроматографӣ пурра тасдик гардид. Ба таври мушаҳҳас, спектроскопияи РМП (ЯМР) имкон дод, ки мавқеи протонҳо ва карбонҳо дар молекула ба таври дақиқ муайян гардад, ҳамзамон ҳузури гурӯҳҳои функционалӣ, аз қабили гидроксил, карбонил ва метилен, тасдиқ карда шавад. Спектроскопияи инфрасурҳ (СИ) маълумоти муфассал оид ба ҳузури пайвастагиҳои гидроксил ва карбонил, ҳамчунин таъсири муҳити химиявии онҳо ба дигар атомҳо фароҳам овард. Хроматографияи гази моеъ (ХГМ) дараҷаи тозагии маҳсулот ва мавҷудияти фрагментҳои бокимонда ё моддаҳои иловагӣ дар намунаҳоро нишон дод, ки ин нишондиҳандай самаранокии реаксияи синтез мебошад. Барои омӯхтани дараҷаи тозагии пайвастаҳои мазкур мо аз усули ХГМ истифода намудем, ки он дар қисмати таҷрибавии кор оварда шудааст. Ба сифати ҳалкунанда метаноли мутлак истифода шуд. Давомнокии таҳлили мазкур 3 соатро дар бар гирифт. Дар дақиқаи 11 аввали таҳлил раҳи ҳалкунанда пайдо мешавад. Баъдан, раҳ барои моддаи таҳлилшаванд дар 15-16 дақиқаи таҳлил пайдо гашт, ки ин дараҷаи тозаги маддай синтезнамударо шаҳодат медиҳад.

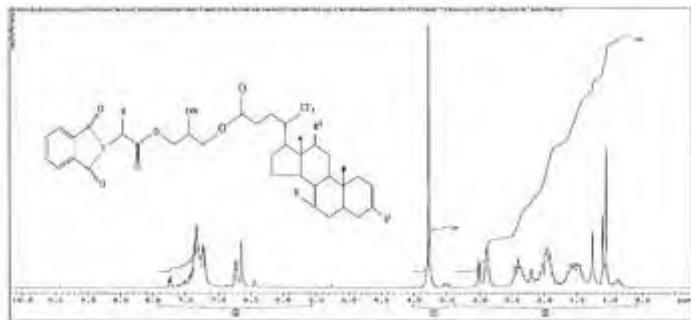
Ҳамин таҳлилҳо якҷоя маълумотҳои фаровон дар бораи соҳтори молекула, ҷойиршавии гурӯҳҳои функционалӣ ва конфигурасияи стереохимиявӣ фароҳам меоранд. Ин барои тасдики дурустӣ синтез, арзёбии фаъолияти реактивӣ ва омӯзиши ҳосиятҳои фармакологӣ заминай устувор мегузорад. Илова бар ин, натиҷаҳои спектроскопӣ ва хроматографӣ имкон медиҳанд, ки таҳқиқоти минбаъда оид ба таъсири биологӣ ва потенсиали терапевтии пайвастагиҳо боэътиҳод анҷом дода шавад. Спектроскопияи инфрасурҳ (СИ) мавҷудияти пайвастагиҳои гидроксил, карбонил ва дигар гурӯҳҳои фаъоли молекулаҳоро нишон дод, ки барои фахмидани имкониятҳои реактивӣ ва таъсири биологӣ аҳамияти қалон дорад. Хроматографияи гази моеъ (ХГМ) ва дигар усулҳои хроматографӣ дараҷаи тозагии маҳсулот ва ҳузури фрагментҳои ё бокимондаро нишон доданд, ки тасдиқ мекунад синтез бо самаранокии хуб ба анҷом расидааст.



Расми 7-Спектри инфрасурхи 3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α -гидрокси кислотаи холан



Расми 8-ХГМ 3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α -гидрокси кислотаи холан



Расми 9-Спектри РМП 3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α -гидрокси кислотаи холан

Чадвали 3- Пайваастхой синтезкардашуда ва событхой муҳими онҳо

Номи пайваастхо	Брутто-формула	Тавл ид бо %	Х.гуд. 0C	C % Ёфт., Хисоб.	H % Ёфт., Хисоб.
3-Z-Val-Val-O-пропан-2-ол-3 α -гидрокси кислотаи холан	C ₄₇ H ₆₆ O ₈ N ₂	77.10	124-126	70.18 70.24	8.22 8.30
3-Phth-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α -гидрокси кислотаи холан	C ₃₉ H ₅₄ O ₉ N ₂	69.00	168-170	67.43 67.49	7.07 7.14
3-Phth-Gly-Лей-O-пропан-2-ол-3 α -гидрокси кислотаи холан	C ₄₃ H ₆₂ O ₉ N ₂	78.00	132-133	68.86 68.95	8.26 8.30
3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α , 12 α -дигидрокси кислотаи холан	C ₃₉ H ₅₈ O ₁₀ N ₂	72.60	128-129	57.40 57.49	7.12 7.14
3-Z-Val-Val-O-пропан-2-ол-3 α , 12 α -дигидрокси кислотаи холан	C ₄₇ H ₆₆ O ₁₀ N ₂	79.00	144-146	70.18 70.24	8.22 8.30
3-Phth-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α , 12 α -дигидрокси кислотаи холан	C ₃₉ H ₃₈ O ₁₀ N ₂	79.91	115-116	67.43 67.49	7.07 7.14
3-Phth-Gly-Лей-O-пропан-2-ол-3 α , 12 α -дигидрокси кислотаи холан	C ₄₃ H ₆₂ O ₁₀ N ₂	68.00	127-129	68.86 68.95	8.26 8.30
3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α , 7 α -дигидрокси кислотаи холан	C ₃₉ H ₅₈ O ₁₀ N ₂	72.60	132-133	57.40 57.49	7.12 7.14
3-Z-Val-Val-O-пропан-2-ол-3 α , 7 α -дигидрокси кислотаи холан	C ₄₇ H ₆₆ O ₁₀ N ₂	79.08	134-136	70.18 70.24	8.22 8.30
3-Phth-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α , 7 α -дигидрокси кислотаи холан	C ₃₉ H ₃₈ O ₁₀ N ₂	68.92	155-156	67.43 67.49	7.07 7.14
3-Phth-Gly-Лей-O-пропан-2-ол-3 α , 7 α -дигидрокси кислотаи холан	C ₄₃ H ₆₂ O ₁₀ N ₂	78.00	127-129	68.86 68.95	8.26 8.30

Чустучӯи соҳаҳои истифодаи баъзе аз пайваастаҳои синтезкардашуда

Омӯзиши таъсири биологии ҳосилаҳои аминокислотаҳо бо стероидҳои кислотаи холан яке аз самтҳои ояндадори химияи органикӣ мебошад. Ин самт имконият медиҳад, ки бо истифодаи

пайвастагиҳои синтезкарда ва моддификатсияшудаи кислотаи холан пайвастагиҳои нави фармакологӣ ва терапевтӣ таҳия карда шаванд. Ҳосилаҳои моддификатсияшудаи стероидҳо бо аминокислотаҳои ароматӣ дорои таъсири баланди терапевтӣ мебошанд, ки ин ба фаъолияти гурӯҳҳои фаъоли ҳалқаи стероид ва гурӯҳҳои ароматии аминокислотаҳо вобаста аст. Ин ҳусусиятҳо барои татбиқи амалӣ дар тибби мусир аҳамияти калон доранд, зоро онҳо метавонанд самаранокии пайвастагиҳоро дар раванди мубориза бо бемориҳо ва нигоҳдории функсиияи биологӣ бехтар созанд. Адабиёти илмӣ нишон медиҳад, ки имрӯз дар тибби амалӣ пайвастагиҳои органикӣ васеъ истифода мешаванд, vale ҳамзамон омӯзиши таъсири онҳо дар моделҳои гуногуни фармакологӣ ва арзёбии ҳосиятҳои биологии онҳо вазифаи асосии таҳқиқоти мусири тиббӣ ба ҳисоб меравад. Таҳқиқи ҳамоҳангшудаи ин моддаҳо имконият медиҳад, ки тарзи амал, селективият, устуворӣ ва давомнокии таъсири пайвастагиҳо бо мақсади таҳияи доруҳои нави самаранок ва бехатар муайян карда шавад[6]. Бо таваҷҷӯҳ ба ин, омӯзиши таъсири биологии ҳосилаҳои аминокислотаҳо бо стероидҳои кислотаи холан на танҳо ба таҳияи пайвастагиҳои нави фармакологӣ мусоидат мекунад, балки барои васеъ намудани доираи маводи дорувории органикӣ ва рушди стратегияҳои нави терапевтӣ дар тибби мусир заминаи устувор фароҳам меорад. Ҳосилаҳои 2-хлорметилоксиран дар организми зинда як қатор вазифаҳои муҳимро иҷро мекунанд. Илова бар ин, эфирҳои 2-хлорметилоксиран объектҳои ҷолиб барои муқаррар кардани робитай байни соҳтори пайвастагиҳо ва реактивии он мебошанд. Ҳосилаҳои 2-хлорметилоксиран, 1-хлорпропандиол-2,3, 1,3-дихлорпропанол-2 ва 2,3-дихлорпропанол-1-бо эфирҳои аминокислотаҳо ва дипептидҳо, ки пайвастагиҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъол мебошанд, ҳамчун объекти тадқиқот ояндадор мебошанд, заҳролудшавӣ нисбатан паст дорад. Дар асоси ин, омӯзиши реаксияи таъсири мутақобилаи 2-хлорметилоксиран бо баъзе эфирҳои алифатӣ, ароматӣ аминокислотаҳо ва дипептидҳо таваҷҷӯҳи зиёд дорад. Оид ба синтез ва омуҳтани ҳосилаҳои 2-хлорметилоксиран, 1-хлорпропан-2,3 ва 1,3-дихлорпропанол-2 бо спиртҳо, фенолҳо, аммиакҳо, аминҳо, кислотаҳои равғаниӣ ва дигар синфҳои пайвастагиҳои органикӣ асарҳои зиёд баҳшида шудаанд. Бо вучуди ин, дар бораи синтез ва омӯзиши ҳосилаҳои 2-хлорметилоксиран бо эфирҳои алифатикӣ, ароматӣ ва гетеросиклии аминокислотаҳо ва пептидҳо маълумот кам аст. Аз тамоми маълумотҳои дар ин рисола пешниҳодшуда чунин бармеояд, ки дар асоси ин синфи пайвастагиҳо

на танҳо моддаҳои бисёрфункционии алифатӣ ва хушбӯй, балки инчунин перспективаи қалони синтези доираи васеи моддаҳои нави химиявиро ба даст овардан мумкин аст. Синтези пайвастагиҳои кислотаи холан бо аминокислотаҳои аромати ки қобилияти баланди зиддизамбуруғӣ доранд ин аз ҳисоби гуруҳҳои функционалӣ онҳо мебошад, ҳосилаҳои аминокислотаи пропанолҳо-2 бо таъсири мутақобилаи баъзе эфирҳои аминокислотаҳо ва дипептидҳо бо 2-хлорметилоксиран, кислотаи холан синтез карда ва ҳосиятҳои онҳо қисман омухта шудааст.

Яке аз проблемаҳои пешбарандай тибби муосир ва ветеринария коркарди воситаҳои самараҳаҳши зиддигактериалист, ки ҷустуҷуи онҳо дар байни моддаҳои табиии синтезшуда ва аз ҷиҳати биологи ғаъъол гузаронида мешавад.

ХУЛОСА

1. Усулҳои синтези пайвастаҳои нави кислотаи холан бо аминокислотаҳои ароматӣ ва гетеросиклӣ тавассути реаксияи ҷойивазкунии нуклеофилий бо истифодай намакҳои натрии онҳо таҳқиқ шуда, 32 моддаи нав ҳосил гардид. Ин моддаҳо метавонанд ҳамчун ниммаҳсулҳо барои синтези стероидҳо, ки синфи муҳими пайвастагиҳои органикӣ буда, дар соҳаҳои гуногуни тиб самаранок истифода мешаванд, хизмат кунанд. [1-М, 2-М, 3-М].
2. Аввалин бор 6 адад ҳосилаҳои нави кислотаи холан дар асоси аминокислотаҳои ароматӣ 3-этоксиглітсилпропан-2-ол-3 α ,7 β -кислотаҳои холан таввасути реаксияи ҷойивазкунии нуклеофилий синтез шудаанд. Дар асоси натиҷаҳо шароити оптималӣ синтез ҳосиятҳои физико-химиявии онҳо омӯхта шуд. Ин пайвастагиҳо асосан маводи доруворӣ дар фармакология, косметология ва инчунин дар химияи координатсионӣ ба сифати лиганд истифода бурда мешаванд [4-М, 5-М, 6-М, 7-М].
3. Рафтори ҳосилаҳои намакҳои натригии кислотаҳои холан дар натиҷаи баҳамтатъсиркунии хлоргидрати эфири метил-О-бензил-L-тироzin 6 адад ҳосилаҳои нави кислотаи холан, ки дар таркибаш атоми нитроген дошта синтез карда шуд. Ин моддаҳо дар оянда ҳамчун пайвастаҳои органикӣ гормононитрогендор барои баланд бардоштани сифат ва микдори ҳосили зироатҳои хочагиҳои аграрӣ истифода мешавад [8-М, 9-М, 10-М].
4. Таркиби пайвастаҳои синтезнамуда тавассути натиҷаҳои усулҳои муосир: таҳлили элементӣ, спектри ИС, РМЯ, ХМҚ ва ХГМ

инчунин бо ёрии спектрхои дучонибаи РМЯ ^1H ва ^{13}C тасдик шуд. Ба воситай таҳлили элементӣ бурутто-формулаи моддаҳои хосилшуда тасдик карда шуд. РМП миқдор ва ҷойнирии атомҳои ^1H ва ^{13}C дар пайвастаҳо муйян гаштаанд. Бо истифодай таҳлилҳои ХМҚ ва ХГМ дараҷаи тозагии моддаҳо таъин карда шуд [11-М, 12-М, 13М].

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

Тавсияҳо оид ба истифодай амалии натиҷаҳои таҳқиқот

1. Барои ҳамаи 32 моддаҳои нави синтезшуда таркиб, брутто-формула хосиятҳои физику-химиявӣ субитаҳои физики-химиявӣ онҳо муйян шудаанд. Ин пайвастаҳои нави метавонанд дар оянда ҳамчун моддаҳои нави органикӣ барои синтези маҳини органикӣ истифода шаванд. Ин пайвастаҳоро ҳамаи олимони самтҳои гуногуни илми химия истифода бурда метавонанд.
2. Дар асоси реаксияҳои синтези органикӣ 5 адад хосилаҳои нави кислотаи холан бо аминокислотаҳо алифатӣ ва ароматӣ хосил карда шудааст. Ин пайвастаҳо дар муқоиса бо гиёҳҳои шифобаҳашӣ Тоҷикистон омӯхта шуд ва натиҷаи хуби санчишҳои клиникӣ нишон дод. Пайвастаҳои органикӣи синтезшуда метавонанд, пас аз тадқиқотҳои токлиникӣ ва клиникӣ ҳамчун маводи дорувори истифода шаванд.
3. Хосилаҳои нави синтезшудаи кислотаи холан бо аминокислотаҳо ҳамчун асоси маводҳои доруворӣ, иловагиҳои биологӣ, стимулияторҳо дар фармакология, косметология, ҳамаи соҳаҳои хочагиҳои аграрӣ ва дар химия ба сифати лиганд истифода шаванд.
4. Натиҷаҳои кори диссертатсиони мазкурро дар раванди таълим ҳамчун маводи дарсҳои лексионӣ ва амалӣ истифода бурдан мумкин аст.

Рӯйхати адабиётҳо

1. Муродова, М.М. Получение натриевых солей холановых кислот и их флотатционные 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.

2. 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.
3. Muang Y. Song Synthesis and cytotoxicity of A-homo-lactam derivatives of cholic acid and 7-deoxycholic acid S/ Y. Muang, S.Chen, J.Cui, C.Gan, Z.Liu, Y.Wei, H. Song // Steroids. – 2011. – V. 76. – Pp. 690-694.
4. Sokolova A.D. Cyclopentadienone and Pyrone Derivatives as Precursors of ElectronDeficient Cycloheptatrienes: Quantum Chemical Investigation and Synthesis / A.D. Sokolova, A.Yu. Belyy, R.F. Salikov, D.N. Platonov, Y.V. Tomilov // Synthesis. – 2024 – Т. 56, № 16 – С. 2581–2587.
5. Samandarov, N.Yu. Influence of ursofalc and ursoslit on changes in the content of bile acids in patients with metobolic syndrome / N.Yu. Samandarov, Z. J. Nazarova, I.V. Shcheglova, B.Sh. Gafurova, I.Z. Alimov. SCIENCE AND WORLD International scientific journal. Науки и инновация -2022 №12 -С 10-12.

ИНТИШОРОТ АЗ РЎЙИ МАВЗУИ ДИССЕРТАЦИЯ:

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

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

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

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

Нахустпатент:

[4-М]. Нахустпатент № TJ 1371. 1-хлор-3-метокситриптофалопропан-2-ол-3 α , 7 β -дигидрокси кислотаи холонати дорои таъсири зиддимикробӣ. /Н.Ю. Самандаров, С.И. Раджабзода, Олимзода, Ш.Э. (Ш.Э. Олимова), И.З. Алимов, Ч.М. Обидов// Заявка №2201666, на изобретение выдан малый патент № TJ 1371. МПК C07J9/00, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан 18 апреля 2023 г. -Душанбе, 2023.

[5-М]. Нахустпатент № TJ 1594. 1-бета-д-рибофураносил-1н-1,2,4-триазол-3-карбокса-мид кислотаи холона дорои таъсири зиддивирусӣ /Н.Ю. Самандаров, С.С. Исмоилзода, С.М. Абдуллоzода, Н.М. Мирзоева, Олимзода, Ш.Э. (Ш.Э. Олимова), И.З. Алимов, Ч.М. Обидов // Заявка №2301881, на изобретение выдан малый патент № TJ 1594. зарегистрирован

в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан 29 сентябри 2023 г. -Душанбе, 2025.

[6-М]. Нахустпатент № ТJ 1305. Малҳами «Малонол» дорои таъсири зиддисухтагӣ, зиддилилтиҳобӣ ва ҷароҳатсиҳаткунанда /Н.Ю. Самандаров, С.М. Абдуллоҳода, **Олимзода, Ш.Э. (Ш.Э. Олимова)**, Б.Х. Махкамова, Р.И. Бегмуродов // Заявка № 2201659, на изобретение выдан малый патент № ТJ 1305. зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан 11 апреля 2022 ш. -Душанбе, 2022.

Маводи конференсияҳои байналмилалий ва ҷумҳурияйӣ

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

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

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

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

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

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

[13-М]. **Олимзода, Ш.Э. (Олимова, Ш.Э.)** Фармакологические исследования 1-хлор-3-этилтриптофалопропан-2-ола холановых кислот / **Ш.Э.Олимова**, Н.М.Мирзоева, Ф.М.Махмадалиев, Н.Ю. Самандарзода // XIX -умин конф. Илмӣ- амалии олимони ҷавон ва донишҷӯён Душанбе 2024 С. 147.

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

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

НАУЧНО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ТАДЖИКСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

УДК: 547.73.933

ББК: 24.2 (2Т)

О-54

На правах рукописи



ОЛИМЗОДА ШАФОАТ ЭРГАШ

СИНТЕЗ И МОДИФИКАЦИЯ ХОЛАНОВЫХ КИСЛОТ ЭФИРАМИ
АМИНОКИСЛОТ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 - Органическая химия

Душанбе - 2025 г.

Диссертация выполнена в научно-исследовательской лаборатории «Химии глицерина» им. д.х.н., профессора, член-корреспондента НАН РТ Кимсанова Б.Х., Научно-исследовательского Института Таджикского национального университета.

Научные руководители: **Самандарзода Насрулло Юсуф-** доктор химических наук, доцент заведующий кафедры клинико-лабораторной диагностики ТГМУ им Абуали ибни Сино

Официальные оппоненты: **Пулатов Элмурод Холикулович** - доктор химических наук, старший научный сотрудник лаборатории «Органический синтез» Института химии имени В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана.
Акбарова Мунира Мухиддиновна — кандидат химических наук, доцент, декан факультета естественных наук филиала Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова в городе Душанбе.

Ведущая организация: Таджикский аграрный университет имени Шириншох Шотемура

Защита диссертации состоится «05» я 2026 г. в 13⁰⁰ часов на заседании Диссертационного совета 6Д. КОА-010 при Таджикском национальном университете. Адрес: 734025, г. Душанбе, проспект Рудаки, 17. E-mail: nazira64@inbox.ru

С диссертацией можно ознакомиться на сайте www.tnu.tj и в библиотеке Таджикского национального университета по адресу 734025, г. Душанбе, пр. Рудаки, 17.

Автореферат разослан «_____» 2025 г.

**Учёный секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук, доцент**



Бекназарова Н.С.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Стероиды являются одними из активных соединений современной медицины и рассматриваются как один из новых терапевтических инструментов для получения новых лекарственных материалов для лечения заболеваний органов пищеварения и гепатобилиарной системы.

В настоящее время учёные в области химии и фармации, изучающие их фармакологические и биохимические свойства, предлагают новые терапевтические соединения на основе стероидов, которые широко используются в практической медицине. Учитывая хорошую доступность активных групп холевой кислоты в современной медицине, это одно из перспективных направлений органической химии – синтез новых терапевтических соединений для проведения химических реакций.

Анализ научных результатов в данной области по получению новых соединений на основе стероидов и аминокислот свидетельствует о недостаточности научной информации в данной области. Также отсутствуют сведения о синтезе производных этого класса, содержащих остатки некоторых эфиров аминокислот алифатического и ароматического ряда.

Важным моментом в создании литолитических, гипохолестеринемических и гепатопротекторных средств является выявление и установление взаимосвязи между их химической структурой и биологической активностью. В связи с этим, для реализации целенаправленного синтеза фармакологически активных веществ он был осуществлен на основе некоторых стероидов, таких как холановые кислоты, обладающих селективностью, эффективностью, стабильностью и длительностью действия.

Изучение производных холановой кислоты в химии, клинической биохимии и экспериментальной фармакологии является новым направлением исследований в данной диссертационной работе, и на основе стероидного кольца возникает возможность получения новых биологически активных соединений преимущественно стероидной структуры.

Результаты экспериментов последних лет показывают, что накоплено множество работ, посвящённых этой области. Анализ литературы показал, что соединение аминокислот со стероидным кольцом является одной из новых научных тем, и на основе производных этих двух классов могут быть получены целый ряд новых органических соединений.

Уровень исследованности научной темы. Изучена реакция образования натриевых солей холановых кислот и их сложных эфиров, взаимодействие производных холановой кислоты с 2-хлорметилоксираном, 1-хлор-3-метоксиглицилпропан-2-олом, 1-хлор-3-метоксиаланилопропан-2-

олом, 1-хлор-3-метоксивалилпропан-2-олом, 1-хлор-3-метоксилейцилпропан-2-олом. Взаимодействие производных холановой кислоты с органическими соединениями для современной медицины является одним из новейших направлений химико-фармацевтической науки[1-5]. С этой точки зрения изучение реакции взаимодействия холановых кислот с этими классами органических веществ не лишено значения и имеет практические и теоретические возможности. Изучение этого раздела органической химии в Республике Таджикистан берет свое начало с 80-х годов прошлого века, в научной школе под руководством академика Хайдарова К.Х., профессора Кодирова А.Х., учеными Султомадовой М.П., Холова Ю.К., Назаровой З. Дж., Махкамовой Б.Х., Самандарзода Н.Ю. и их учениками, которые продолжают в этой области научно-исследовательскую работу и в настоящее время.

В данной диссертации использованы современные химические методы сочетания производных холиновой кислоты с ароматическими и алифатическими аминокислотами, изучение механизма реакционных переходов, а также применение современных аналитических методов определения состава синтезированных веществ и изучения их активных биологических свойств на фармакологических моделях в качестве органических субстанций для получения новых терапевтических средств для больных с заболеваниями гепатобилиарной системы, а также способы направленного синтеза в области стероидной и гетероциклической химии.

Связь исследования с программами (проектами) или научными темами. Диссертация выполнена в лаборатории «Химии глицерина» имени д.х.н., профессора, члена-корреспондента НАНТ Кимсанова Бури Хакимовича, при Научно-исследовательском институте Таджикского национального университета в соответствии с бюджетным заданием Республики Таджикистан по теме «Производные γ -жирных аминокислот на основе эпихлоргидрина и α -монохлоргидрина глицерина: синтез, свойства и применение» (номер государственной регистрации №0119ТJ01002).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Цель исследования. Синтез и модификация холановых кислот эфирами ароматических, алифатических аминокислот и изучение фармакологических свойств полученных соединений с целью определения их биологической активности.

Задачи исследования.

В ходе выполнения данной диссертационной работы нами были рассмотрены следующие задачи:

- определение механизма реакции образования холановых кислот как исходных веществ из состава биологических объектов;
- исследование механизма образования натриевых солей холановой кислоты;
- изучение механизма реакции сочетания холановой кислоты с 1-хлор-3-этилтриптофанпропан-2-олом;
- определение механизма реакции сочетания холановой кислоты с 2-хлорметилоксираном.
- определение состава синтезированных веществ с использованием современных методов и изучение их биологически активных свойств в сравнении с компонентами, выделенными из растений;
- изучение гепатопротекторных свойств соединений, синтезированных из растительного сырья.
- синтез соединений холановой кислоты с производными ароматических аминокислот, производными 1-хлор-3-этилтриптофталопропан-2-ола, 2-хлорметилоксирана, содержащих в своих молекулах этиловые эфиры, и изучение их биологических свойств.

Объекты исследования: холановые кислоты, эфиры холановой кислоты, 1-хлор-3-этилтриптофан-2-ол, 2-хлорметилоксиран.

Предмет исследования. Синтез холановых кислот, натриевых солей холановой кислоты, 1-хлор-3-этилтриптофанпропан-2-ола, 2-хлорметилоксирана, изучение физико-химических свойств синтезированных веществ с целью поиска новых соединений для получения лечебных материалов.

Научная новизна исследования

- Свойства эфиров 1-хлор-3-этилтриптофан-2-ола, 2-хлорметилоксирана изучены с применением реакции нуклеофильного замещения.
- Синтез новых соединений 2-амино-1-хлор-3-этилтриптофан-2-ола, 2-хлорметилоксирана холановых кислот осуществлен методом нуклеофильного замещения с высоким выходом.
- Состав и строение синтезированных соединений изучены в качестве органических реагентов.
- Определена острая токсичность синтезированных веществ в сравнении с компонентами, выделенными из растений.

Теоретическая и практическая значимость исследования: В настоящем исследовании в качестве моделей для синтеза новых производных 1-хлор-3-этилтриптофанпропан-2-ола, 2-хлорметилоксирана были использованы ряд холановых кислот, такие как

дезоксихолановая кислота, хенодезоксихолановая кислота, литохолевая кислота, урсодезокси-холевая кислота, дегидрохолановая кислота.

Производные холановой кислоты образуются с 1,3-этилтриптофан-2-олом, 2-метилоксираном, обладают низкой токсичностью в отношении полевых штаммов, обладают высокими антимикробными свойствами в отношении стафилококков, нокардий, пастерелл, коринобактерий. При этом они обладают широким спектром противомикробной активностью.

Результаты, представляемые на защиту

- применены методы получения холановых кислот в качестве исходного сырья из состава биологических объектов в сочетании с ароматическими аминокислотами;
- впервые осуществлен синтез 32 новых органических соединений.
- изучена токсикологическая безопасность 1-хлор-3-этилтриптофан-2-ола, 2-хлорметилоксиран-3 α ,7 β -дигидрокси холевая кислоты, 1-хлор-2-оксипропил-метокситриптофандигидрокси-холана;
- на основании результатов научных исследований данные соединений показана их высокая противогрибковая активность;
- определены результаты оценки токсичности синтезированных соединений и их включение в 4-ю группу таблицы Сноского;

Степень достоверности результатов: Полученные данные подтверждены и обоснованы с использованием современных физико-химических методов исследования, статической обработкой результатов. В ходе исследований получено 38 наименований соединений, из которых 32 являются вновь синтезированными веществами. Чистота веществ контролировалась методом тонкослойной хроматографии и на хроматографической установке «Хром-5» (производство Чехия). Содержание углерода, водорода, кислорода и азота определяли на приборе Micro cube «vario». Хлор определяли методом растворения. ИК-спектры синтезированных соединений в области 400–4000 см⁻¹ изучали на приборе «Specord IR-75» и спектрометре «Shimadzu» в виде суспензии в вазелине и таблетки с КВг. Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными масс-спектрометрии (на приборе «Хроматэк-Кристалл 5000 2») и ЯМР (на приборе «Bruker-500 МГц», раствор в ампуле 50 мм, ампулы Norell-508-UP и Norell-S-5-500). Биохимический анализ проводили на гематологическом анализаторе Stat-KXx1904, Biochem, micros-20+, хроматографического типа «Хром-5», оснащенным пламенно-ионизационным детектором.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертация соответствует некоторым пунктам паспорта специальности 02.00.03 – «Органическая химия»:

Согласно пункту 1. Изучение структуры и свойств органических соединений с использованием химических, физико-химических, физических методов исследования и теоретических расчетов. – глава 2.3.;

Согласно пункту 2. Изучение реакционной способности и механизмов реакций органических соединений. Теоретическое описание взаимосвязей между структурой, свойствами, реакционной способностью органических соединений и природных соединений. – главы 1.2. и 2.3.

Согласно пункту 3. Открытие новых органических веществ, новых реакций органических соединений, методы исследования и выделение органических веществ из природных объектов. – глава 2.3.;

Согласно пункту 6. Фитохимия и выделение органических веществ из природных объектов. – главы 1.2. и 2.3.

Личный вклад заявителя, уровень научного исследования: сбор, анализ и обобщение научных данных по химическим, биологическим и биохимическим экспериментам, хроматографическому разделению реакционных смесей, а также выделению и очистке вновь синтезированных продуктов, полученных из растений выполнены непосредственно соискателем. Диссертантом также, установлены структуры полученных веществ с использованием физико-химических методов анализа. Осуществлены синтезы производных холановой кислоты с целью получения соединений с улучшенными биологическими свойствами, а также принято непосредственное участие в разработке плана исследования, подготовке статей и рефератов к публикации и их представлении в научном сообществе.

Апробация и практическое внедрение результатов диссертации. Материалы диссертационной работы докладывались и обсуждались на ряде конференций и симпозиумов различного уровня, в том числе: Республикаанская научно-практическая конференция на тему «Основы и перспективы развития химической науки в Республике Таджикистан», посвященная 60-летию химического факультета ТНУ и в честь памяти д.х.н., профессора, академика НАН РТ Нуманова И.У. (Душанбе, 2020); международная научно-практическая конференция на тему «Современные проблемы химии, их применение и перспективы», посвященная 60-летию кафедры органической химии и в честь памяти д.х.н., профессора Холикова Ш.Х. (Душанбе, 2021); III-международная научно-практическая

конференция на тему «Развитие химической науки и области ее применения», посвященная памяти и 80-летию со дня рождения д.х.н., члена-корр. НАНТ, профессора Кимсанова Бури Хакимовича (Душанбе, 2021); научно-практическая конференция «Современная медицина: традиции и инновации», в связи с 70-летием ТГМУ имени Абуали ибн Сино (Душанбе, 2023); научно-теоретическая конференция профессорско-преподавательского состава и сотрудников НИИ ТНУ, посвященная «Годам развития промышленности (2022-2026)» и «чествованию Мавлоно Джалолиддина Балхи» (Душанбе, 2022); конференция, посвященная 90-летию Института органической химии имени Н.Д. Зеленского и Х- съезду молодых учёных России (Москва, 2023); Международная конференция «Новые горизонты в науке, образовании и медицинской практике», посвященная 85-летию ТГМУ имени Абуали ибн Сино (Душанбе, 2024).

Публикации по теме диссертации. Основной перечень данных диссертационных материалов опубликован в количестве 15 публикаций, в виде научных статей, патентов и тезисов, 3 из которых опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Президенте Республики Таджикистан, 3-патентов РТ, а также 9 тезисов докладов в международных и республиканских конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из 156 страниц компьютерного набора, включает введение и 4 главы, обзор литературы, экспериментальную часть, обсуждение результатов эксперимента, основные выводы работы, количество использованных источников, включающее 170 наименований. Диссертация состоит из 14 рисунков, 42 схем и 6 таблиц.

ВАЖНЕЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимодействие некоторых производных холановой кислоты с эфирами и дипептидами 2-хлорметилоксиранов

Синтез и исследование холановых кислот с алифатическими аминокислотами

Стероиды считаются одними из самых сложных в плане анализа соединений в органической химии. Мы провели исследования с целью проведения реакций сочетания в их циклофенантреновом кольце в направлении связывания с новыми органическими соединениями. Синтез новых органических соединений возможен, главным образом, с использованием активных групп стероидного кольца, а именно гидроксильным и карбоксильным группам. Сегодня на основе стероидов

синтезируются новые гепатопротекторные, панкреатопротекторные и антибактериальные соединения, имеющие большое клиническое значение.

На основе натриевых солей холиновой кислоты в данной работе нами использована реакция связывания стероидов с новыми соединениями. Особый интерес представляют производные холановых кислот, содержащие различные функциональные группы, на основе которых синтезируется ряд других соединений с целевыми биологическими свойствами.

Синтез и исследование структуры холановой кислоты с 2-хлорметилоксираном

Следует отметить, что в последние годы биологические свойства холановых кислот среди стероидов привлекают внимание большинства учёных. Холиновые кислоты считаются весьма биологически активными соединениями, содержащими в своей молекуле различные функциональные группы, позволяющие проводить ряд реакций в стероидной цепи. Учитывая хорошую доступность холановых кислот и возможности проведения химических реакций, в последние годы создан ряд их новых форм, имеющих не только теоретическое, но и практическое значение.

Однако в литературе имеется мало сведений о синтезе производных 2-хлорметилоксирана, содержащих в своих молекулах этиловые эфиры аминокислот.

Реакцию проводили по следующей схеме:

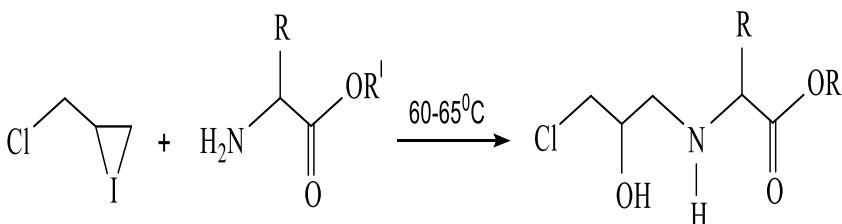


Схема реакции 1. - Образование 1-хлор-3-этоксиглицилпропан-2-ола

Выход реакции составляет 70-75%. В научной литературе очень часто для синтеза 2-хлорметилоксирана используется принцип отщепления функциональной группы. Эффективность реакции подтверждена исследованием физико-химических характеристик реакции. Одной из целей данного исследования было изучение результатов реакции сочетания натриевых солей холиновой кислоты с 1-хлорметилоксираном, для проведения которой мы использовали механизм реакции нуклеофильного замещения. Параллельно с синтезом данных соединений нами были изучены их физико-химические свойства с использованием современных аналитических методов. Чистота

полученных веществ была проанализирована методом тонкослойной хроматографии.

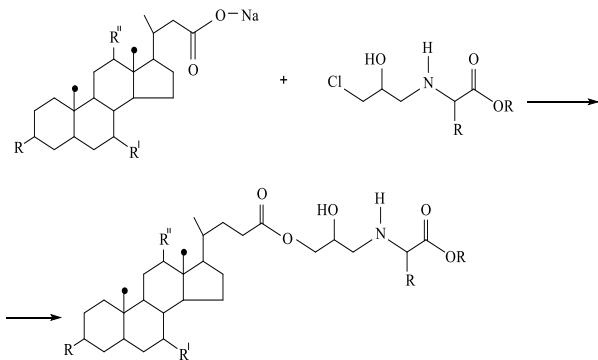


Схема реакции 2. - Образование 3-метоксивалипропан-2-ол
3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -холивая кислота

Физико-химические свойства и важные константы синтезированных соединений приведены в таблице 1.

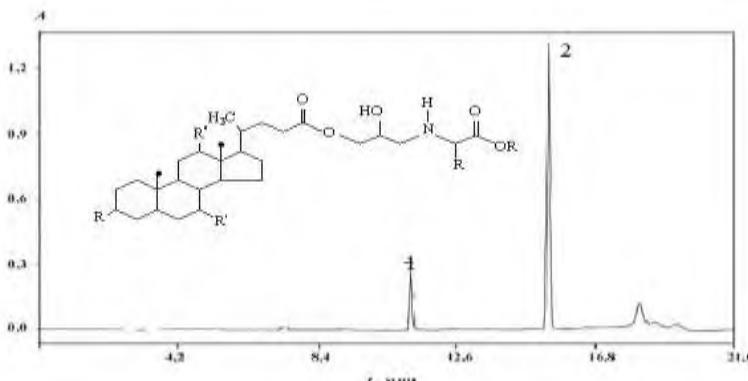


Рисунок 1. - Хроматограмма 3-метоксивалилопран-2-ола 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты

Степень чистоты полученных соединений определяли методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ). В качестве подвижной фазы использовался абсолютный метанол, что обеспечивало хорошее разделение компонентов и минимизацию фоновых помех. Согласно хроматограмме, на 10-й минуте эксперимента была зафиксирована линия, соответствующая растворителю, что подтверждает корректную работу системы. На 14-й минуте 30-й секунде появлялся выраженный пик высокой интенсивности, принадлежащий основному анализу - целевому

соединению. После этого в течение последующих 30 минут дополнительных сигналов не наблюдалось, что свидетельствует об отсутствии примесей и высокой степени чистоты исследуемого вещества. Состав синтезированных соединений был подробно изучен методом масс-спектрального анализа.

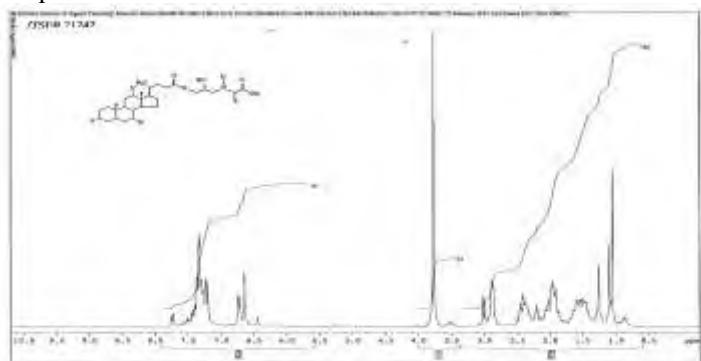


Рисунок 2. - Спектр ПМР 3-метоксивалилпропан-2-ол 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты

В частности, был проведён анализ масс-спектра 3-метоксифенилпропан-2-ола 3 α ,7 β -дигидроксихолановой кислоты. Результаты показали, что молекулярная масса соединения определена с высокой точностью, а детальное изучение спектра позволило проследить распределение ионов атомов углерода по молекуле. В процессе диссоциации молекулы было установлено, что стероидное эпоксидное кольцо раскрывается, что ведёт к образованию характерных фрагментов.

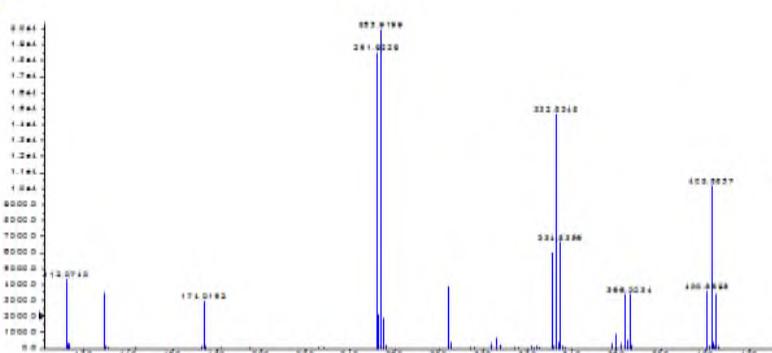


Таблица 1. Синтезированные соединения и их важные константы

Названия соединений	Брутто-формула	Выход %	Т.пл. $^{\circ}\text{C}$	С % <u>Найд..</u> Вычис.	Н % <u>Найд..</u> Вычис.
3-метоксивалилопропан-2-ол 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановая кислота	C ₅₀ H ₉₉ NO ₇	77,5	142-144	<u>72.68</u> 72.75	<u>12.08</u> 12.10
3-метоксивалилопропан-2-ол 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -холановая кислота	C ₅₀ H ₉₉ NO ₇	78,5	165-167	<u>72.68</u> 72.75	<u>12.08</u> 12.10
3-метоксивалилопропан-2-ол 3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-5 β -холановая кислота	C ₅₁ H ₁₀₄ NO ₈	86.90	142-142	<u>72.68</u> 72.75	<u>12.08</u> 12.10
3-метоксивалилопропан-2-ол 3 α ,7 α 12-трикето-5 β -холановая кислота	C ₅₁ H ₁₀₄ NO ₈	79.00	124-126	<u>72.68</u> 72.75	<u>12.08</u> 12.10
3-метоксивалилопропан-2-ол 3 α -гидрокси-5 β -холановая кислота	C ₅₁ H ₉₉ NO ₅	79.70	165-166	<u>75.97</u> 76.01	<u>12.38</u> 12.41

Анализ активных групп синтезированных соединений был всесторонне подтверждён с использованием различных спектроскопических и хроматографических методов, что позволило получить полное представление о структуре и качестве молекул. Инфракрасная спектроскопия (ИК) позволила подтвердить присутствие гидроксильных, карбонильных и других активных групп, а также оценить их химическое окружение и влияние на реакционную способность молекул. Эти данные имеют ключевое значение для понимания потенциальных биологических эффектов соединений и их фармакологической активности. Газожидкостная хроматография (ГЖХ) и другие хроматографические методы использовались для определения степени чистоты продуктов синтеза и выявления возможных примесей или остаточных фрагментов.

Синтез и изучение структуры холановой кислоты с эфирами некоторых ароматических аминокислот

В современной литературе имеется мало подробных сведений о биологически активных свойствах производных эпихлоргидрина и соединений этого класса органических веществ, поэтому нами было проведено сочетание производных холановой кислоты с эпихлоргидрином в лабораторных условиях.

Синтез на основе эпихлоргидриновых соединений и их производных уже много лет привлекает внимание учёных всего мира. В данной работе мы также провели реакцию сочетания бензиловых эфиров с холановой кислотой.

В органической химии бензиловые эфиры и их соли используются для химического синтеза реакционноспособных групп. Эти соединения могут быть использованы для получения соединений с алифатическими группами с высокими выходами. Исходя из вышеизложенного, мы изучили эти соединения.

Процесс реакции гидрохлорида эфира метил-О-бензил-L-тироцина происходит по следующему механизму:

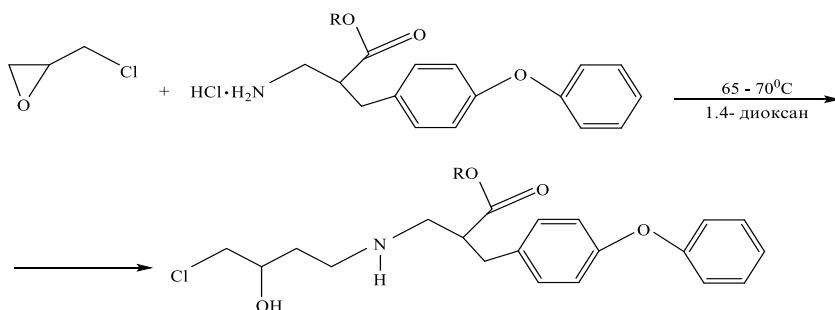


Схема реакции 3. Синтез 1-хлор-3-тет-бутилокси-О-бензил-L-тироцилпропан-2-ола

Выход данной реакции составляет 76 % от теоретического, что является достаточно высоким показателем для органического синтеза и свидетельствует о высокой эффективности выбранного метода. Чистота синтезированных соединений была проверена с помощью газожидкостной хроматографии (ГЖХ), которая показала, что продукты обладают высокой степенью чистоты и не содержат значимых примесей. Кроме того, полученные вещества были подтверждены современными аналитическими методами. Спектроскопия ПМР позволила точно определить положение протонов и атомов углерода в молекулах, инфракрасная спектроскопия выявила присутствие гидроксильных, карбоксильных и других функциональных групп, а масс-спектрометрический анализ позволил определить молекулярную массу и подтвердить распределение фрагментов в молекуле. Совокупность этих методов обеспечила надёжное подтверждение молекулярной структуры и функциональных связей. Механизм реакции в основном представляет собой конденсацию, осуществляемую за счёт активных групп соединений, образующихся из атома хлора. В ходе реакции атом хлора замещается нуклеофильными группами других молекул, что приводит к формированию конечных продуктов. В результате этой реакции было синтезировано 12 новых органических соединений, которые могут использоваться в качестве активных образцов для дальнейших

фармакологических и фармакохимических исследований. Высокая эффективность реакции и чистота полученных продуктов подтверждают, что данный метод пригоден для синтеза стероидных и аминокислотных соединений в лабораторных условиях, а также имеет потенциал для последующего применения в клинических и экспериментальных исследованиях.

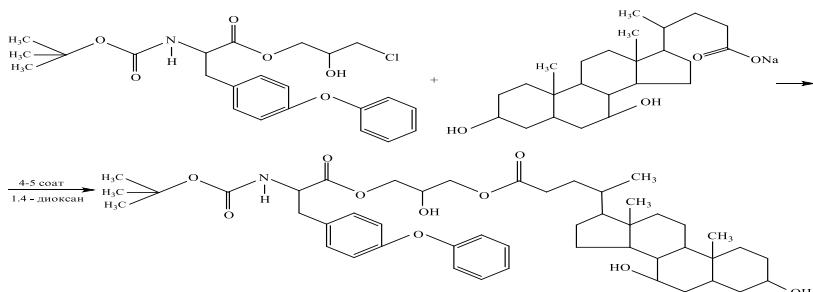


Схема реакции 4. Схема синтеза 3-трет-бутил-окси- О-бензилтироцилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты

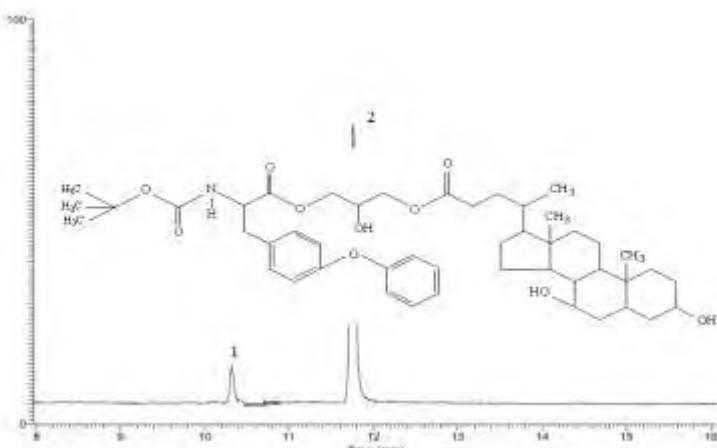


Рисунок 4. Хроматограмма 3-третбутил-окси-О-бензилтироцилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты

Анализ методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) проводился в температурном диапазоне от 100 °C до 400 °C на протяжении 3 часов. Согласно полученным данным, исследуемое вещество подвергается постепенному и непрерывному термическому разложению, что свидетельствует о поэтапной деструкции его структуры.

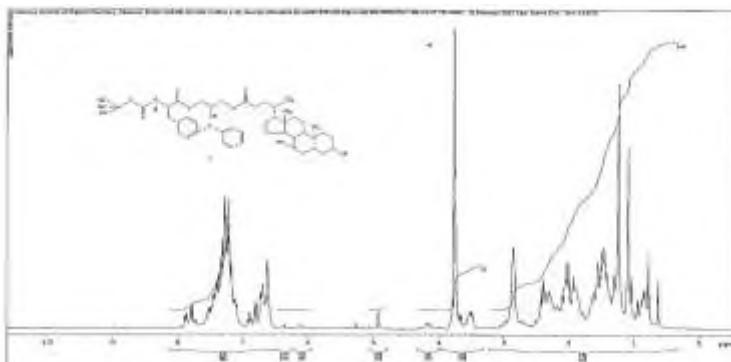


Рисунок 5. ПМР-спектр 3-третбути-локси- бензилтироизилпропан-2-ол -O-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты

На представленном рисунке показан масс-спектр 3-трет-бутил-окси-О-бензилтироизилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты. Согласно данным масс-спектрометрии, базовая фрагментация данного соединения приводит к образованию молекулярных ионов, что позволяет точно подтвердить молекулярную массу вещества. При дальнейшем разложении молекулы наблюдается удлинение химических связей между атомами углерода, содержащими гидроксильные группы, что отражает изменения в углеродной цепи и потенциальную реакционную способность соединения. Анализ также показал, что стероидное эпоксидное кольцо раскрывается, и к нему присоединяется остаток аминокислоты со скоростью 6,5 % (135), образуя функциональный аминокислотный фрагмент. Образовавшийся аминокислотный остаток играет ключевую роль в биологической активности молекулы, придавая ей устойчивость и толерантность к реакционным условиям.

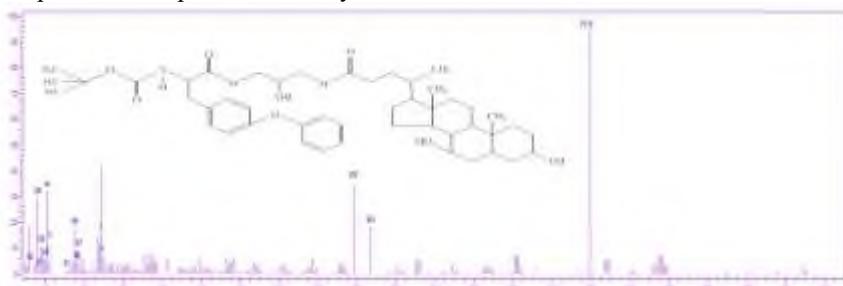


Рисунок 6. Масс-спектр 3-третбути-локси- бензилтироизилпропан-2-ол -O-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты

В масс-спектре синтезированного соединения наблюдается активный пик молекулярного иона, который регистрируется с интенсивностью 100 %. Этот

сигнал подтверждает точное соответствие массы синтезированного вещества предсказанным данным и свидетельствует о стабильности молекулы в ионной форме. При диссоциации молекулы образуются характерные фрагменты, что указывает на эффективное связывание аминокислоты с эпоксидным кольцом и на правильность молекулярной структуры вещества. Кроме того, масс-спектральный анализ позволяет идентифицировать аминокислотные остатки и другие реакционноспособные фрагменты, что является важным для дальнейших фармакологических исследований и структурного анализа молекулы. Детальный анализ спектра ПМР ^{13}C , 3-трет-бутил-окси-О-бензилтироизилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты показывает, что основной сигнал группы находится в области 7,0–7,5 м.д.. Этот синглетный сигнал однозначно указывает на наличие ароматического протона и отражает электронный характер его окружения. В области 3,3–3,7 м.д. наблюдаются синглетные сигналы остальных протонов пропана, связанных с гидроксильными и метиленовыми группами, присоединёнными к пропановому центру. Такое детальное разделение сигналов демонстрирует высокую чувствительность протонов к их химическому окружению и правильное распределение электронных эффектов в молекуле. Анализ ПМР позволяет не только подтвердить присутствие всех функциональных групп, но и точно определить стереохимическую структуру и функциональную связность в молекуле, обеспечивая надёжную основу для последующих исследований её химических и биологических свойств.

Спектр ПМР детально подтверждает, что 3-трет-бутил-окси-О-бензилтироизилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановая кислота имеет предсказанную молекулярную структуру, при этом каждый сигнал функциональной группы чётко различим. Другие сигналы в спектре также относятся к гидроксильным и оксильным группам, что указывает на сохранение химических связей и электронного окружения в этих областях, что особенно важно для последующих фармакологических и фармакохимических исследований. Спектр ЯМР ^{13}C этого соединения предоставляет детальную информацию о строении и химическом окружении атомов углерода в молекуле. В спектре выделяются следующие сигналы: 12,86 м.д. и 17,66 м.д. – сигналы метильных атомов углерода (CH_3), что указывает на наличие двух метильных групп. Их положение и электронное окружение подтверждают стереохимическую конфигурацию молекулы. Эти сигналы указывают на расположение атомов углерода в бензильном кольце и тиразильных связях, что критически важно для подтверждения молекулярной структуры.

Спектральный анализ показывает, что каждый сигнал в спектре ЯМР соответствует определённой углеродной группе, а химическое окружение атомов полностью соответствует ожидаемой структуре молекулы. В целом,

спектр ЯМР ^{13}C подтверждает предсказанную структуру 3-трет-бутил-окси-О-бензилтиозилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты, что имеет важное значение для анализа изучения реакционной способности молекулы. Сравнение сигналов со стандартными спектрами и данными химического анализа подтверждает правильность сопряжения и расположения функциональных групп, что является важным доказательством успешного синтеза. Эти данные создают прочную основу для прогнозирования биологических свойств вещества и анализа его фармакологической активности. В спектре ЯМР продукта наблюдаются сигналы в диапазоне 0,68–0,70 м.д., которые относятся к метильным протонам (CH_3) в положении 21 функциональных групп. Эти сигналы представлены в виде синглетов, что указывает на отсутствие влияния соседних атомов или ковалентных водородных связей. Дополнительно сигналы появляются в диапазоне 0,95–1,00 м.д. в виде синглетов, соответствующих протонам 3Н и 6Н, связанным с метильными группами в положениях 18 и 19, что подтверждает правильное расположение метильных групп и ожидаемую функциональную связь в молекуле. Новые циклические метильные протоны наблюдаются в виде мультиплетов в диапазоне 1,0–2,0 м.д., что указывает на этих протонов с соседними атомами и их вовлечённость в сложное химическое окружение. Анализ формы и положения этих сигналов позволяет точно определить конфигурацию и конформацию молекулы, поскольку они напрямую связаны с расположением атомов углерода и протонов в стероидном кольце и функциональных группах. Таким образом, анализ спектра ПМР не только подтверждает наличие метильных групп, но и предоставляет детальную информацию о стереохимии и взаимодействии функциональных групп в молекуле. В анализируемом спектре ПМР алициклические метиленовые протоны, расположенные на углеродах С-20 и С-23, проявляются в диапазоне 2,15–2,50 м.д. Эти сигналы имеют мультиплетную форму, что указывает на наличие связи с соседними протонами и на влияние их химического окружения. Форма мультиплета также подтверждает, что данные протоны находятся в алициклических кольцах молекулы и соответствуют стереохимической структуре стероида. Протоны гидроксильных заместителей в положениях С-3 и С-7 наблюдаются в области 3,6 м.д. Эти сигналы обычно представлены в виде синглетов или слегка уширенных пиков, что подтверждает присутствие гидроксильных групп (OH). Их химическое сдвигание отражает правильное сопряжение гидроксильных групп с остальной структурой молекулы, а также влияние электронных и стереохимических эффектов стероидных колец на протонное окружение. Таким образом, спектры ПМР позволяют точно определить алициклическую структуру молекулы, расположение метиленовых и гидроксильных групп, а также их взаимодействие с соседними протонами.

Таблица 2. Физико-химические свойства синтезированных соединений

Название соединений	Брутто-формул а	Выход %	T _{пл.} °C	C % Найд., Рассч.	H % Найд., Рассч.
О-бензил-L-тироzin-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановая кислота	C ₄₁ H ₅₉ NO ₇	77.01	210-214	<u>72.20</u> 72.25	<u>8.66</u> 8.72
3-метил эфири о-BzL-тироzinилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановая к-та	C ₄₅ H ₆₄ O ₉ N	73.09	177-179	<u>69.70</u> 69.75	<u>9.12</u> 9.18
3-третбути-локси-O-бензилтироzinилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановая кислота	C ₄₈ H ₆₉ O ₁₀ N	75.01	130-133	<u>70.32</u> 70.38	<u>8.42</u> 8.48
3- эфири этилии-O-бензилтироzinилпропан- 2-ол-3 α , 7 β -дигидрокси-5 β -холановая к-та	C ₄₅ H ₆₄ O ₈ N	79.8	182-183	<u>72.38</u> 72.44	<u>8.57</u> 8.62
О-бензил-L-тироzin-3 α , 12 α -дигидрокси-5 β -холановая к-та	C ₄₁ H ₅₉ NO ₇	87.01	203-204	<u>72.20</u> 72.25	<u>8.66</u> 8.72
3-метил эфири о-BzL-тироzinилпропан-2-ол-3 α ,12 α -дигидрокси-5 β -кислотаи холан	C ₄₅ H ₆₄ O ₉ N	81.09	177-179	<u>69.70</u> 69.75	<u>9.12</u> 9.18
3-третбути-локси- O-бензилтироzinилпропан-2-ол-3 α ,12 α -дигидрокси-5 β -холановая к-та	C ₄₈ H ₆₉ O ₁₀ N	86.01	130-133	<u>70.32</u> 70.38	<u>8.42</u> 8.48
3- эфири этилии-O-бензилтироzinилпропан- 2-ол-3 α ,12 α -дигидрокси-5 β -холановая к-та	C ₄₅ H ₆₄ O ₈ N	77.8	182-183	<u>72.38</u> 72.44	<u>8.57</u> 8.62
О-бензил-L-тироzin-3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -холановая к-та	C ₄₁ H ₅₉ NO ₇	87.01	203-204	<u>72.20</u> 72.25	<u>8.66</u> 8.72
3-метил эфири о-BzL-тироzinилпропан-2-ол-3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -холановая к-та	C ₄₂ H ₆₁ O ₉ N	81.09	177-179	<u>69.70</u> 69.75	<u>9.12</u> 9.18
3-третбути-локси- O-бензилтироzinилпропан-2-ол-3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -холановая к-та	C ₄₅ H ₆₆ O ₁₀ N	86.01	130-133	<u>70.32</u> 70.38	<u>8.42</u> 8.48
3- эфири этилии-O-бензилтироzinилпропан-2-ол-3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -холановая к-та	C ₄₅ H ₆₄ O ₈ N	77.8	182-183	<u>72.38</u> 72.44	<u>8.57</u> 8.62

Детальный анализ спектров ПМР позволяет соотнести каждый сигнал с конкретной функциональной группой, что является прямым подтверждением структуры синтезированного продукта. Кроме того, изучение разделения сигналов даёт возможность точно определить положения гидроксильных групп в молекуле, характер их связей и влияние на локальное химическое окружение. Таким образом, спектры ПМР не только подтверждают наличие OH-групп, но и предоставляют подробную информацию о конформации молекулы, стереохимическом положении функциональных групп и характере их взаимодействий.

Синтез и модификация холановых кислот с эфирами алифатических аминокислот

Синтез и модификация холановых кислот с целью получения новых соединений с терапевтической активностью является одной из ключевых задач современной органической химии и медицины. Холановые кислоты и их производные привлекают внимание исследователей благодаря разнообразию химических превращений, возможностям структурной модификации и проявлению биологической активности. В литературе описано множество методов синтеза производных холановой кислоты, включая химические превращения, образование эфиров и амидов с алифатическими аминокислотами, а также прикрепление различных функциональных групп к стероидному скелету. За последние десятилетия химия стероидов значительно продвинулась, и многие научные центры активно занимаются синтезом новых органических соединений циклофенантренового типа, исследуя их структурные особенности и потенциальную биологическую активность. Производные холановой кислоты проявляют широкий спектр биологической активности и могут служить основой для создания лекарственных препаратов с антибактериальным, противомикробным действием. Кроме того, некоторые производные обладают уникальными физико-химическими свойствами и используются в качестве жидкокристаллических материалов в электронике.

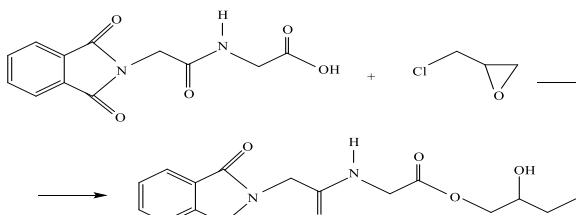


Схема реакции 5.-Схема синтеза производных алифатических аминокислот

Особое внимание уделяется синтезу производных аминокислот на основе холановой кислоты. Для защиты реакционноспособных углеродных центров и предотвращения побочных реакций в синтезе применяются фтаильные производные аминокислот. Так, реакцию эпихлоргидрина с фтаилглицином (Phth-Gly-ON) в присутствии солей холановой кислоты проводят в среде 1,4-диоксана при температуре 60–70 °C в течение 3–3,5 часов.

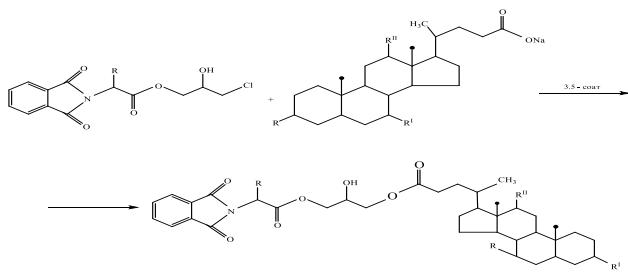


Схема 6.-Синтез 3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты

В ходе работы анализ активных групп синтезированных соединений проводился с использованием комплекса спектроскопических и хроматографических методов, что позволило детально охарактеризовать молекулярную структуру и подтвердить правильность синтеза. ЯМР-спектроскопия дала возможность определить положение протонов и атомов углерода в молекулах, а также установить наличие функциональных групп -гидроксильных ($-\text{OH}$), карбонильных (C=O), метиленовых ($-\text{CH}_2-$) и ароматических фрагментов. Инфракрасная спектроскопия (ИК) выявила

колебательные полосы, характерные для гидроксильных и карбонильных связей, а также продемонстрировала наличие взаимодействий между электронодонорными и электроноакцепторными группами. Для исследования чистоты синтезированных соединений применяли метод газожидкостной хроматографии (ГЖХ). В качестве растворителя использовали абсолютный метанол. Продолжительность анализа составила 3 часа. На хроматограмме линия растворителя наблюдалась в первые 11 минут, а пик исследуемого вещества — на 15–16-й минуте, что указывает на его высокую степень чистоты.

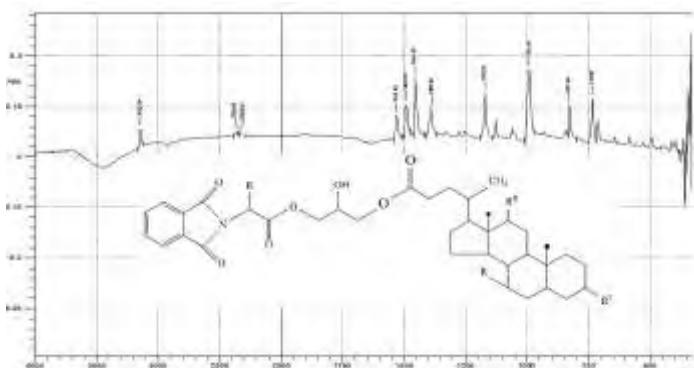


Рисунок 7- ИК 3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты

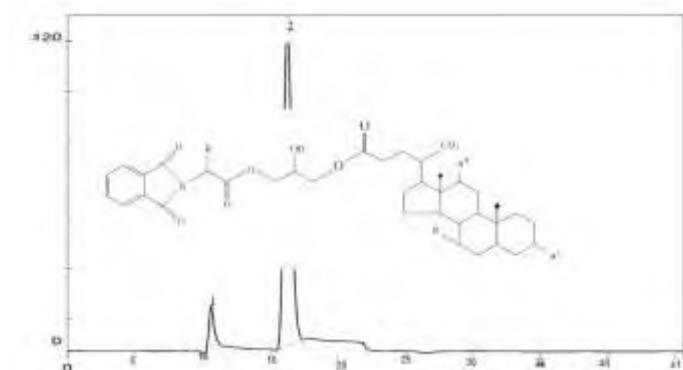


Рисунок 8- ГЖХ 3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты

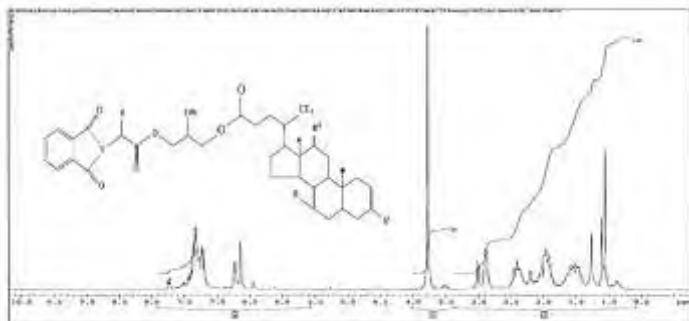


Рисунок 9- ПМР спектр 3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты

Таблица 3. Синтезированные соединения и их важные константы

Назв. соединений	Брутто-формула	Вых., %	T _{пл.} , °C	C % <u>Найд.</u> , Рассч.	H % <u>Найд.</u> , Рассч
3-Z-Val-Val-O-пропан-2-ол-3 α -гидрокси холановая к-та	C ₄₇ H ₆₆ O ₈ N ₂	77.10	124-126	70.18 70.24	8.22 8.30
3-Phth-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α -гидрокси холановая к-та	C ₃₉ H ₅₄ O ₉ N ₂	69.00	168-170	67.43 67.49	7.07 7.14
3-Phth-Gly-Лей-O-пропан-2-ол-3 α -гидрокси холановая к-та	C ₄₃ H ₆₂ O ₉ N ₂	78.00	132-133	68.86 68.95	8.26 8.30
3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α , 12 α -дигидрокси холановая к-та	C ₃₉ H ₅₈ O ₁₀ N ₂	72.60	128-129	57.40 57.49	7.12 7.14
3-Z-Val-Val-O-пропан-2-ол-3 α , 12 α -дигидрокси холановая к-та	C ₄₇ H ₆₆ O ₁₀ N ₂	79.00	144-146	70.18 70.24	8.22 8.30
3-Phth-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α , 12 α -дигидрокси холановая к-та	C ₃₉ H ₃₈ O ₁₀ N ₂	79.91	115-116	67.43 67.49	7.07 7.14
3-Phth-Gly-Лей-O-пропан-2-ол-3 α , 12 α -дигидрокси холановая к-та	C ₄₃ H ₆₂ O ₁₀ N ₂	68.00	127-129	68.86 68.95	8.26 8.30
3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α , 7 α -дигидрокси холановая к-та	C ₃₉ H ₅₈ O ₁₀ N ₂	72.60	132-133	57.40 57.49	7.12 7.14

Продолжение таблицы 3.

3-Z-Val-Val-O-пропан-2-ол-3 α , 7 α -дигидрокси холановая к-та	C ₄₇ H ₆₆ O ₁₀ N ₂	79.08	134-136	70.18 70.24	8.22 8.30
3-Phth-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α , 7 α -дигидрокси холановая к-та	C ₃₉ H ₃₈ O ₁₀ N ₂	68.92	155-156	67.43 67.49	7.07 7.14
3-Phth-Gly-Лей-O-пропан-2-ол-3 α , 7 α -дигидрокси холановая к-та	C ₄₃ H ₆₂ O ₁₀ N ₂	78.00	127-129	68.86 68.95	8.26 8.30

Поиск областей применения некоторых синтезированных соединений

Изучение биологических эффектов производных аминокислот с холановой кислотой (стериоидами) является одним из перспективных направлений современной органической химии. Это направление открывает возможности для создания новых фармакологически и терапевтически активных соединений на основе синтезированных и модифицированных производных холановой кислоты. Модифицированные стериоидные соединения с ароматическими аминокислотами проявляют высокий терапевтический потенциал, обусловленный активностью функциональных групп стериоидного кольца и ароматических структур аминокислот. Эти свойства имеют большое значение для практического применения в медицине, так как позволяют повышать эффективность лекарственных средств в лечении различных заболеваний и поддержании биологических функций организма. Современные исследования показывают, что органические соединения активно применяются в медицине, однако изучение их фармакологических эффектов, биологической активности и механизмов действия остаётся важнейшей задачей[6]. Комплексное исследование подобных веществ даёт возможность определить их селективность, стабильность и длительность действия, что необходимо для создания новых безопасных и эффективных лекарственных препаратов. Особый интерес представляют производные 2-хлорметилоксирана, которые выполняют ряд важных биологических функций и служат модельными соединениями для изучения взаимосвязи между структурой и реакционной способностью веществ. Эфиры 2-хлорметилоксирана с аминокислотами и дипептидами обладают биологической

активностью и низкой токсичностью, что делает их перспективными объектами для синтеза и исследования.

Реакции 2-хлорметилоксирана с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими эфирами аминокислот и пептидов представляют большой научный интерес. Несмотря на наличие многочисленных исследований в области взаимодействий 2-хлорметилоксирана с различными классами органических соединений (спиртами, фенолами, аминами, жирными кислотами и др.), данные о его реакциях с производными аминокислот крайне ограничены. В рамках проведённых исследований были синтезированы производные холановой кислоты с ароматическими аминокислотами, проявляющие выраженную противогрибковую активность благодаря наличию функциональных групп. Также получены производные аминокислот пропанола-2 путём взаимодействия эфиров аминокислот и дипептидов с 2-хлорметилоксираном и холановой кислотой, частично изучены их физико-химические и биологические свойства. Разработка новых антибактериальных и противогрибковых средств остаётся одной из ключевых задач современной медицины и ветеринарии. В этом контексте исследования по синтезу и изучению производных холановой кислоты и 2-хлорметилоксирана представляют собой важное направление, способствующее созданию новых биологически активных веществ с высоким терапевтическим потенциалом.

ВЫВОДЫ

1. Исследованы методы синтеза новых соединений холановой кислоты с ароматическими и алифатическими аминокислотами на основе их натриевых солей, с использованием реакции нуклеофильного замещения. Синтезировано 32 новых вещества, которые могут быть использованы в качестве промежуточных продуктов для получения стероидных соединений важнейшего класса органической химии, обладающих высокой эффективностью во всех областях медицины [1-А, 2-А].

1. Впервые синтезированы 6 новых производных холановой кислоты на основе ароматических аминокислот- 3-этоксиглицилпропан-2-ол-3 α ,7 β -холановых кислот - методом реакции нуклеофильного замещения. На основании полученных результатов определены оптимальные условия синтеза и изучены их физико-химические

свойства. Эти соединения нашли применение преимущественно в качестве лекарственных средств в фармакологии, косметологии, а также в координационной химии в качестве лигандов [4-М, 5-М, 6-А, 7-А].

3. Поведение производных натриевых солей холановых кислот было исследовано путем их синтеза с использованием хлоргидрата эфира метил-О-бензил-L-тироцина (соединение 6). В результате реакции были получены новые производные холановой кислоты, содержащие атом азота. Предполагается, что эти вещества в будущем найдут применение в качестве азотсодержащих гормональных органических соединений, способствующих повышению качества и количественной урожайности сельскохозяйственных культур [8- А, 9- А, 10- А].

4. Состав синтезированных соединений подтвержден результатами современных методов элементного анализа: спектроскопии ИС, ЯМР, ЯМР-¹³С и ГЖХ, а также двухспектральным ЯМР-анализом ядер ¹Н и ¹³С. Формула синтезированных веществ подтверждена элементным анализом. Атомные ядра ¹Н и ¹³С определены методом ЯМР. Чистота веществ установлена методами ГЖХ и ТСХ [11- А, 12- А, 13-А].

5. Из 32 новых синтезированных соединений были изучены биологические свойства трёх из них. Результаты показали, что данные вещества обладают высокой биологической активностью и являются эффективными противомикробным и гепатопротекторными средствами [14- А, 15 -А].

Рекомендации по практическому применению результатов исследования

1. Для всех 32 вновь синтезированных веществ определены их состав, формула, физико-химические свойства и физико-химические константы. Эти новые соединения могут быть использованы в будущем в качестве новых органических веществ для тонкого органического синтеза. Это может быть полезно всем учёным в различных областях химической науки.

2. На основе реакций органической химии синтезированы пять новых производных холевой кислоты с ароматическими и гетероциклическими аминокислотами. Полученные соединения были исследованы в сравнении с лекарственными растениями Таджикистана и продемонстрировали клиническую эффективность. Синтезированные органические вещества, после прохождения

доклинических и клинических испытаний, могут быть использованы в качестве лекарственного сырья.

3. Вновь синтезированные производные холановой кислоты с аминокислотами находят применение в качестве основы биологически активных добавок и стимуляторов в фармакологии, косметологии, различных отраслях сельского хозяйства, а также могут быть использованы в химии в качестве лигандов.

4. Все результаты данной диссертационной работы будут использованы в учебном процессе в качестве лекционного и практического учебно-методического материала.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНЫ В СЛЕДУЮЩИХ РАБОТАХ:

Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Президенте Республики Таджикистан

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

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

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

Малые патенты на изобретение

[4-М]. Нахустпатент № ТJ 1371. 1-хлор-3-метокситриптофалопропан-2-ол-3а, 7β-дигидрокси кислотаи холонати дорон таъсири зиддимикробӣ. /Н.Ю. Самандаров, С.И. Раджабзода, **Олимзода, Ш.Э. (Ш.Э. Олимова)**, И.З. Алимов, Ч.М. Обидов// Заявка №2201666, на изобретение выдан малый патент № ТJ 1371. МПК C07J9/00, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан 18 апреля 2023 г. -Душанбе, 2023.

[5-М]. Нахустпатент № ТJ 1594. 1-бета-д-рибофураносил-1н-1,2,4-триазол-3-карбокса-мид кислотаи холона дорон таъсири зиддивирусӣ /Н.Ю. Самандаров, С.С. Исмоилзода, С.М. Абдуллоzода, Н.М. Мирзоева, **Олимзода, Ш.Э. (Ш.Э. Олимова)**, И.З. Алимов, Ч.М. Обидов // Заявка №2301881, на изобретение выдан малый патент № ТJ 1594. зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан 29 сентября 2023 г. -Душанбе, 2025.

[6-М]. Нахустпатент № TJ 1305. Малҳами «Малонол» дорои таъсири зиддисухтагӣ, зиддиилтиҳобӣ ва ҷароҳатсиҳаткунанда /Н.Ю. Самандаров, С.М. Абдуллозода, **Олимзода, Ш.Э. (Ш.Э. Олимова)**, Б.Х. Махкамова, Р.И. Бегмуродов // Заявка № 2201659, на изобретение выдан малый патент № TJ 1305. зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан 11 апреля 2022 ш. -Душанбе, 2022.

Статьи, опубликованные в материалах международных и республиканских конференций:

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

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

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

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

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

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

[13-М]. **Олимзода, Ш.Э. (Олимова, Ш.Э.)** Фармакологические исследования 1-хлор-3-этилтриптофалопропан-2-ола холановых кислот / **Ш.Э.Олимова**, Н.М.Мирзоева, Ф.М.Маҳмадалиев, Н.Ю. Самандарзода // XIX -умин конф. Илмӣ- амалии олимони ҷавон ва донишҷӯён Душанбе 2024 С. 147.

[14-М]. **Олимзода, Ш.Э. (Олимова, Ш.Э.)** Синтез и изучение реакции взаимодействия ароматической аминокислоты с холановой кислотой /

Ш.Э.Олимова, Н.М.Мирзоева, Ф.М.Махмадалиев, Н.Ю. Самандарзода //
XIX -умин конф. Илмӣ- амалии олимони ҷавон ва донишҷӯён Душанбе 2024
С. 265.

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

Шархи мухтасар

ба диссертатсияи ОЛИМЗОДА Шафоат Эргаш дар мавзуи «Синтез ва модификатсияи кислотаҳои холан бо эфирҳои аминокислотаҳо» барои дарёфти дараҷаи илмии номзади илмҳои химия аз рӯи ихтисоси 02.00.03 -

Химияи органикӣ

Калидвожаҳо: Синтези, эфирҳои мураккаб, стероидҳо, кислотаҳои холан, реаксияи этирификатсия, ҳосилаҳои глитсерин, 3а, 7β-дигидрокси-5β-кислотаҳои холан, доруҳо, равандҳои биохимиявӣ, бокимондаи карбогидрат, стероидҳои синтезшуда ҳосилаҳои гуногуни кислотаҳои холан, литолитикӣ, гепатопротекторӣ, зиддивирусӣ, фаъолияти биологии.

Мақсади таҳқиқот: синтез ва модификации кислотаҳои холинӣ бо эфирҳои аминокислотаҳои ароматӣ ва гетеросиклӣ ва омухтани хосиятҳои фармакологии пайвастагиҳои ҳосилшуда бо мақсади муайян кардани фаъолияти биологии онҳо.

Мавзуи (предмети) таҳқиқот. Синтези кислотаҳои холан, намакҳои натригии кислотаи холан, 1-хлор-3-этилтриптофалопропан-2-ола, 2-хлорметилоксиран омузиши натиҷаҳои физико-химиявии модаҳои синтезшуда, бо мақсади дарёфт намудани пайвастагиҳои нав барои ба даст овардани маводҳои табобатӣ.

Аҳамияти назариявӣ ва илмию амалии таҳқиқот: як қатор кислотаи холан дар таҳқиқоти мазкур ҳамчун намуна барои синтези ҳосилаҳои нави 1-хлор-3-этилтриптофалопропан-2-ола, 2-хлорметилоксиранистифода шудаанд. Ҳосилаҳои кислотаҳои холан бо 1, 3-этилтриптофалопропан-2-ола, 2-метилоксиран ҳосилшуда заҳрнокии паст ва нисбат штамҳои сахрои хосияти баланди зиддимикроби дошта дар муқовимат бо стафилококҳо, нокардияҳо, пастереллаҳо, коринебактерияҳо дошта, фаъолнокии васеи зиддимикробӣ нишон медиҳанд.

Дараҷаи эътиимонднокии натиҷаҳо: Тозагии моддаҳо бо усули хроматографияи маҳинқабат ва дар асбоби хроматографии «Хром-5» истеҳсоли Чехия санҷида шуданд. Миқдори карбон, гидроген, оксиген ва нитроген дар асбоби «vario» Micro cube муайян карда шуданд. Хлор бо усули гудохта муайян карда шуд. Спектрҳои ИС-и пайвастаҳои синтезкардашуда дар соҳаҳои 400-4000 cm^{-1} дар асбоби «Specord IR-75» ва спектрометрии «Shimadzu», ба намуди суспензия дар вазелин ва ҳаб (таблетка) бо KBr омӯхта шуданд. Таркиб ва соҳти пайвастаҳои синтезкардашуда бо гирифтани спектрҳои Mass., (дар асбоби www.Chromatec.ru 5000. 2) ва РМЯ (дар асбоби «Bruker- 500 Мгс, маҳлул дар ампул 50 мм, ампулҳои Norell-508-UP ва Norell-S-5-500») тасдиқ карда шуданд. Таҳлили биохимиявиро дар дастгоҳи Stat-KХx1904, Biohem, анализатори гематологии micros-20+, хроматографии нави «Хром-5», ки бо детектори шӯълагӣ –ионизатсионӣ мӯчаҳҳаз аст, гузаронидем.

АННОТАЦИЯ

диссертация ОЛИМЗОДА Шафоат Эргаш на тему «Синтез и модификация холановых кислот эфирами ароматических аминокислот» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Ключевые слова: Синтез, сложные эфиры, стероиды, холановые кислоты, реакция этерификации, производные глицерина, 3α , 7β -дигидрокси- 5β -холановые кислоты, лекарственные средства, биохимические процессы, углеводный остаток, синтезированные стероиды, различные производные холановых кислот, литолитическая, гепатопротекторная, противовирусная, биологическая активность.

Цель исследования: синтез и модификация холановых кислот эфирами ароматических и гетероциклических аминокислот и изучение фармакологических свойств полученных соединений с целью определения их биологической активности.

Предмет исследования. Синтез холановых кислот, натриевых солей холановой кислоты, 1-хлор-3-этилтриптофанпропан-2-ола, 2-хлорметилоксирана, изучение физико-химических свойств синтезированных веществ с целью поиска новых соединений для получения терапевтических материалов.

Практическая значимость диссертации: Теоретическая и научно-практическая значимость исследования: в работе ряд холановых кислот использованы в качестве моделей для синтеза новых производных 1-хлор-3-этилтриптофанпропан-2-ола, 2-хлорметилоксирана. Производные холиновой кислоты, полученные из 1,3-этилтриптофан-2-ола и 2-метилоксирана, обладают низкой токсичностью и, по сравнению с полевыми штаммами, высокими антимикробными свойствами в отношении стафилококков, нокардий, пастерелл и коринебактерий, а также проявляют широкую антимикробную активность.

Достоверность результатов: Чистоту веществ проверяли методом тонкослойной хроматографии с использованием хроматографического прибора «Хром-5» производства Чешской Республики. Количество углерода, водорода, кислорода и азота определялось на приборе Micro cube «vario». Хлор определяли методом растворения. ИК-спектры синтезированных соединений в диапазоне 400-4000 см⁻¹ изучали на приборе Specord IR-75 и спектрометре Shimadzu, в виде суспензии в вазелине и таблетки с КВг. Состав и строение синтезированных соединений подтверждены получением масс-спектров (на приборе www. Chromatec.ru 5000.2) и ЯМР (на приборе «Bruker-500 Mgs, раствор в ампуле 50 mM, ампулы Norell-508-UP и Norell-S-5-500»). Биохимический анализ проводился на анализаторе Stat-KXx1904, Biohem, гематологические исследования на гематологическом анализаторе micros-20+ и степень чистоты соединений было проведено на хроматографическом приборе «Хром-5», оснащенном пламенно-ионизационным детектором.

ANNOTATION

The dissertation by **OLIMZODA Shafoat Ergash** on the topic "**Synthesis and modification of cholanic acids with aromatic amino acid esters**" is submitted for the degree of **candidate of chemical sciences** in the specialty **02.00.03 – Organic chemistry**.

Keywords: Synthesis, complex esters, steroids, choline acids, esterification reaction, glycerol derivatives, 3α , 7β -dihydroxy- 5β -choline acids, drugs, biochemical processes, carbohydrate residues, synthesized steroids, various derivatives of choline acids, litholytic, hepatoprotective, antiviral, biological activity.

Topic of the research topic: Steroids are currently one of the active compounds in medicine and are considered one of the new therapeutic agents for obtaining new medicinal materials for the treatment of patients with the digestive system and hepatobiliary system. Based on steroids, new therapeutic compounds are being proposed by scientists in the field of chemistry and pharmacy after studying their pharmacological and biochemical properties, which are widely used in practical medicine. The application of cholanic acid compounds in modern medicine is one of the new directions for the synthesis of new therapeutic compounds for carrying out chemical reactions.

Purpose of the study: synthesis and modification of cholanic acids with esters of aromatic and heterocyclic amino acids and study of the pharmacological properties of the resulting compounds in order to determine their biological activity.

Subject (subject) of the study. Synthesis of cholanic acids, sodium salts of cholanic acid, 1-chloro-3-ethyltryptophanopropan-2-ol, 2-chloromethyloxirane, study of the physicochemical results of the synthesized substances, in order to find new compounds for obtaining therapeutic materials.

Practical significance of the dissertation: Theoretical and scientific and practical significance of the research: a series of cholanic acids were used in this study as a model for the synthesis of new derivatives of 1-chloro-3-ethyltryptophanopropan-2-ol, 2-chloromethyloxirane. Cholanic acid derivatives obtained with 1, 3-ethyltryptophanopropan-2-ol, 2-methyloxirane have low toxicity and high antimicrobial properties compared to field strains in resistance to staphylococci, nocardia, pasteurellae, corynebacteria, and show broad antimicrobial activity.

Reliability of results: The purity of the substances was checked by thin-layer chromatography and on a chromatographic device "Chrom-5" of Czech production. The amount of carbon, hydrogen, oxygen and nitrogen was determined on a "vario" Micro cube device. Chlorine was determined by the solution method. The IR spectra of the synthesized compounds in the range of 400-4000 cm^{-1} were studied on a "Specord IR-75" instrument and a "Shimadzu" spectrometer, in the form of a suspension in vaseline and a tablet (tablet) with KBr. The composition and structure of the synthesized compounds were confirmed by obtaining mass spectra (on a www. Chromatec. ru 5000. 2 instrument) and NMR (on a "Bruker- 500 Mgs, solution in a 50 mm ampoule, Norell-508-UP and Norell-S-5-500 ampoules"). We conducted biochemical analysis on a Stat-KXx1904, Biohem, micros-20+ hematology analyzer, and a "Chrome-5" chromatographic device equipped with a flame ionization detector.