

Ба ҳуқуқи дастнавис

УДК:54.057

ББК:35.514

P-27

РАҲИМОВА Хонигул Субҳонқуловна

**СИНТЕЗ ВА ОМУЌИШИ ХОСИЯТҲОИ ФИЗИКӢ-ХИМИЯВИЮ
БИОЛОГИИ БАЪЗЕ ЭФИРҲОИ 3 α -,7 α - ДИАТСЕТОКСИ -5 β -
КИСЛОТАИ ХОЛАН**

Ихтисос 02.00.03 - Химияи органикӣ

АВТОРЕФЕРАТИ

**диссертатсия барои дарёфти дараҷаи илмӣ
номзади илмҳои химия**

Душанбе-2023

Диссертатсия дар озмоишгоҳи илмӣ-таҳқиқотии «Химияи глитсерин»-и ба номи д.и.х., профессор, узви вобастаи АМИТ Кимсанов Б.Х., назди Институти илмию таҳқиқотии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон ба анҷом расидааст.

Роҳбарони илмӣ: **Раҷабзода Сирочиддин Икром**-доктори илмҳои химия, и.в. профессор, дотсент, директори Институти илмию таҳқиқотии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон доктори илмҳои химия, профессор
Қодиров Абдурахмон Ҳафизович

Муқарризони расмӣ: **Пулатов Элмурод Холикулович**- доктори илмҳои химия, сарҳодими пешбари озмоишгоҳи синтези органикии МДИ Институти химия ба номи В.И.Никитин
Турдиалиев Муродҷон Зокирович - номзади илмҳои химия, дотсенти кафедраи биохимияи Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино

Муассисаи пешбар: Донишгоҳи давлатии омӯзгории Тоҷикистон ба номи Садриддин Айни, кафедраи химияи органикӣ ва биология

Химояи диссертатсия «15» **феврари соли 2024**, соати **10:00** дар чаласаи Шурои диссертатсионии 6D.KOA-010 назди Донишгоҳи миллии Тоҷикистон дар бинои асоси, ошонаи 2, ТШД баргузор мегардад. Суроға: 734025, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ, 17. **E-mail:** ikromovich80@mail.ru

Бо муҳтавои диссертатсия ва фишурдаи он тавассути сомонаи www.tnu.tj ДМТ ва дар китобхонаи марказии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон бо нишони 734025, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ 17, шинос шудан мумкин аст.

Автореферат «_____» _____ соли **2024** фиристода шудааст.

**И.в. котиби илмии
шурои диссертатсионӣ,
доктори илмҳои
техникӣ, дотсент**



Самихов Ш.Р.

МУҚАДДИМА

Мубрамиш мавзу таҳқиқот: Солҳои охир кислотаҳои ҳолан диққати олимони соҳаҳои гуногуни илми химия: химияи органикӣ, химияи супрамолекулаӣ, химияи фармасевтӣ ва биохимияро ба худ ҷалб карданд.

Стероидҳои пайвастаҳои мебошанд, ки дар организми наботот ва ҳайвонот мавҷуд буда, дар ҳаёти онҳо нақши муҳим доранд. Ба наздикӣ, миқдори зиёди пайвастаҳои стероидҳои аз манбаҳои табиӣ, инчунин ба таври синтетикӣ ба даст оварда шуданд, ки дар равандҳои биохимиявӣ нақши ҳалқунанда доранд.

Истифодаи пайвастаҳои табиӣ ба андозаи зиёд бо пешрафтҳои минбаъда дар химияи пайвастаҳои стероидӣ алоқаманд хоҳад буд. Ҳамин тариқ, стероидҳои аз ҷиҳати функционалӣ тағйирёфта, ба монанди кислотаҳои ҳолан метавонанд фаъолияти калони биологӣ дошта бошанд.

Дар байни бисёр стероидҳои аз ҷиҳати физиологӣ фаъол ҳосилаҳои гуногуни кислотаи ҳолан ҷои муҳимро ишғол мекунанд, ки дар асоси онҳо пайвастаҳои ҳосиятҳои гипохолестеринемкии нав, гепатопротекторӣ, литолитӣ, зиддиилтиҳобӣ, зиддивирӯсӣ, зиддимикробӣ, амфифилҳои поликатионӣ ва дигар маводи пурарзиш ҳосил карда шудаанд.

Аммо ҳосилаҳои гуногуни кислотаҳои ҳолан ба кадри кофӣ омӯхта нашудаанд, ки дар байни онҳо эфирҳои кислотаҳои ҳолан низ мавҷуданд. Дар робита ба ин, таҳия ва истифодаи усулҳои қобили қабули синтези ҳосилаҳои атсилӣ, синтези эфирҳои дорои гурӯҳи аминӣ, амидҳо, синтези N- (5-алкил-1,3,4-тиадиазол ивазшудаи кислотаи ҳолан) ва тағйир додани сохти онҳо бо мақсади синтез кардани моддаҳои нави аз ҷиҳати биологӣ фаъол, ки ҷӣ аз ҷиҳати зиёд намудани номгуӣ моддаҳои органикӣ ва ҷӣ барои химияи фармасевтӣ яке аз масъалаҳои муҳим ба шумор меравад, вазифаи аввалиндарача дониста мешавад.

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

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

Робитаи таҳқиқот бо барномаҳо (лоиҳаҳо) ва ё мавзӯҳои илмӣ. Диссертатсия дар озмоишгоҳи «Химияи глитсерин»-и ба номи д.и.х., профессор, узви вобастаи АМИТ Кимсанов Б.Х., назди Институти илмию таҳқиқотии

Донишгоҳи миллии Тоҷикистон мутобик ба лоиҳаҳои фармоиши бучети Ҷумҳурии Тоҷикистон аз рӯйи мавзӯи « Ҳосилаҳои γ -аминокислотаи равғанӣ дар асоси эпихлоргидрин ва α -монохлоргидрин глитсерин: синтез, ҳосият ва истифодабарии он» (рақами ба қайдгирии давлатнаш №0119ТJ01002) иҷро карда шудааст.

ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ

Мақсади таҳқиқот: таҳияи усулҳои нави оптималии синтези эфирҳои дорои гуруҳҳои аминӣ, амидӣ, ҳосилаҳои атсилӣ бо захрнокии паст ва доираи фаъолияти васеи биологӣ, муқаррар кардани сохти маҳсулоти синтезшуда, муайян кардани кислотаҳои ҳолан дар сафро ва дар зардоби хуни беморони патологияи чигар тавассути ХГМ, инчунин муайян кардани соҳаҳои татбиқи онҳо мебошад.

Вазифаҳои таҳқиқот:

- Синтез ва тағйирдиҳии сохти 3α , 7α ,- дигидрокси - 5β - кислотаи ҳолан;
- Синтези хлорангидриди 3α , 7α - диатсетокси- 5β кислотаи ҳолан;
- Синтези эфирҳои 3α , 7α - диатсетокси- 5β - кислотаи ҳолани дорои гуруҳи аминӣ;
- Оптимизатсияи шароити синтези амидҳои N- (5-алкил 1,3,4-гиадиазол ивазшуда) вобаста ба табиати реактивҳо;
- Моделсозии робитаи сохти эфирҳои нави синтезшуда бо ҳосиятҳои физикӣ-химиявӣ ва биологияи онҳо барои пешгузӣи соҳаи истифодаи амалии доруҳо ва татбиқи эҳтимолий;

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

Мавзӯи (предмети) таҳқиқот. Таҳқиқи ҳосиятҳои физикӣ-химиявӣ биологияи баъзе эфирҳои 3α ,- 7α - диатсетокси - 5β - кислотаи ҳолан ва ҷустуҷӯи моддаҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъол.

Навгониши илмӣ таҳқиқот:

1. Эфирҳои мураккаб дар асоси хлорангидриди 3α , 7α -диатсетокси- 5β - кислотаи ҳолан ба даст оварда шуд;
2. Эфирҳои гуногуни 3α , 7α диатсетокси- 5β - кислотаи ҳолан омӯхта шуда, маълум гардид, ки ҳангоми дар реаксия истифода бурдани спиртҳои калонмолекула баромади эфирҳо кам мешавад;
3. Синтези ҳосилаҳои нави 3α , 7α диатсетокси- 5β - кислотаи ҳолан қорқард ва амалӣ карда шуд;
4. Реаксияҳои таъсири мутақобилаи хлорангидриди 3α , 7α диатсетокси- 5β - кислотаи ҳолан бо агентҳои гуногуни нуклеофилӣ - спиртҳо, фенолҳо, меркаптанҳо, аминҳо, нишон дода шуданд ва маълум шуд, ки атоми хлор дар гуруҳи хлороксиметил дорои қобилияти реаксионии баланд аст;
5. Реаксияҳои пайвасти алкиламинотиадиазолҳо бо хлорангидриди 3α , 7α - диатсетокси- 5β - кислотаи ҳолан омӯхта шуда, маълум шудааст, ки ҳангоми оксидшавии маҳсулоти ниҳой танҳо атоми сулфури асиклӣ сарф мешавад;

Аҳамияти назариявӣ ва илмию амалии таҳқиқот:

- дар асоси таҳқиқотҳо гирифтани натиҷаҳои аниқ ва саҳеҳи қиматҳои эксперименталӣ;

- муқоисаи натиҷаҳо бо натиҷаҳои дар адабиёт овардашуда, зоҳиркунии мувофиқатии онҳо;

- саҳеҳии қонуниятҳои назариявии муқарраршуда ва хулосаҳои асосии қори диссертатсионӣ бо асосҳои химияи органикӣ.

- моддаҳои синтезшуда бо усули муносири физикӣ-химиявӣ ва таносуби моддаҳои боҳамтаъсиркунанда, шароити оптималии реаксия вобаста аз омилҳои физикавӣю химиявӣ илман асоснок қарда шудааст.

Аҳамияти илмию амалии таҳқиқот Эфирҳои нави кислотаҳои ҳолан метавонанд ҳамчун реагентҳои ибтидоӣ барои синтези гепатопротекторҳои гуногун, амфифилҳои катионӣ ва инчунин ҳамчун намунаҳои истинод барои муайян кардани миқдори кислотаҳои ҳолан дар объектҳои биологӣ тавассути хроматографияи газӣ истифода шаванд. Дар асоси таҳлили фаъолияти биологӣ маълум шуд, ки гидразиди 3 α ,7 α ,12 α - тригидрокси-5 β кислотаи ҳолан захираҳои паст ва фаъолияти баръало зиддимикробӣ нишон медиҳад.

- моддаи синтезшуда – гидразиди 3 α , 7 α , 12 α тригидрокси-5 β -кислотаи ҳолан захираҳои паст ва бар зидди штаммҳои саҳроии стафилококкҳо, нокардияҳо, коринбактерияҳо ва пастарелла фаъолияти намоеъи зиддимикробӣ нишон медиҳад;

- эфири моноглицеринии 3 α , 7 β - дигидрокси-5 β - кислотаи ҳолан ҳангоми ҳолелитиази таҷрибавӣ ҳосиятҳои гиполипидемикӣ, гипохолестеродемикӣ, гепатопротекторӣ ва литолитиро нишон медиҳад;

- ҳамчун реагенти флотатсия барои маъданҳои флюорит имконияти истифодаи пайвастаи синтезшуда дар раванди ғанисозии маъданҳо омӯхта шуд.

- натиҷаи арзёбии хроматографияи газии таркиби он кислотаҳои ҳоланро дар саффо ва ҳунобаи ҳуни шахсони солим ва беморон дар ташҳис, инчунин барои табобати самарабахши бемориҳои гуногуни ҷигар ва системаи саффо истифода бурдан мумкин аст.

Нуктаҳои ба ҳимоя пешниҳодшаванда:

– натиҷаҳои таҳқиқоти систематикӣ оид ба тартиби гузаронидани табдилоти гуногун дар асоси гурӯҳҳои –COOH, –OH, COOR дар занҷири паҳлӯии молекулаи 3 α ,7 β , дигидрокси-5 β – кислотаҳои ҳолан, маълумот оид ба синтези кислотаҳои ҳолан, эфирҳои метил, изопропил, моноглитсид, глицерол ва ҳосилаҳои атсетил;

– маълумот дар бораи бехатарии гидразиди 3 α , 7 α , 12 α тригидрокси-5 β -кислотаи ҳолан, эфири моноглицеринии 3 α , 7 β , дигидрокси-5 β - кислотаи ҳоланӣ фаъолияти зиддимикробӣ, литолитикӣ, гипохолестеринемиявӣ, холеретикӣ ва гепатопротекторӣ дошта;

- натиҷаҳои омӯзиши бехатарии тозилоксиэфирҳо, эфирҳои пропан-1,2- диоли кислотаҳои ҳолан ва фаъолияти зиддимикробӣ, холелитикӣ, гипохолестеринемиявӣ, литолитикӣ ва гепатопротекторӣ онҳо;

– муайян ва омӯзиши ҳосиятҳои физикӣ-химиявӣ ҳосилаҳои нави 3 α ,7 α - дигидрокси-, 3 α , 7 β , дигидрокси-5 β – кислотаҳои ҳолан, ки бо усулҳои муносири таҳқиқот (ИС, спектроскопияи PMR), хроматографияи газу моеъ, АТК,

биохимиявӣ гузаронида мешаванд, таҳлил, таҳлили элементӣ, инчунин синтези мутақобил.

– натиҷаҳои таҳлили хроматографияи газии кислотаҳои холан дар зардоби хуни шахсони солим ва беморони гирифтори патологияҳои гуногуни чигар, инчунин дар беморони гирифтори уролитиаз ва холесистити калкули дар якҷоягӣ бо уролитиязо.

Дарачаи этимоднокӣ натиҷаҳо: маълумотҳои бадастомада бо усулҳои замонавии физикӣ-химиявӣ таҳқиқот, коркарди статикӣ натиҷаҳо таъмин ва асоснок карда шуд. Барои муайян намудани сифатан ва микдоран таркиби массаи реаксионӣ аз усулҳои зерини таҳлил истифода кардем: хроматографияи газии-моёе (дар таҷҳизоти «Кристалл 2000»), спектроскопияи массаӣ (дар таҷҳизоти «Хроматэк-Кристалл 5000М») бо информатсияи NIST 2012), РМЯ-спектрометрия (дар таҷҳизоти «Bruker AM-500») бо частотаи кории 500 ва 125 МГц).

Мубоқати диссертатсия ба шиносномаи ихтисоси илмӣ.

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

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

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

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

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

Саҳми шахсии довталаби дарачаи илмӣ дар таҳқиқот аз ҷустуҷӯ, таҳлил ва ҷамъбасти маълумоти илмӣ оид ба синтези ҳосилаҳои нави 3 α , 7 α дигидрокси -, 3 α , 7 β , дигидрокси-5 β - кислотаҳои холан иборат аст. Довталаб мустақилона таҷрибаҳои химиявӣ, биохимиявӣ ва хроматографияи газии дар рисола тавсифшударо анҷом дода, пайвастаҳои ибтидоӣ ва ниҳоиро тоза намуд, сохти моддаҳои бадастомадаро бо истифода аз усулҳои физикӣ-химиявӣ ва биохимиявӣ таҳлил муқаррар кард, натиҷаҳои бадастомадаро коркард ва шарҳ дода, қорро дар конференсияҳо, симпозиумҳо баромад ва маводи бадастомадаро нашр намуд.

Тасиб ва амалисозии натиҷаҳои диссертатсия. Натиҷаҳои асосии диссертатсия дар конференсияҳои ҷумҳуриявӣ ва байналмилалӣ зерин муҳокима шуданд: «Материалы конференции посвященной 80-летию Юсупова Тилло Юсуповича; 28-29 июн, Душанбе-2018; «Материалы конференции посвященной 80-летию Юсупова Тилло Юсуповича»; Материалы IV Международной конференции, посвященной памяти докторов химических наук, профессоров Хаида Мухсиновича Якубова и Зуҳуриддина Нуриддиновича Юсуфова. «Вопросы физической и коллоидной химии»

Душанбе- 2019; Сборник материалов Международной научно-практической конференции «Новые достижения в области естественных наук и информационных технологий», посвященной «Двацатилетию изучения и развития естественных, точных и математических наук на 2020-2040 г.»

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

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

МУҲИМТАРИН НАТИҶАҲОИ ТАҲҚИҚОТ ВА МУҲОКИМАИ ОНҲО

Синтез ва таҳқиқи ҳосилаҳои 3 α , 7 α -дигидрокси- 5 β -кислотаи ҳолан

Химияи кислотаҳои ҳолан ба реаксияҳои маълуми органикӣ асос ёфтааст, ки имкон медиҳанд, то дар занҷири паҳлӯи молекула тағйироти химиявӣ гурӯҳҳои функционалӣ ба амал оварда шаванд.

Дар рисолаи мазкур ҳамчун объекти таҳқиқот 3 α , 7 α - дигидрокси - 5 β - кислотаи ҳолан гирифта шудааст.

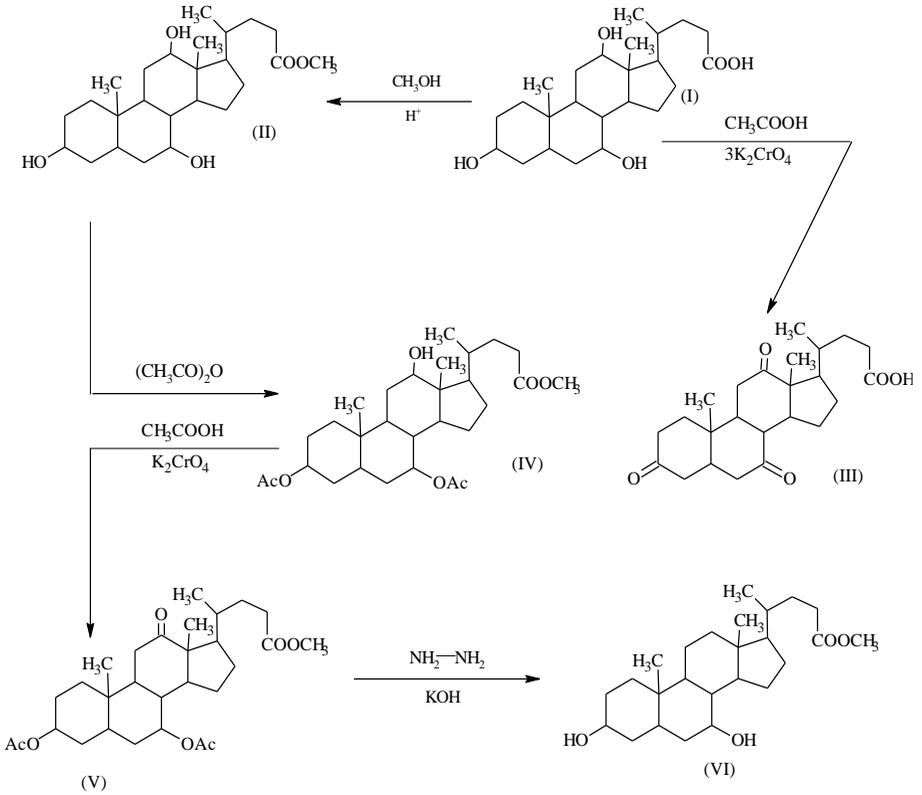
Мақсади ин кор васеъ намудани номгӯи ҳосилаҳои биологӣ фаёли 3 α , 7 α - дигидрокси - 5 β - кислотаи ҳолан бо роҳи синтези пайвастаҳои нав тавассути тағйир додани занҷири паҳлӯи молекула бо гурӯҳҳои нави функционалӣ мебошад.

Ҳосилкунии кислотаҳои ҳолан ва метилҳоланҳои мувофиқ дар асоси 3 α , 7 α , 12 α - тригидрокси - 5 β - кислотаи ҳолан

Барои аз сафрои ҷорво ҳосил намудани кислотаи ҳолан нақша тартиб дода шуда, дар асоси он як қатор дигар гомологҳои кислотаҳои ҳолан дар мисоли 3 α - гидрокси - 5 β -, 3 α , 12 α - дигидрокси - 5 β -, 3 α , 7 α - дигидрокси - 5 β -, 3 α , 7 β - дигидрокси - 5 β -, 3 α , 7 α - дигидрокси - 12 α - кето - 5 β -, 3 α , 7 α , 12 α - трикетто - 5 β - эфирҳои метилҳолан синтез карда шуданд.

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

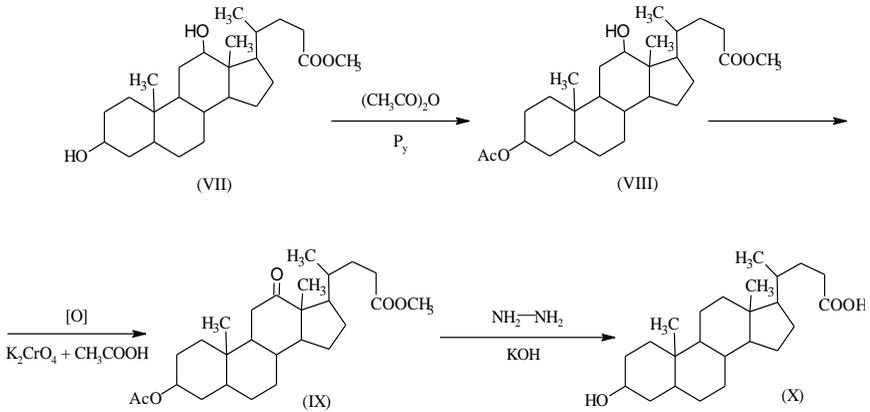
Нақшаи реаксияи 1.



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

Реаксия бо ангидриди сирко нишон дод, ки дар ҳарорати 250 $^{\circ}\text{C}$ дар давоми 20 соат дар муҳити бензол дар иштироки пиридин ҳосилшавии 3 α - ацетокси, 12 - гидрокси, 5 β - метилхолат (VIII) мушоҳида мешавад. Гурӯҳи гидроксили карбон C-12 (IX) оксид карда шуд:

Нақшаи реаксия 2.



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

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

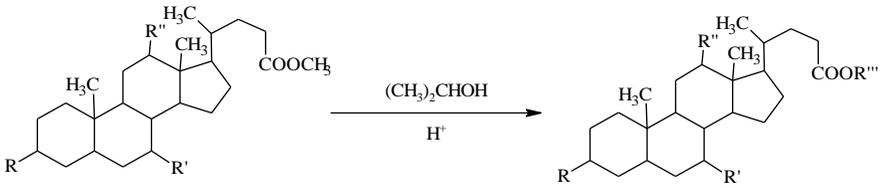
Бо усули хроматографии таҳлил тозагии намунаҳои истихроҷи кислотаҳои сафро санҷида шуда, дигар усулҳои физикию химиявии таҳлил низ истифода шуданд.

Синтез ва таҳқиқи эфири изопропилии кислотаҳои холан

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

Реаксия бо роҳи ҷӯшонидани спирт бо кислотаҳои дар боло зикршуда дар иштироки нишонаҳои кислотаи сульфати концентрониди гузаронида шуд. Рӯйхати пайвастаҳо (XXV - XXXI), ҳосилноқӣ бо ғоиз, ҳарорати ғудозиш ва маълумоти таҳлили элементӣ дар ҷадвали 1 нишон дода шудаанд.

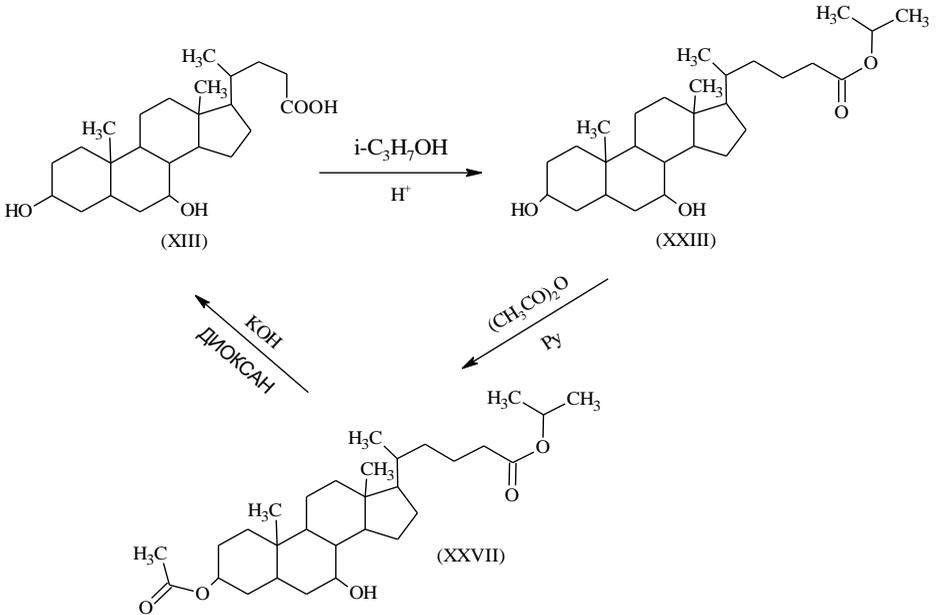
Нақшаи реаксияи 3.



- XXV. $R = OH, R', R'' = H, R''' = i-C_3H_7$
 XXVI. $R = R'' = OH, R' = H, R''' = i-C_3H_7$
 XXVII. $R = R' = OH, R'' = H, R''' = i-C_3H_7$
 XXVIII. $R = R' = OH, R'' = H, R''' = i-C_3H_7$
 XXIX. $R = R' = R'' = OH, R''' = H, R'''' = i-C_3H_7$
 XXX. $R = R' = R'' = O, R''' = H, R'''' = i-C_3H_7$
 XXXI. $R = R' = OH, R'' = H, R''' = i-C_3H_7$

Барои ҳалли ин масъала мо пеш аз ҳама реаксияи атсилониданро дар гурӯҳи гидроксил дар ҳолати C-3, (XXIII) ва баъд гидролизи минбаъдаи пайваста (XXVII) ба пайвастаи (X) -ро омӯхтем.

Нақшаи реаксияи 4.



Баъд аз ин, пайвастаи (X) ба ҳосилаи изопронилаш таъдил дода шуд.

РҶҶҲАТИ ПАЙВАСТАҶОИ (XXV - XXXI) ВА БАЪЗЕ ХОСИЯТҶОИ ФИЗИКӢ-ХИМИЯВӢ

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

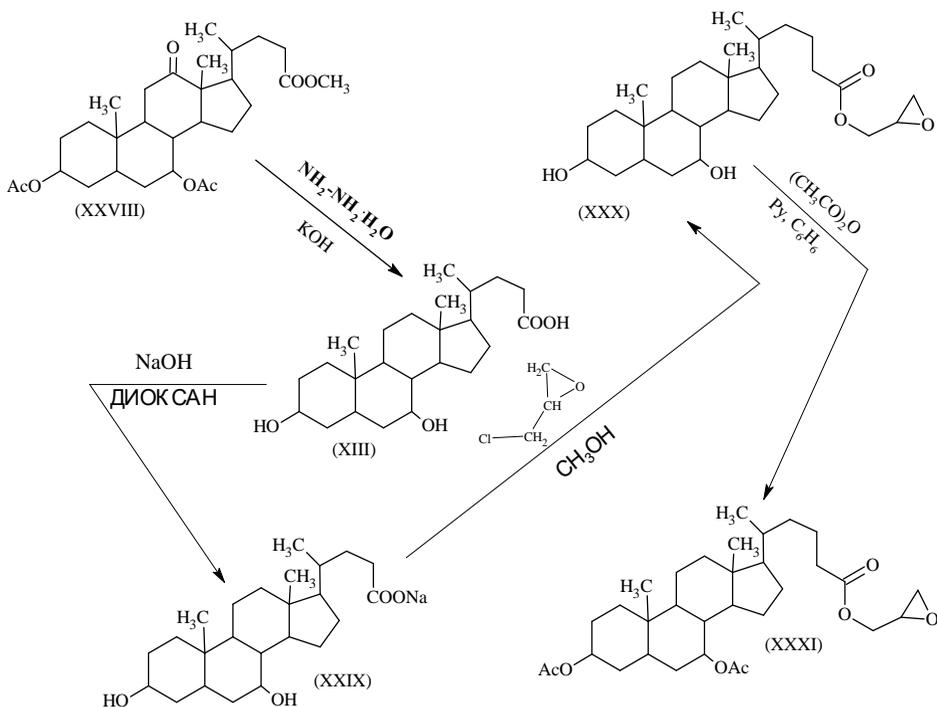
Синтез ва табдилоти 3 α , 7 α - дигидрокси - 5 β -кислоти холан

Номгӯи маводи доруворе, ки дар асоси кислотаҳои холан дар тибби ҳозира истифода мешаванд, сол то сол меафзояд. Механизми таъсири кислотаҳои холан гуногун аст ва дар кадом равандҳои мубодилаи моддаҳо дар организм иштирок кардани онҳо дақиқ муайян карда нашудааст.

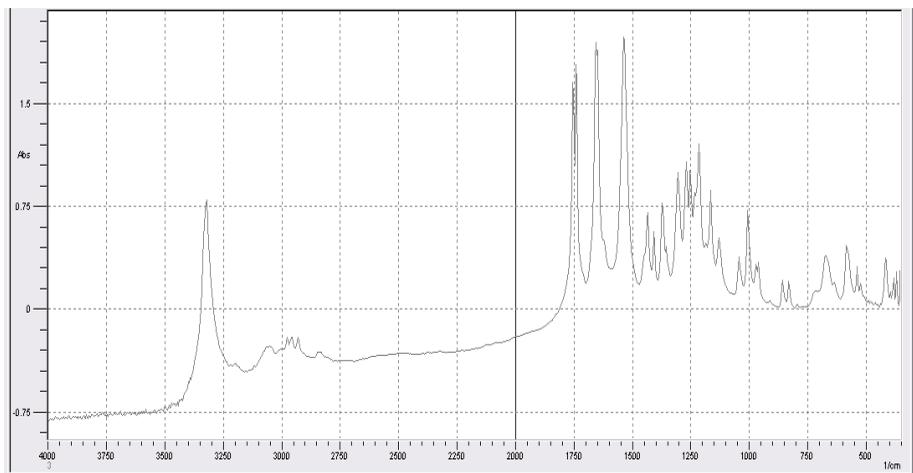
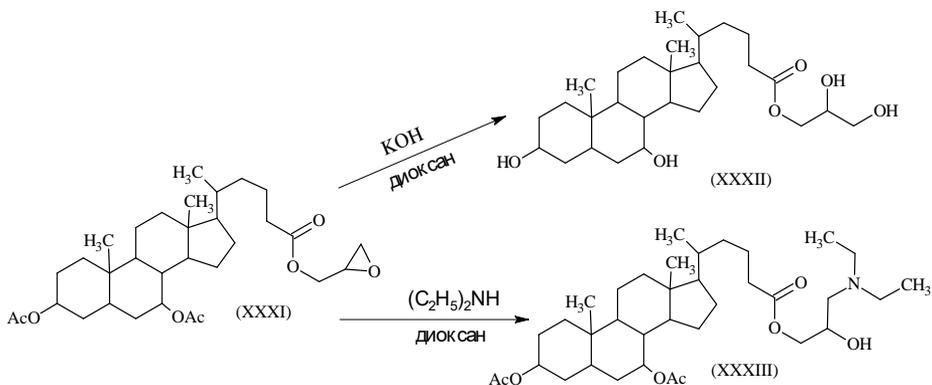
Ацетилонидани пайвасти (XXX) ҳангоми истифодаи миқдори дукаратаи ангидриди ацетат дар бензол дар ҳарорати хона давоми 24 соат ба амал меояд. Пиридин ҳамчун катализатор истифода шуд.

Ин ба мо имконият дод, ки реаксияи гидролизи маҳсул (XXXI) бо маҳлули 30-% гидрокси калий дар муҳити 1,4-диоксан дар ҳарорати ҷӯшиши ҳалқунанда гузаронем. Дар ин ҳолат, се гурӯҳи функционалӣ дар як вақт гидролиз мешаванд. Пайвасти охирин (XXXII) дар шакли кристаллии сафед ҷудо карда шуд, ки сохти он ба таври эътимодбахш муқаррар карда шуд (нақшаи реаксияи 5).

Нақшаи реаксияи 5.



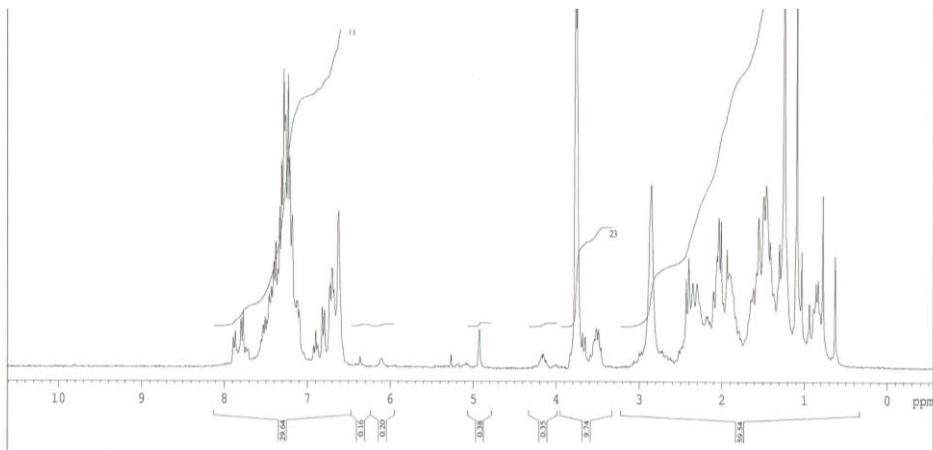
Давоми нақшаи реаксияи 5.



Расми 1. СИ эфери глицидии 3 α ,7 α – дигидроқӣ

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

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

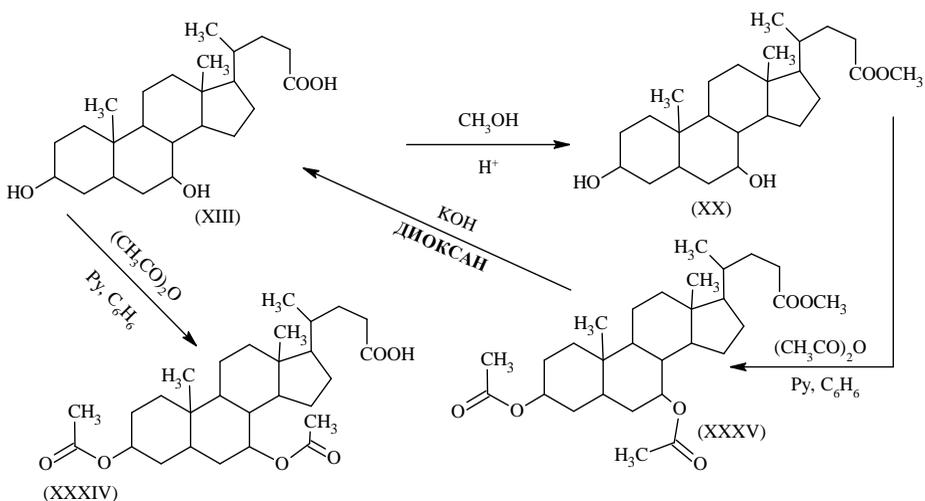


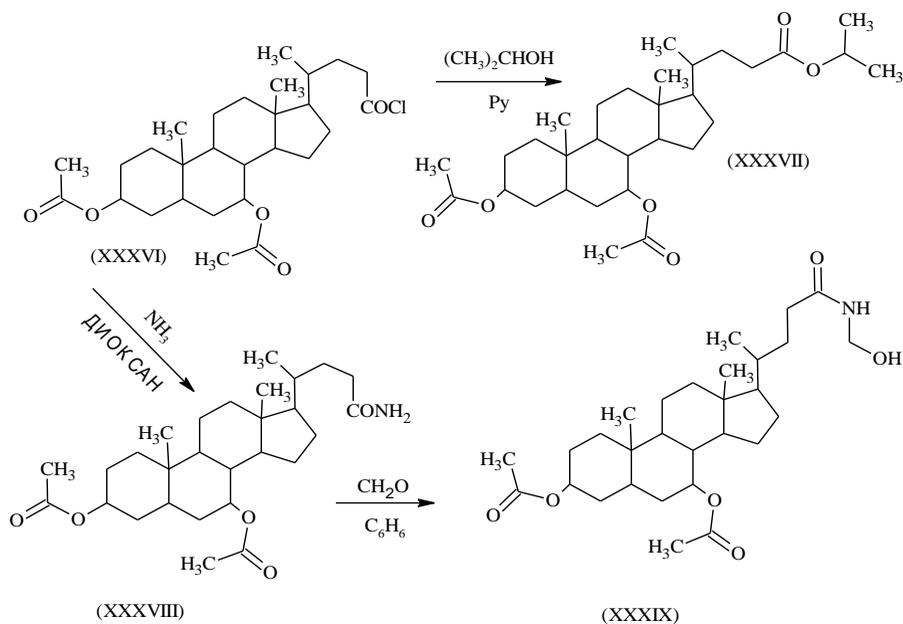
Расми 2. ПМР эфери глицидии 3 α ,7 α – дигидрокси

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

Реаксияи охири бo ангидриди атсетат нишон дод, ки дар ҳарорати хона, дар давоми 23-24 соат дар муҳити пиридин, эфери метилии 3 α , 7 α - диатсетокси - 5 β - кислотаи холан - (XXXV) ва 3 α , 7 α - диатсетокси - 5 β - кислотаи холан - (XXXIV) миқдоран ҳосил мешаванд.

Нақшаи реаксияи 6.





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

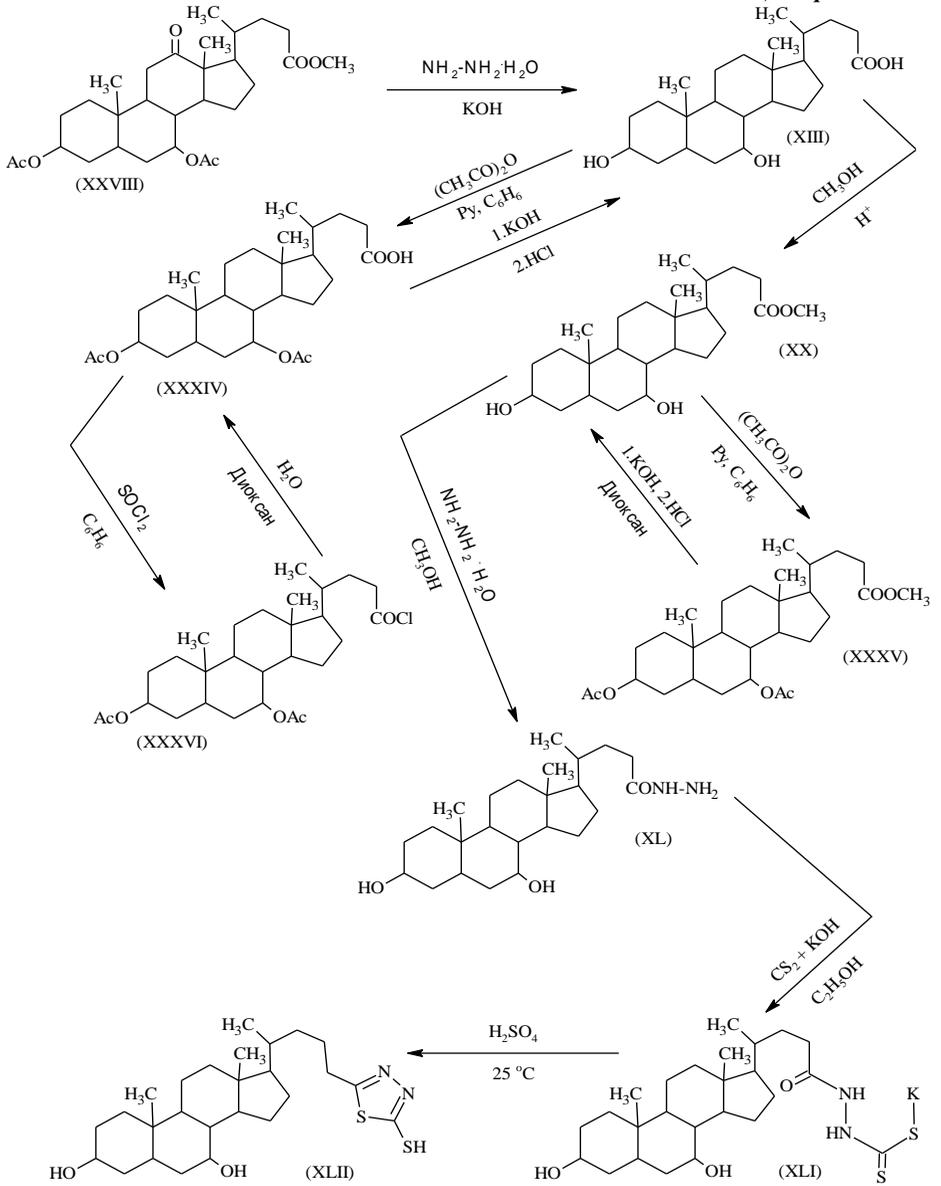
Сохти пайвастаҳои ба даст овардашуда бо таҳлилии спектри ва элементарӣ, инчунин бо усули химиявии синтези мутақобил тасдиқ карда шуд. Аз ҷумла, хатҳои хоси фурубурди гурӯҳи C = O дар 1670 - 1725 см⁻¹ дар пайвастаҳои (XXXVIII) ва (XXXIX), гурӯҳҳои OH - дар 3160 - 3430 см⁻¹ дар пайвастаҳои (XIII) ва (XX)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

Табилооти 3 α , 7 α - дигидрокси - 5 β - кислотаи ҳолан

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

Таваҷҷуҳ ба ин синфи пайвастаҳо пеш аз ҳама ба имконияти истифодаи онҳо ҳамчун амфифилҳои катионӣ, гипохолестеролемикӣ, гиполипидемӣ, литолитикӣ, зидди илтиҳобӣ, зиддивирусӣ, инчунин агентҳои гепатротекторӣ вобаста аст.

Нақшии реаксияи 7.



Тафсири спектрҳои ИС ва маълумоти таҳлили элементии ҳосилаҳои атсилӣ (XXXIV - XXXV) нишон медиҳад, ки хангоми реаксияи атсилонидан маҳсулоти дигар ба вуҷуд намеояд.

Чустуҷӯи шароити оптималии реаксияи гидразидонидан нишон дод, ки эфири ибтидоии дар боло баррасишуда дар муҳити спирти метил дар ҳарорати ҷӯшиши халқунанда бо истифода аз гидразингидрат ҳамчун агенти гидразидқунанда (XL) гидразидатсия мешавад.

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

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

Сохти пайвастаҳои синтезшуда (XIII, XX, XXVIII, XXXIV, XXXV, XXXVI, XL, XLI, XLII) тавассути спектри ИС, спектроскопияи РМП, таҳлили элементӣ ва дар баъзе мавридҳо усулҳои химиявии синтези мутақобил истифода шуданд.

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

Намакҳои натрийгии кислотаҳои холан тавассути реаксия бо гидроксиди натрий дар 1,4-диоксан дар ҳарорати хона бо баромади назаррас синтез карда шуданд. Таносуби реактивҳо 1:1 ташкил дод.

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

Таҷрибаҳо вобаста ба муайян намудани шароити нисбатан оптималии синтези мақрур нишон доданд, ки реаксияро дар ҳарорати $65-70 \text{ }^\circ\text{C}$ гузарондан лозим аст.

Таҳқиқи биологии баъзе аз моддаҳои синтезшуда

Бемориҳои, ки бо мубодилаи холестерин ва кислотаҳои он алоқаманданд, яке аз мушкилоти гастроэнтерологияи муосир мебошанд. Имрӯз шумораи беморони гирифтори патологияи гепатобилиарӣ дар ҷаҳон меафзояд ва то ин дам ба 2 миллиард нафар расидааст. Маводи доруғии дар асоси кислотаи урсодезоксиҳоли ҳосилшуда, дар табобати патологияи гепатобилиарӣ потенциали клиникӣ бисёрҷониба дошта, яке аз гурӯҳи маводи доруғии дар оянда зиёд истифодашаванда ба ҳисоб мераванд.

Муайян кардани ҳосиятҳои зиддимикробӣ ва захрнокӣ

Таҳқиқот бо усули ҳалқунии силсилаӣ дар шӯрбои ғушт-пептонӣ (ШГП) гузаронида шуд. Барои ин, маҳлули асосии 5 мг пайвастагӣ дар 100 мл оби муқаттарӣ таъйиқшуда омода карда шуд.

Заҳролудшавии шадид дар мушҳои сафед (18-20 г) омӯхта шуд, ки аз онҳо 6 гурӯҳ аз 10 сар иборат буд. Ба ҳайвонҳои гурӯҳи якум пайвастаро як маротиба бо тарзи перитоналӣ бо миқдори 250 мг/кг дар ҳаҷми 0,2 мл маҳлули обӣ, дуюм - 500 мг/кг, сеюм - 750 мг/кг, чорум - 1000 мг/кг, панҷум — 1250 мг/кг ворид карда шуд. Гурӯҳи шашум назоратӣ буд, ба ҳайвонҳо ва паррандагони ин гурӯҳ ҳамон ҳаҷм маҳлули сахароза ворид карда шуд. Меъёрҳои арзёбии захрнокӣ шумораи мушҳо ва ҷӯҷаҳои мурда, инчунин тасвири клиникӣ таъсири захрнокӣ ба ҳисоб рафтанд.

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

Ҳамин тариқ, бо кам шудани суръати оксидшавӣ, миқдори кислотаҳои равғани озоид ва концентратсияи онҳо дар чигар зиёд мешавад, ки боиси ҷудошавии миқдори зиёди триглицеридҳо дар гепатоситҳо мегардад, ки дар натиҷа миқдори зиёди липопротеинҳои зичии паст чамъ мешаванд. Дар ин ҳолат, триглицеридҳои ҷудошуда асосан аз кислотаҳои равғани сер ба вучуд меоянд.

Чадвали 2.

Суръати инкишофи холелитиаз ва табиати сангҳои талха дар хомякҳои солим (бе ягон таъсири сунъӣ) ва таҷрибавӣ дар тӯли 6 моҳ парҳези холелитогенӣ-гиперлипидемӣ (ХГЛД)

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

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

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

Х У Л О С А Х О

Натиҷаҳои асосии илмӣ диссертатсия:

1. Бори аввал реаксияҳое, ки дар гурӯҳҳои карбоксил, гидроксил, кетонӣ ва аминии кислотаҳои $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси- 5β - ва $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси- 5β ҳолан ба амал меоянд, омӯхта шуданд. Ин таҳқиқот имкон дод, то дар занҷири паҳлӯии қисми стероидии молекула бо мақсади ба даст овардани пайваستاгиҳои нави биологӣ фаъоли дорои маҷмӯи ҳосиятҳои амалан пураарзиш тағироти гуногун ба амал орем [1-М, 2-М, 3-М].
2. Аввалин маротиба реаксияҳои пайдарпайи ҳосил кардани кислотаҳои ҳолан ва эфирҳои метилии онҳо аз кислотаи $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -тригидрокси- 5β -ҳолан бо мақсади тайёр кардани намунаи стандартӣ барои таҳқиқоти хроматографияи газӣ барои муайян кардани таркиби кислотаҳо дар объектҳои биологӣ ва ба амал овардани табдилоти гуногун омӯхта шуданд [4-М, 5-М].
3. Шароити оптималӣ, ҳосиятҳои физикӣ-химиявӣ ва биологӣ ҳосилаҳои нави $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси- 5β - ва $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси- 5β омӯхта шуданд, ки ин метавонад дар пешрафти химияи органикӣ саҳм гузорад [6-М, 7-М].
4. Бори аввал омӯзиши мунтазам ва синтези эфирҳои изопропилии кислотаҳои ҳолан таҳия карда шудаанд, ки ин имкон медиҳад, то онҳо ҳамчун маҳсулоти мобайнӣ барои синтези агентҳои зиддимикробӣ, литолитӣ ва гепатопротекторӣ истифода шаванд [8-М, 9-М].
5. Муайян карда шуд, ки рафти реаксия аз таносуби моддаҳои боҳамтаъсиркунанда, ҳарорат, сохти $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -тригидрокси- 5β -ҳоланӣ ва интиҳоби ҳалкунандаҳои органикӣ вобастагӣ дорад [10-М].
6. Таркиб ва тозагии пайваستاҳои ҳосилкардашуда бо усулҳои таҳлили элементӣ, спектрҳои ИС, РМЯ, ХМҚ ва ХГМ, инчунин тавассути таҳлили спектрҳои дучонибаи РМЯ ^1H ва ^{13}C , тасдиқ карда шуданд [11-М, 12-М].

Тавсияҳо онд ба истифодаи амалии натиҷаҳои таҳқиқот

1. Эфирҳои нави кислотаҳои ҳолан метавонанд ҳамчун реагентҳои ибтидоӣ барои синтези гепатопротекторҳои гуногун, амфифилҳои катионӣ ва инчунин ҳамчун намунаҳои стандартӣ барои муайян кардани миқдори кислотаҳои ҳолан дар объектҳои биологӣ тавассути хроматографияи газӣ истифода шаванд. Дар асоси таҳлили фаъолияти биологӣ маълум шуд, ки гидразидаи $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -тригидрокси- 5β кислотаи ҳолан захрнокӣ паст ва фаъолияти баръало зиддимикробӣ нишон медиҳад.
2. Ҳамчун реагентӣ флотатсия барои маъданҳои флюорит имконияти истифодаи пайваستاи синтезшуда дар раванди ғанисозии маъданҳо тавсия дода мешавад.
3. Натиҷаи таҳлили хроматографияи газии таркиби он кислотаҳои ҳоланро дар сафро ва зардоби хуни шахсони солим ва беморон дар ташҳис, инчунин барои табobati самарабахши бемориҳои гуногуни чигар ва системаи сафро тавсия додан мумкин аст.

**ИНТИШОРОТ АЗ РҶӢИ МАВЗУИ ДИССЕРТАТСИЯ:
Рӯйхати мақолаҳои, ки дар маҷаллаҳои илмӣ ба тавсияи Комиссияи Олии
Аттестатсионии назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон нашр шудаанд:**

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

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

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

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

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

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

Мақолаҳо дар маводи конференсияҳо:

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

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

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

[10-М]. **Рахимова, Х.С.**Фаъолияти биологии баъзе ҳосилаҳои қатори кислотаи холан / **Х.С. Рахимова**, Ф.М. Бобизода, С.И. Раҷабзода // Сборник материалов Международной научно-практической конференции «Новые достижения в области естественных наук и информационных технологий», посвященной «Двадцатилетию изучения и развития естественных, точных и математических наук на 2020-2040 гг.» С. 106-108.

Патентҳо

[11-М]. **Рахимова, Х.С.** Қодиров А.Х., Пиров Ф.З. Тарзи муайян намудани холестерин дар пешоб/ Нахустпатент №ТJ 1032/ 2019

[12-М]. **Рахимова, Х.С.** Қодиров А.Х., Пиров Ф.З., Султонмамадова М.П. Ҳосилаи гидразиди 3α , -7α , -12α -тригидрокси- 5β -кислотаи холан дорои ҳосияти зиддимикробӣ/ Патент №ТJ 968/ 2019

На правах рукописи

УДК:54.057
ББК:35.514
Р-27

РАХИМОВА Хонигул Субхонкуловна

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И
БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НЕКОТОРЫХ ЭФИРОВ
3 α -7 α -ДИАЦЕТОКСИ-5 β -ХОЛАНОВОЙ КИСЛОТЫ**

Специальность 02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Душанбе - 2023 г.

Диссертация выполнена в научно-исследовательской лаборатории «Химии глицерина» им. д.х.н., профессора, члена Академии наук РТ Кимсанова Б.Х., при Научно-исследовательском Институте Таджикского национального университета

Научные руководители: **Раджабзода Сироджиддин Икром** - доктор химических наук, и.о.профессор, доцент, директор Научно-исследовательского института Таджикского национального университета, доктор химических наук, профессор **Кодиров Абдурахмон Хафизович**

Официальные оппоненты: **1. Пулатов Элмурод Холикулович** - доктор химических наук, главный ведущий сотрудник лаборатории органического синтеза Институт химии имени В. И. Никитина

2. Турдалиев Муроджон Зокирович - кандидат химических наук, доцент кафедры биохимии Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибн Сино

Ведущая организация: Таджикский государственный педагогический университет им. С. Айни кафедры органической и биологической химии

Защита диссертации состоится «**15**» **февраля 2024 г.** в **10:00** часов на заседании диссертационного совета, главный корпус, зал методического совета 6D.КОА-010 при Таджикском национальном университете по адресу 734025, г. Душанбе, пр. Рудаки,17. E-mail: **ikromovich80@mail.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 « _____ » _____ 2024 г.

И.о. учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор технических наук, доцент



Самихов Ш.Р.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность изучения темы исследования. В последние годы, холановые кислоты привлекают широкий интерес ученых из разных областей химии, включая медицинскую химию, супрамолекулярную химию, фармацевтическую химию и биохимию.

Стероиды, которые являются ключевыми соединениями в организмах растений и животных, играют важную роль в их жизнедеятельности. Недавние исследования привели к обнаружению значительного количества стероидных соединений как из природных, так и синтетических источников, что содействует более глубокому пониманию биохимических процессов.

Имеется потенциал для использования этих природных соединений с последующими достижениями в химии стероидных соединений. Особенно функционально модифицированные стероиды, такие как холановые кислоты, могут обладать высокой специфической биологической активностью.

Среди физиологически активных стероидов, важное место занимают разнообразные производные холановых кислот. Эти производные были выявлены как потенциальные препараты с гипохолестеринемическими, гепатопротективными, литолитическими, противовоспалительными, противовирусными, антимикробными, поликатионными амфифилами, и другими ценными свойствами.

Однако многие производные холановых кислот до сих пор остаются недостаточно исследованными, включая сложные эфиры холановых кислот. В связи с этим, разработка и применение эффективных методов синтеза ацилпроизводных, сложных эфиров с аминными группами, амидов, синтез N-(5-алкил-1,3,4-тиадиазолзамещенных амидов холановых кислот, и изменение их структуры для создания новых биологически активных соединений считается приоритетной задачей как в области расширения органических веществ, так и в фармацевтической химии.

Состав холановых кислот в желчи и сыворотке крови при различных патологиях печени может отражать степень нарушения их синтеза в печени, а эти данные могут быть полезны для диагностики и лечения.

Степень изученности темы исследования. Синтез сложных эфиров, содержащих аминные группы и амиды, а также синтез N-(5-алкил-1,3,4-тиадиазолзамещенных амидов холановых кислот с последующим изменением их структуры для создания новых биологически активных соединений являются ключевыми направлениями исследований. Эти направления несомненно считаются приоритетными как в области расширения арсенала органических соединений, так и в контексте фармацевтической химии.

Анализ содержания холановых кислот в желчи и сыворотке крови при различных патологиях печени имеет решающее значение для определения степени нарушения синтеза этих кислот печенью. Полученные данные о количественном составе могут обеспечить более точную диагностику и эффективное лечение.

Связь исследования с программами (проектами) или научными темами. Диссертационная работа выполнена в лаборатории "Химия глицерина" под руководством профессора и члена-корреспондента АНРТ Кимсанова Б.Х. в соответствии с бюджетными проектами Республики Таджикистан по теме "Гамма-аминокислоты на основе эпихлоргидрина и α -монохлоргидрина глицерина: синтез, свойства и применение" (регистрационный номер проекта №0119ТJ01002).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования является разработка оптимальных методов синтеза сложных эфиров, содержащих аминные группы, амиды и ацилпроизводные, обладающих широким спектром биологической активности и низкой токсичностью. Дополнительными задачами являются установление структуры синтезированных продуктов, анализ холановых кислот в биологических жидкостях методом ГЖХ и выявление потенциальных областей применения этих продуктов.

Задачи исследования:

- Проведение модификационного синтеза на основе 3 α , 7 α -дигидрокси-5 β -холановой кислоты.
- Синтеза хлорангидриде 3 α , 7 α -диацетокси-5 β -холановой кислоты.
- Синтеза сложных эфиров 3 α , 7 α -диацетокси-5 β -холановой кислоты, содержащих аминные группы.
- Оптимизация условий синтеза N-(5-алкил-1,3,4-тиадиазолзамещенных) амидов в зависимости от характеристик реагентов.
- Моделирование связи между структурой синтезированных новых эфиров и их физико-химическими и биологическими свойствами для предсказания областей практического применения и потенциальных лекарственных применений.

Объектом исследования является 3 α , 7 α -дигидрокси-5 β -холановая кислота.

Предмет исследования: Исследование физико-химических и биологических свойств различных сложных эфиров, полученных из 3 α -,7 α -диацетокси-5 β -холановой кислоты, с целью поиска биологически активных соединений.

Научная инновация исследования:

1. Получено сложных эфиров на основе хлорангидрида 3 α , 7 α диацетокси-5 β -холановой кислоты;
2. Изучена различных сложных эфиров 3 α , 7 α диацетокси-5 β -холановой кислоты, выявлено, что использование более высоких спиртов снижает выход сложных эфиров;
3. Разработана и реализована система для синтеза новых производных 3 α , 7 α диацетокси-5 β -холановой кислоты;
4. Исследованы реакции взаимодействия хлорангидрида 3 α , 7 α диацетокси-5 β -холановой кислоты с различными нуклеофильными агентами, такими как спирты, фенолы, меркаптаны и амины, и выявлено, что атом хлора в хлороксиметильной группе обладает высокой реакционной активностью;
5. Исследованы реакции соединения алкиламинотиадиазолов с хлорангидридом 3 α , 7 α диацетокси-5 β -холановой кислоты и обнаружено, что при окислении конечных продуктов используется только ациклический атом серы.

Теоретическое и научно-практическое значение исследования:

- Получение точных результатов и экспертных оценок на основе проведенных исследований.
- Сравнение полученных результатов с данными, представленными в научной литературе, с оценкой их соответствия.
- Вклад в установление теоретических законов и основных выводов диссертационной работы в области органической химии.

- Научное обоснование синтезированных веществ с использованием современных физико-химических методов и определение оптимальных условий реакции в зависимости от физико-химических факторов.

Научно-практическое значение данного исследования проявляется в следующем: - синтезированный гидразид *3a*, *7a*, *12a* тригидрокси-5 β -холановой кислоты демонстрирует низкую токсичность и значительную антимикробную активность против различных штаммов стафилококка, нокардии, коринбактерий и пастарелл;

- моноглицериновый эфир *3a*, *7b*, дигидрокси-5 β -холановой кислоты проявляет гипополипидемические, гипохолестеринемические, гепатопротективные и литолитические свойства при экспериментальной холелитиазе;

- исследовалась возможность использования синтезированного соединения в процессе обогащения руд, на примере *3a*, *7a*, *12a* тригидрокси-5 β -холановой кислоты как флотореагента для флюоритовых руд;

- результаты газохроматографической оценки содержания холановых кислот в желчи и сыворотке крови здоровых лиц и пациентов могут быть применены в диагностике и эффективном лечении различных заболеваний печени и желчевыводящей системы.

Основные положения диссертации выносимые на защиту:

- результаты систематических исследований, касающихся превращений на основе различных функциональных групп (COOH, OH, COOR) в боковой цепи молекулы *3a*, *7b*, дигидрокси-5 β -холановых кислот, включая синтез холановых кислот, метиловых, изопропиловых, моноглицидных, глицериновых эфиров и ацетиловых производных.

- полученные данные о безопасности гидразида *3a*, *7a*, *12a* тригидрокси-5 β -холановой кислоты, моноглицеринового эфира *3a*, *7b*, дигидрокси-5 β -холановой кислоты, их антимикробной, литолитической, гипохолестеринемической, желчегонной и гепатопротективной активности.

- результаты исследования безопасности тозилоксиэфиров, пропан-1,2-диоловых эфиров холановых кислот и их противомикробной, холелитической, гипохолестеринемической, литолитической и гепатопротективной активности.

- идентификация и исследование физико-химических свойств новых производных *3a*, *7a* дигидрокси-, *3a*, *7b*, дигидрокси-5 β -холановых кислот с применением современных методов исследования, включая инфракрасную и протонно-магнитную резонансную спектроскопию, газожидкостную хроматографию, анализ на соответствие стандартам (АТХ), биохимический анализ, элементный анализ и синтез встречающихся химических соединений.

- результаты газохроматографического анализа холановых кислот в сыворотке крови у здоровых индивидов, пациентов с различными патологиями печени, а также у больных, страдающих мочекаменной болезнью и калькулезным холециститом, сопровождающимся уролитиазом, представляют собой результаты с высокой степенью надежности.

Степень достоверности результатов: полученные данные подвергались обширной обработке с использованием современных методов физико-химического анализа и статистической обработки. Для определения качественного и количественного состава реакционной массы применялись следующие методы анализа: газо-жидкостная хроматография (с использованием оборудования «Кристалл 2000»), масс-спектрометрия (при использовании оборудования «Хроматэк-Кристалл 5000М» с базой данных NIST 2012), ЯМР-спектрометрия (с использованием оборудования «Bru AM-500» с частотой 500 и 125 мг).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

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

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

Согласно пункту 2. Изучение реакционной способности и механизмов реакций органических соединений. Теоретическое описание зависимостей между структурой, свойством и реакционной способностью органических соединений. - главы 1.2. и 2.3;

Согласно пункту 3. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования.- глава 2.3.;

Согласно пункту 6. Промышленная органическая химия и научные основы технологии органического синтеза.- главы. 1.2 и 2.3.

Личный вклад соискателя научной степени в исследовании

В процессе работы над научной степенью соискатель внес свой вклад, фокусируясь на поиске, анализе и суммировании научных данных, связанных с синтезом новых производных 3 α , 7 α -дигидрокси-, 3 α , 7 β -дигидрокси-5 β -холановых кислот. Под его руководством были проведены химические, биохимические и газохроматографические эксперименты, включая очистку исходных и конечных соединений. С использованием физико-химических и биохимических методов анализа было установлено строение полученных веществ. После этого полученные результаты были обработаны и интерпретированы, исследование было представлено на конференциях и симпозиумах, а также подготовлена публикация.

Ратификация и реализация результатов диссертации: Основные результаты диссертации были обсуждены на республиканских и международных конференциях: «Материалы конференции посвященной 80-летию Юсупова Тилло Юсуповича; 28-29 июня, Душанбе-2018; Материалы IV Международной конференции, посвященной памяти докторов химических наук, профессоров Хамида Мухсиновича Якубова и Зухуриддина Нуриддиновича Юсуфова. «Вопросы физической и коллоидной химии» Душанбе- 2019; Сборник материалов Международной научно-практической конференции «Новые достижения в области естественных наук и информационных технологий», посвященной «Двацатилетию изучения и развития естественных, точных и математических наук на 2020-2040 г.»

Публикации по теме диссертации. По теме диссертационной работы получены 2 патента и опубликованы 10 статей, в том числе 3 статьи опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК при Президенте Республики Таджикистан, 3 статьи в зарубежных журналах и 4 материала международных и республиканских научно-практических конференций.

Структура и объем диссертации. Текст диссертационной работы представлен в объеме 151 страниц компьютерной печати, включая основной текст на 124 страницах. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения и приложения, содержит 49 схем реакций, 10 рисунков, 10 таблиц и 166 источников использованной литературы.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЕ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

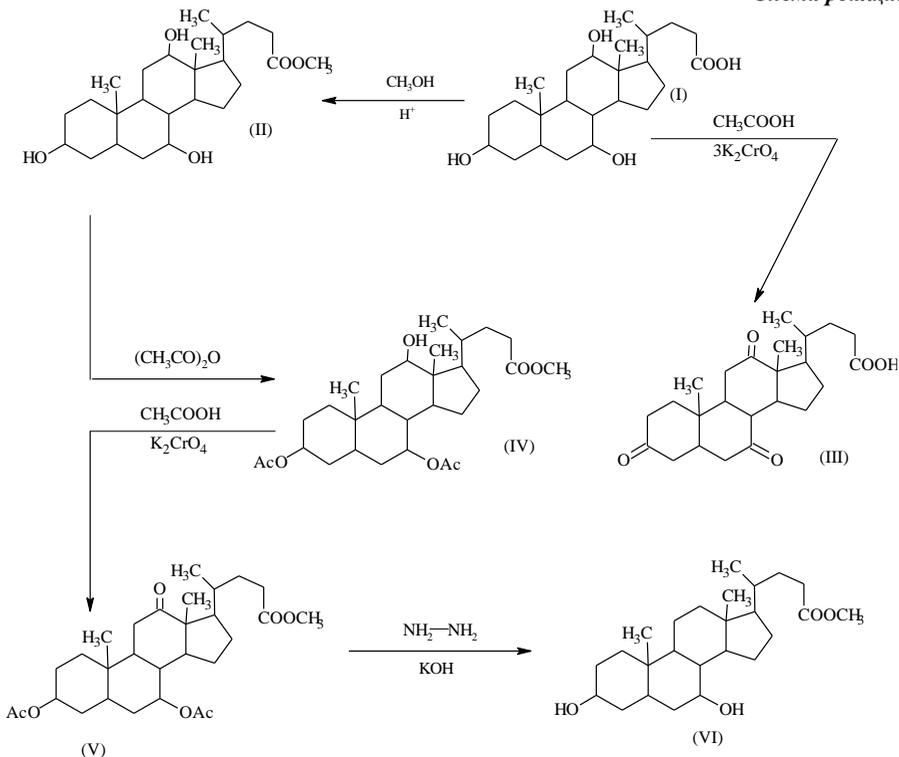
Химические преобразования холановых кислот ориентированы на применение известных органических реакций, позволяющих изменять функциональные группы в боковой цепи этих молекул.

Цель данного исследования заключается в расширении ассортимента биологически активных производных 3 α , 7 α - дигидрокси - 5 β - холановой кислоты путем создания новых соединений с добавлением новых функциональных групп в боковую цепь молекулы.

ПРОЦЕСС СИНТЕЗА ХОЛАНОВЫХ КИСЛОТ И МЕТИЛХОЛАТОВ НА ОСНОВЕ 3 α , 7 α , 12 α – ТРИГИДРОКСИ - 5 β – ХОЛАНОВОЙ КИСЛОТЫ

Разработаны различные технологические схемы для извлечения холевой кислоты из желчи крупного рогатого скота и затем синтезировали ряд других гомологов холановых кислот, таких как 3 α – гидроксид – 5 β –, 3 α , 12 α – дигидрокси – 5 β –, 3 α , 7 α – дигидрокси – 5 β –, 3 α , 7 β – дигидрокси – 5 β –, 3 α , 7 α – дигидрокси – 12 α – кето – 5 β –, 3 α , 7 α , 12 α – трикетон – 5 β – холановых метиловых эфиров. Для получения 3 α , 7 α – дигидрокси – 5 β – холановой кислоты (VI), соединение (V) пришлось восстанавливать с использованием реакции Кижнера – Вольфа.

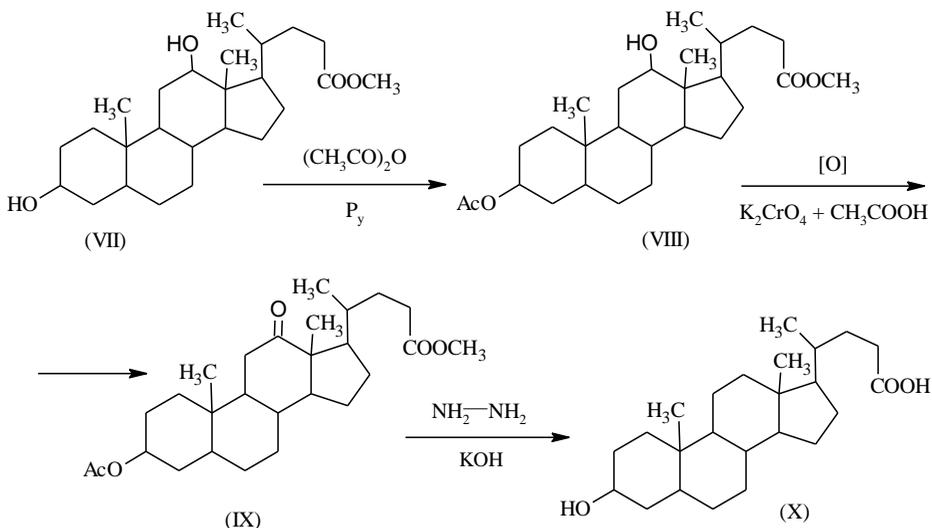
Схема реакции 1.



Известно, что при извлечении холевой кислоты из желчи крупного рогатого скота, кроме холевой кислоты, можно выделить 20% 3 α , 12 α – дигидрокси – 5 β – холановой кислоты.

Эксперимент с использованием уксусного ангидрида показал, что при температуре 250 $^{\circ}$ C в течение 20 часов в среде бензола и в присутствии пиридина происходит образование 3 α – ацетокси, 12 – гидрокси, 5 β – метилхолата (VIII), и последующее окисление гидроксильной группы углерода C-12 (IX):

Схема реакции 2.



Для получения литохолевой кислоты применялся метод восстановления 3 α ацето-12 α -кетометилхолата (IX) с использованием процесса Кижнера-Вольфа. В результате этого процесса мы синтезировали следующие кислоты и эфиры: 3 α , 7 α , 12 α -трикетохолановую кислоту (III), 3 α , 7 α -диацетокси-12 α -гидрокси-метилхолат (IV), 3 α -ацетокси-12 α -кетометилхолат (IX) и 3 α -гидроксихолановую кислоту (X). Эти соединения использовались в качестве эталонов для газохроматографического анализа холановых кислот в желчи и сыворотке крови, а также для последующих модификаций.

Для проверки чистоты полученных стандартов желчных кислот применяли хроматографический метод анализа, а также другие физико-химические методы.

Синтез и исследование изопропиловых эфиров холановых кислот

Главной целью этой части исследования было изучение реакций этерификации, которые происходили в карбоксильной группе 3 α , 7 α -дигидрокси-5 β -холановой кислоты. Синтезировали эфиры и определили структуру полученных продуктов.

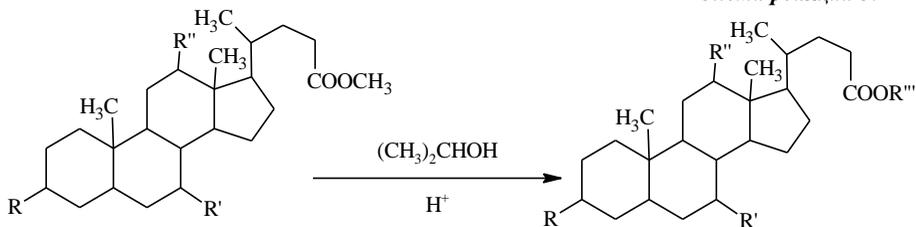
Реакцию проводили при кипячении спирта в присутствии концентрированной серной кислоты. Результаты синтеза изопропиловых эфиров (XXV-XXXI) включая выход, температуру плавления и данные элементного анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1.

СПИСОК СОЕДИНЕНИЙ (XXV - XXXI) И ИХ НЕКОТОРЫЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

№ п/п	Изопропиловых эфиров холановых кислот	Выход, %	Т.пл., °С	%С Найдено, вычислено	%Н Найдено, вычислено	Брутто формула
XXV	3α-гидрокси-5β-	96	129-130	<u>76,90</u> 76,78	<u>10,69</u> 10,83	C ₂₅ H ₄₂ O ₃
XXVI	3α, 12α - дигидр-окси-5β-	96	75-76	<u>73,79</u> 73,95	<u>10,28</u> 10,34	C ₂₅ H ₄₂ O ₄
XXVII	3α, 7α - дигидр-окси-5β-	91	42-43	<u>73,83</u> 73,95	<u>10,40</u> 10,34	C ₂₉ H ₄₂ O ₄
XXVIII	3α, 7 β - дигидр-окси-5β-	92	149-150	<u>73,88</u> 73,95	<u>10,26</u> 10,34	C ₂₅ H ₄₂ O ₄
XXIX	3α, 7α, 12α - тригидрокси -5β-	96	178-179	<u>71,31</u> 71,39	<u>9,46</u> 9,59	C ₂₅ H ₄₂ O ₅
XXX	3α, 7α, 12α –трикетто -5β-	93	156-157	<u>71,08</u> 71,10	<u>9,81</u> 9,94	C ₂₅ H ₄₂ O ₅
XXXI	3α - ацетокси -, 7α- гидроксн -5β-	97	241-242	<u>72,18</u> 72,29	<u>8,51</u> 8,65	C ₂₅ H ₃₆ O ₅

Схема реакции 3.



XXV. $\text{R} = \text{OH}, \text{R}', \text{R}'' = \text{H}, \text{R}'''' = i\text{-C}_3\text{H}_7$

XXVI. $\text{R}=\text{R}'' = \text{OH}, \text{R}'=\text{H}, \text{R}'''' = i\text{-C}_3\text{H}_7$

XXVII. $\text{R}=\text{R}'=\text{OH}, \text{R}''=\text{H}, \text{R}'''' = i\text{-C}_3\text{H}_7$

XXVIII. $\text{R}=\text{R}'=\text{OH}, \text{R}''=\text{H}, \text{R}'''' = i\text{-C}_3\text{H}_7$

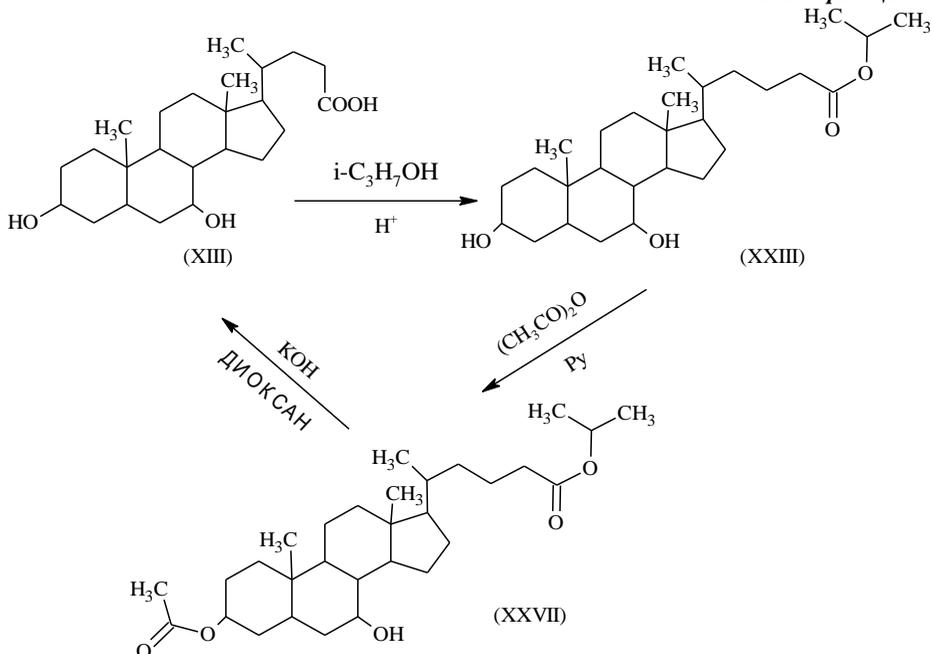
XXIX. $\text{R} = \text{R}'=\text{R}''=\text{OH}, \text{R}''''=\text{H}, \text{R}'''' = i\text{-C}_3\text{H}_7$

XXX. $\text{R}=\text{R}'=\text{R}''=\text{O}, \text{R}''''=\text{H}, \text{R}'''' = i\text{-C}_3\text{H}_7$

XXXI. $\text{R} = \text{R}' = \text{OH}, \text{R}'' = \text{H}, \text{R}'''' = i\text{-C}_3\text{H}_7$

Для решения данной задачи первоначально мы провели исследование реакции ацилирования по гидроксильной группе в положении С-3 (XXIII), а затем подвергли соединению (XXVII) последующей гидролиз до получения соединения (X).

Схема реакции 4.



После чего соединение (X) изопростирировано.

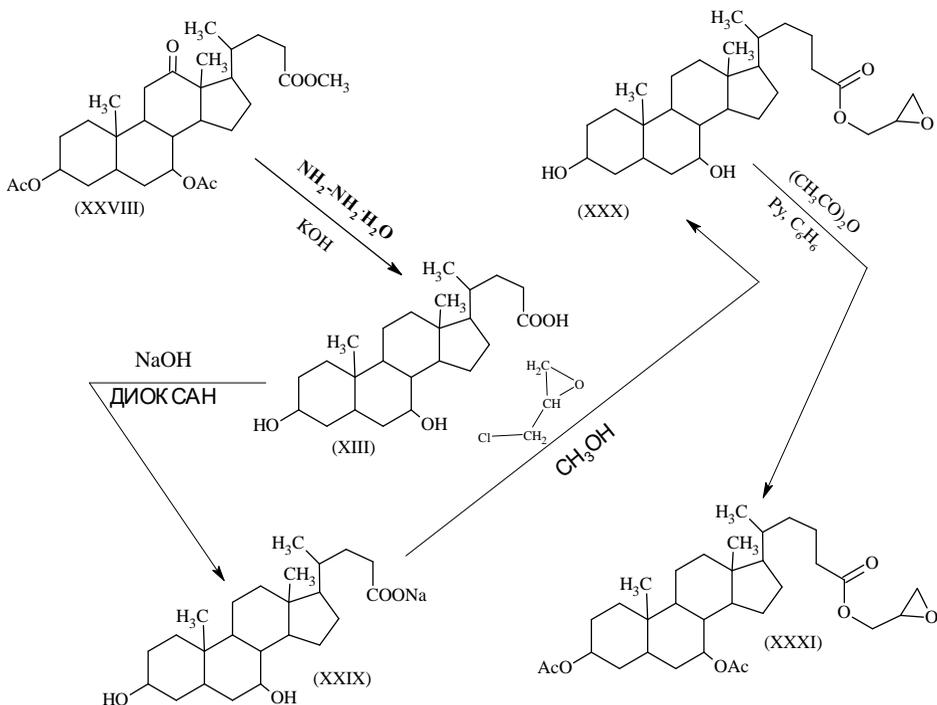
Синтез и превращение 3а, 7а – дигидрокси - 5β – холановой кислоты

В медицинской практике на основе холановых кислот наблюдается постоянное расширение ассортимента лекарственных средств. Механизм воздействия холановых кислот разнообразен, и их окончательное участие в организме в различных метаболических процессах остается под вопросом.

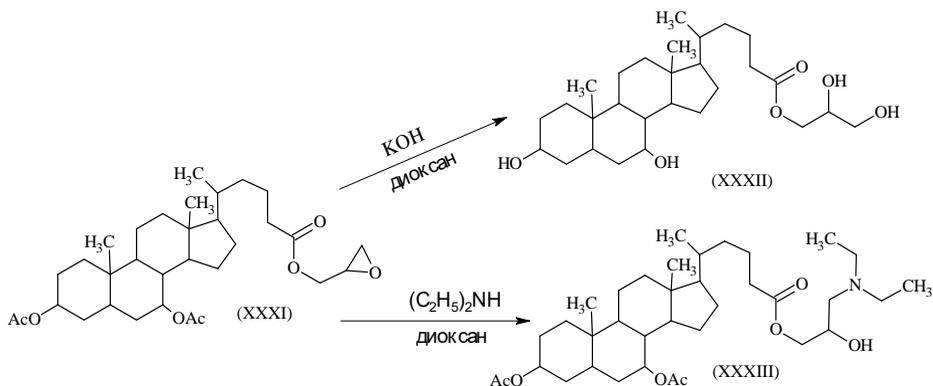
После этого попытались провести ацетилирование продукта (XXX), используя двойное количество уксусного ангидрида в бензольной среде при комнатной температуре в течение 24 часов, с пиридином в качестве катализатора.

Это позволило нам провести гидролиз продукта (XXXI) с использованием 30% раствора едкого калия в 1,4-диоксане при температуре кипения растворителя. Этот процесс одновременно гидролизует три функциональные группы, и финальное соединение (XXXII) было получено в виде белых кристаллов, структура которых была определена с уверенностью (схема реакции 5).

Схема реакции 5.



Предложена схема реакции 5.



В ИК-спектре соединения (XIII) наблюдаются высокоинтенсивные полосы поглощения в диапазоне 3115-3450 cm^{-1} , что свидетельствует о присутствии группы OH в анализируемых молекулах (см. рисунок 1).

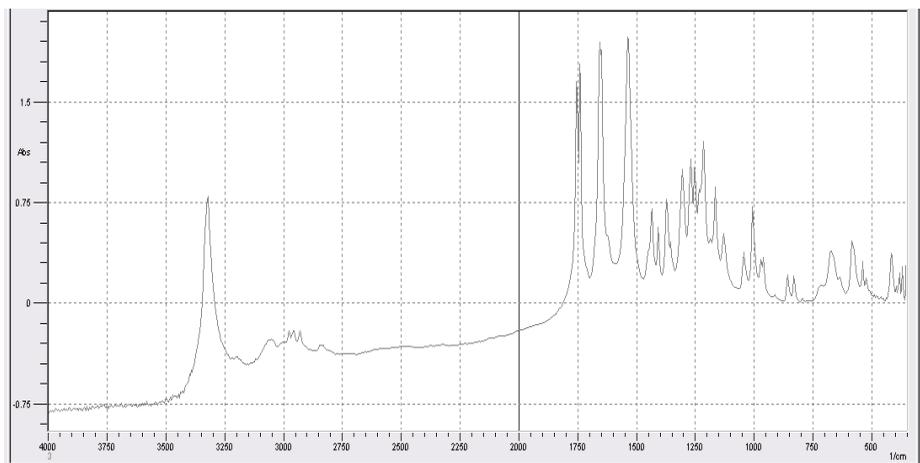


Рисунок 1. ИК эфира 3 α , 7 α – дигидрокси

Анализ спектра протонно магнитного резонанса (ПМР) глицидного эфира 3 α , 7 α -дигидрокси-5 β -холановой кислоты (XXX) дает возможность подтвердить его структуру. В ПМР-спектре данного соединения (XXX) выявляется сигнал дублета метиловой группы в диапазоне 0,80-0,85 м.д. Синглеты заместителей на углеродах C-18 и C-19 обнаруживаются в области 1,05 м.д. в молекуле стероида. Характерные сигналы метиленовых групп (CH₂), присутствующих в структуре стероида, проявляются как мультиплет в диапазоне 1,12-1,30. Эпоксидный фрагмент выявляется в диапазоне 1,50-2,12 м.д. Гид-

роксильные группы в позициях С-3 и С-7 стероидной части создают широкий сигнал в диапазоне 2,12-2,50 м.д. Синглет в диапазоне 2,75 м.д. подтверждает присутствие алифатических заместителей.

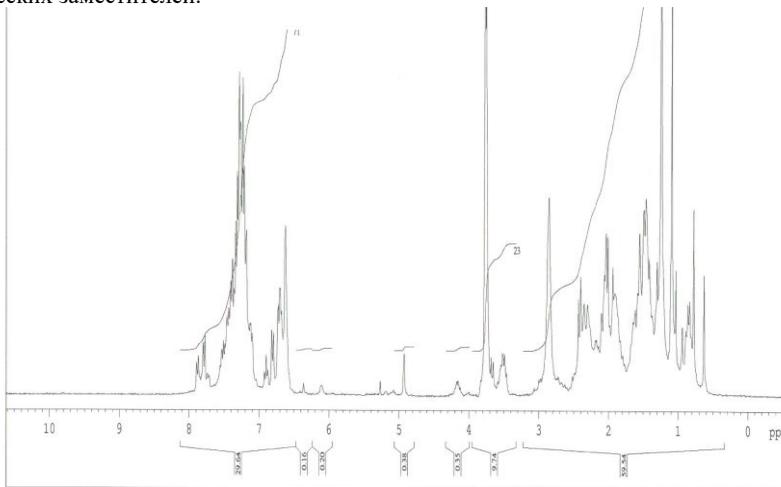


Рисунок 1. ПМР эфира 3а, 7а – дигидрокси

Анализ ИК- и ПМР – спектров синтезированных продуктов (XIII и XXX) показывает о подтверждении их строения.

В процессе исследования и установления оптимальных условий для синтеза различных химических соединений, таких как 3а, 7а – дигидрокси - 5β – холановая кислота (XIII), глицидный эфир 3а, 7а – дигидрокси – (XXX), глицидный эфир 3а, 7а – диацетокси – (XXXI), натриевой соли 3а, 7а – дигидрокси – (XXIX), пропан-1,2-диолового эфира - (XXXII) и диэтилксиаминопропилового эфира 3а, 7а – диацетокси – 5β – холановых кислот (XXXIII).

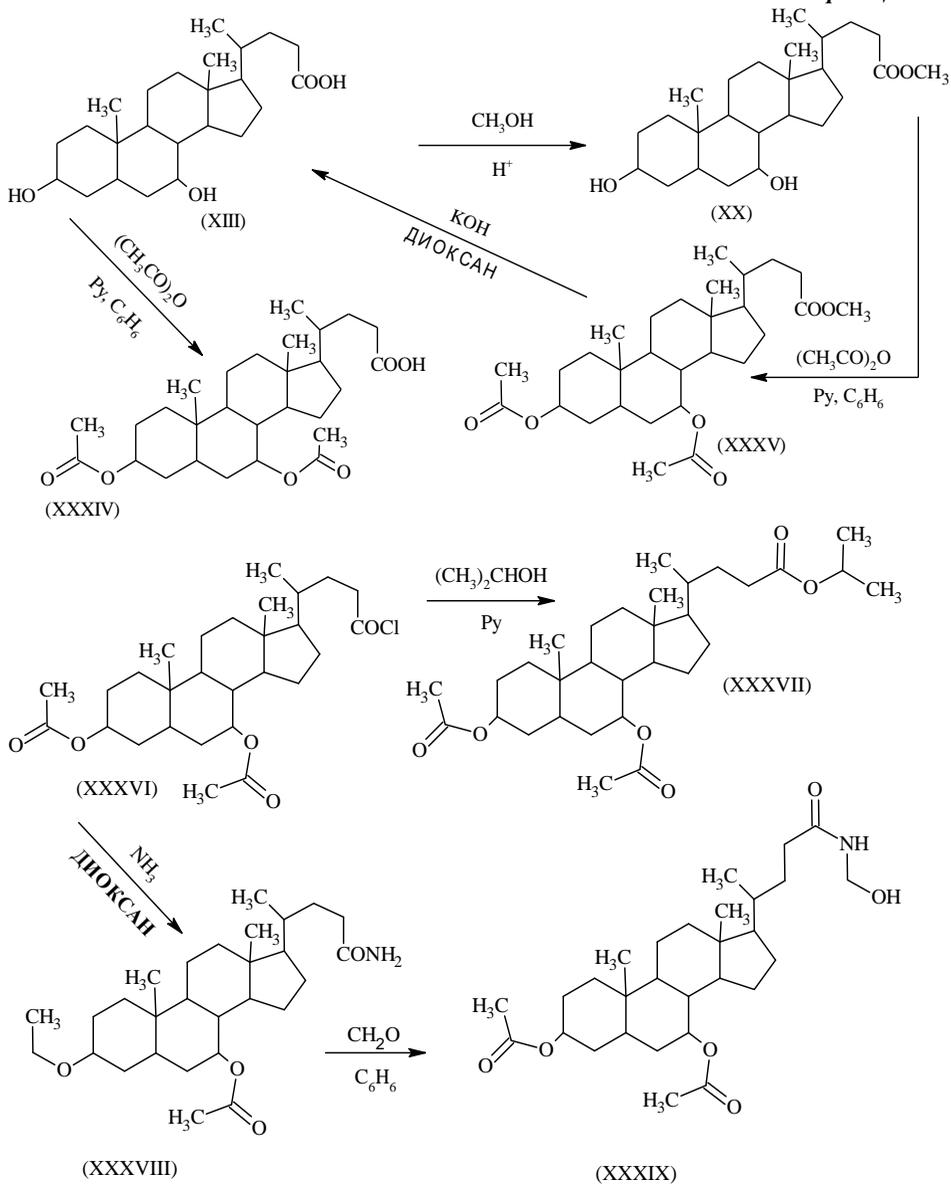
Взаимодействия 3а, 7а – дигидрокси - 5β – холановой кислоты

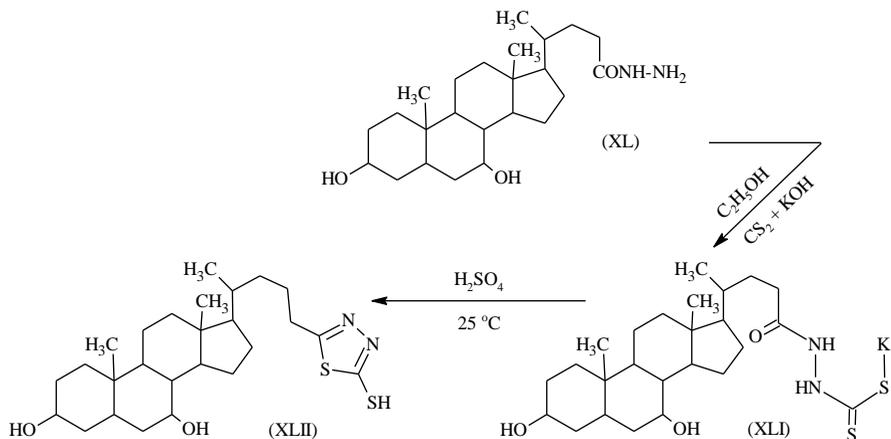
Эксперименты показали, что при комнатной температуре и в присутствии пиридина, за 23-24 часа образуются метиловый эфир 3а, 7а – диацетокси - 5β – холановой кислоты – (XXXV) и 3а, 7а – диацетокси - 5β – холановой кислоты – (XXXIV) с высоким выходом продукта.

Анализ чистоты соединений XIII, XX, XXXIV, XXXV, XXXVI, XXXVII, XXXVIII и XXXIX проводился с использованием метода тонкослойной хроматографии на Silufol-пластинах. В качестве элюентов использовались хлороформ-метанол (8:3) и ацетон-метанол (6:2) с проявлением паров йода. Информация о соединениях (XXXIV-XXXIX), их выходах (6%), температуре плавления и результаты элементного анализа представлены в таблице 5.

Структура полученных соединений была подтверждена с использованием ИК-спектроскопии, элементного анализа и химического метода встречного синтеза. В частности, наблюдались характерные полосы поглощения группы С=О в диапазоне 1670–1725 см⁻¹ в соединениях (XXXVIII) и (XXXIX), а полосы ОН-группы при 3160–3430 см⁻¹ присутствовали в соединениях (XIII) и (XX).

Схема реакции 6.





Анализ инфракрасных спектров и данных элементного анализа ацилпроизводных соединений (XXXIV - XXXV) свидетельствует о том, что при ацилировании не образуются другие продукты.

По результатам исследований оптимальных условий реакции гидразидирования можно заключить, что исходный эфир подвергается гидразидированию в метилом спирте при кипении растворителя с использованием гидразингидрата в качестве гидразидирующего агента (XL). В инфракрасном спектре полученного гидразида (XL) присутствуют характерные полосы поглощения для валентных колебаний гидроксильных групп в диапазоне 3450 – 3460 см⁻¹ и NH₂ в области 3380 см⁻¹.

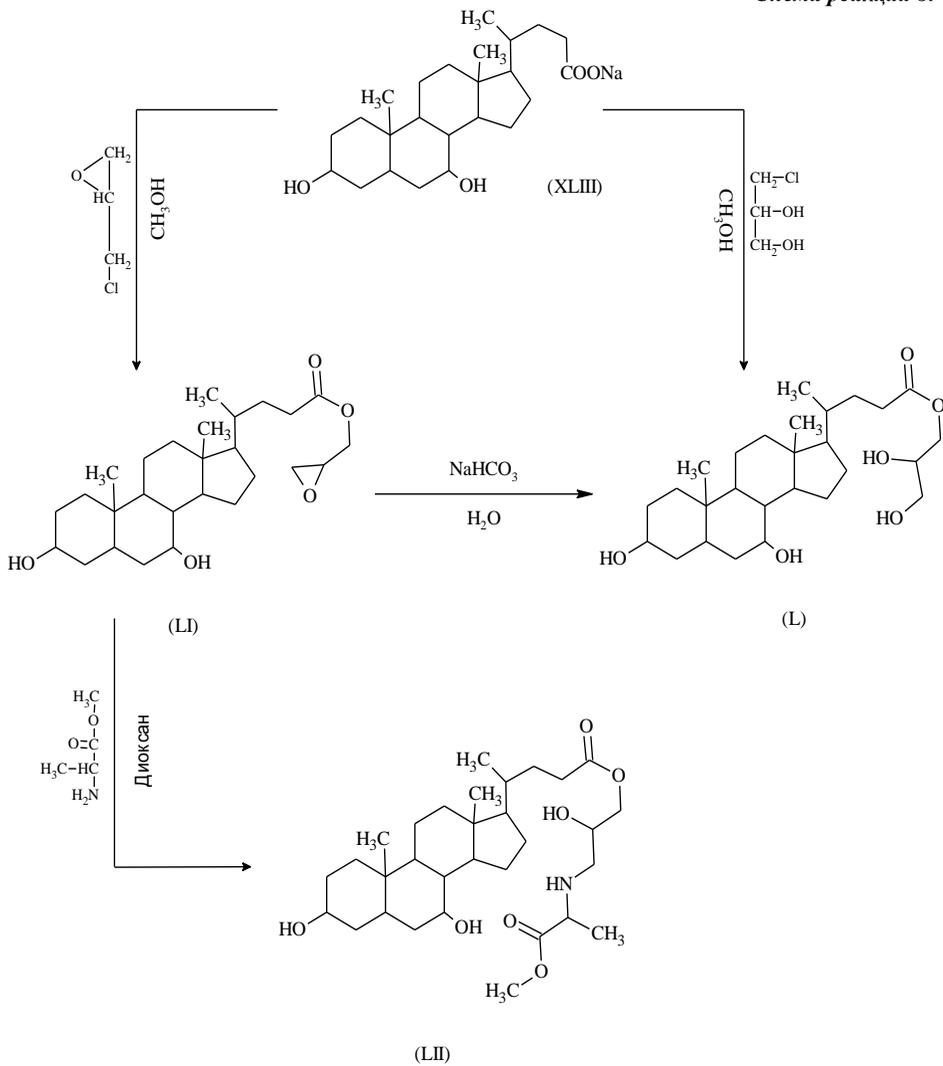
В результате этих процессов был получен 5-меркапто-3α,7α-дигидрокси-5β-холан-1,3,4-тиадиазол (XLII). Структура синтезированных соединений (XIII, XX, XXVIII, XXXIV, XXXV, XXXVI, XL, XLI и XLII) была подтверждена с помощью инфракрасной и протонной магнитной резонансной спектроскопии, элементного анализа, а также в некоторых случаях применением химических методов обратного синтеза.

Синтез и некоторые превращения на основе натриевой соли 3α, 7β – дигидрокси - 5β – холановой кислоты

Синтез натриевых солей холановых кислот производился с высоким выходом путем взаимодействия с гидроксидом натрия в диоксане при комнатной температуре, пропорции реагирующих веществ составили 1:1.

На основе натриевой соли 3α, 7β – дигидрокси - 5β – холановой кислоты (XLIII), осуществили синтез пропан – 1,2 – диолового эфира соответствующей кислоты (L) с использованием монохлорглицерина по указанной схеме:

Схема реакции 8.



Эксперименты, направленные на определение оптимальных условий для проведения этой реакции, демонстрируют необходимость осуществления ее в метаноловой среде при температуре 65-70°C.

Биологические исследования некоторых синтезированных веществ

Заболевания, связанные с обменом холестерина и желчных кислот, представляют одну из актуальных задач в сфере современной гастроэнтерологии. В настоящее время в мире наблюдается увеличение числа людей, страдающих гепатобилиарными расстройствами, и это число достигло 2 миллиардов человек. Препараты, содержащие урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), представляют собой многообещающие средства для лечения гепатобилиарных заболеваний с разнообразными клиническими возможностями.

Определение антимикробных и токсических свойств

Исследование проводилось методом последовательных разведений в мясоептонном бульоне (МПБ). Для этой цели был приготовлен основной раствор, содержащий 5 мг изучаемого соединения на 100 мл стерильной дистиллированной воды.

Исследование острой токсичности проводилось на белых мышах весом 18-20 г. Этих животных было разделено на шесть групп, каждая из которых состояла из 10 голов. Первой группе животных внутрибрюшинно вводили соединение однократно в дозе 250 мг/кг в объеме 0,2 мл водного раствора, второй группе – 500 мг/кг, третьей – 750 мг/кг, четвертой – 1000 мг/кг, пятой – 1250 мг/кг. Шестая группа действовала как контрольная; в этом случае животным и птицам данной группы вводили раствор сахарозы в том же объеме. Для оценки токсичности использовались критерии, такие как количество погибших мышей и цыплят, а также клинические симптомы токсического воздействия.

Создание лекарств с антибактериальными свойствами для борьбы с инфекциями, вызванными микроорганизмами, считается важным достижением в области органической и фармацевтической химии [13]. В этой связи, был проведен фармакологический анализ различных тозилоксиэфиров. Эксперименты на лабораторных животных показали, что максимально переносимая доза (МПД) этого соединения для белых мышей составляет 820 мг/кг, ЛД₅₀ - 965 мг/кг, а смертельная доза ЛД₁₀₀ - 1370 мг/кг.

Таким образом, уменьшение скорости окисления приводит к увеличению содержания свободных насыщенных жирных кислот и их концентрации в печени, что приводит к накоплению избыточного количества триглицеридов в гепатоцитах. Это в свою очередь приводит к увеличению уровня липопротеидов очень низкой плотности, преимущественно состоящих из насыщенных жирных кислот.

Таблица 2

Темп развития холелитоза и характера конкрементов желчного пузыря у интактных и опытных хомяков, получавших в течение 6 месяцев холелитогенно-гиперлипидемическую диету (ХГЛД)

№ п/н	Серия опытов и дозы в мг/кг массы (число животных)	Число и % животных с конкрементами в желчном пузыре	Среднее число конкрементов на 1-животное, в т.ч.		
			Всего:	Камней 2-6мм	песка
1	Интактные (обычная диета) (5)	1 (20 %)	0,25±0,04	0,125±0,2	-----
2	Контроль +ХГЛД(5)	4 (80 %)	5,6±0,13 0,005	3,8 ±0,08 0,0035	2,2±0,2
3	ХГЛД+ ПДЭДГХК) 50мг/мл 1-раз в день в течение 6-месяцев (5)	1 (20 %)	0,025		0,025
4	ХГЛД+ ДГХК в дозе 50мг/кг 1-раз в день в теч 6-месяцев (5)	2 (60 %)	1,45±0,01 0,005	2,1 ±0,3 0,003	1,1±0,3 0,01

Таблица 3

Содержание жирных кислот в сыворотке крови здоровых лиц, больных стеатозом печени на различных стадиях и стеатогепатитом (в % от общего содержания, $M \pm m$).

Жирные кислоты	Практически здоровые (n=22)	С Т Е А Т О З			Стеатогепатит (n=21)
		I ст. (n=21)	II ст. (n=39)	III ст.	(n=39)
Пальмитиновая	19,60±0,70	22,80±0,78	18,51±0,64	18,67±0,63	48,03±1,71
Стеариновая	9,60±0,55	13,6±0,78	12,42±0,73	16,36±0,94	25,59±1,47
Олеиновая	24,06±0,94	32,3±1,25	29,53±1,15	38,21±1,4	57,33±2,24
Линолевая	22,85±0,31	8,45±0,10	11,35±0,14	10,51±0,12	13,75±0,17
Линоленовая	6,64±0,09	7,38±0,09	6,98±0,09	3,65±0,047	16,60±0,22
Арахидоновая	8,83±0,27	15,90±0,49	11,67±0,36	7,87±0,24	33,39±1,10
Сумма:					
Σ Насыщенных	29±1,41	36,57±1,74	31,13±1,48	34,83±1,66	73,42±3,57
Σ Моно-ненасыщенных	24,05±1,04	32,2±1,25	29,63±0,88	38,11±1,49	57,23±2,24
Σ Поли-ненасыщенных	38,22±1,69	31,43±1,37	30,03±1,31	21,73±0,95	63,44±2,79

ВЫВОДЫ

1. Впервые были исследованы реакции, которые происходят с карбоксильными, гидроксильными, кетонowymi и аминными группами 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β и 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β холяновых кислот. Эти исследования позволили нам провести различные изменения в боковой цепи стероидных молекул с целью создания новых соединений с комплексом ценных биологических свойств [1-А, 2-А, 3-А].

2. Изучены последовательные реакции с целью получения холяновых кислот и их соответствующих метиловых эфиров из доступных 3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-5 β -холяновых кислот. Это было сделано для создания стандартных образцов, которые можно использовать в газохроматографических исследованиях для определения содержания этих соединений в биологических образцах, а также для различных химических превращений [4-А, 5-А].

3. Разработаны оптимальные условия для синтеза изопропиловых эфиров холяновых кислот, которые можно использовать как полупродукты для создания антимикробных, литолитических и гепатопротективных средств [6-А, 7-А].

4. Впервые были проведены систематические исследования и синтез изопропиловых эфиров холяновых кислот, что позволяет использовать их как промежуточные продукты для создания противомикробных, литолитических и гепатопротекторных средств [8-А, 9-А].

5. Установлено, что ход реакции зависит от соотношения реагентов, температуры и структуры 3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-5 β -холяновых кислот, а также выбора органических растворителей [10-А].

6. Состав и чистота полученных соединений были подтверждены с использованием методов элементного анализа, спектроскопии ИС, ПМА, НМЖ и НГМ, а также анализа двухмерных спектров ПМА ^1H и ^{13}C [11-А, 12-А].

Рекомендации по практическому применению результатов исследования

1. Новые эфиры холяновых кислот могут быть использованы в качестве исходных веществ для синтеза различных средств защиты печени, катионных амфифилов, а также в качестве стандартных образцов для определения содержания холяновых кислот в биологических образцах с использованием газовой хроматографии. Исследования показали, что гидразид 3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-5 β -холяновой кислоты обладает низкой токсичностью и сильной антимикробной активностью.

2. Полученные соединения могут быть использованы в качестве флотореагентов для обогащения флюоритовых минералов в процессе их обогащения.

3. Результаты газохроматографической оценки содержания холяновых кислот в желчи и сыворотке крови здоровых и больных людей могут быть применены для диагностики и эффективного лечения различных заболеваний печени и желчевыводящей системы.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНЫ В СЛЕДУЮЩИХ РАБОТАХ:

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

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

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

[3-А]. Рахимова, Х.С., Синтез на основе 3α , 7α -дигидрокси- 5β -холановой кислоты / Х.С. Рахимова, Н.Ю.Самандаров, А.Х. Кадыров // Colloquium – journal 5 (29), 2019, С.83-85 (ПОЛША – Варшава).

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

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

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

Публикация в других изданиях:

2) Статьи, опубликованные в материалах международных и республиканских конференций:

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

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

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

[10-А]. Рахимова, Х.С.Фаъолияти биологии баъзе хосилаҳои қатори кислотаи холан / Х.С. Рахимова, Ғ.М. Бобизода, С.И. Раҷабзода // Сборник материалов Международной научно-практической конференции «Новые до-

стижения в области естественных наук и информационных технологий», посвященной «Двадцатилетию изучения и развития естественных, точных и математических наук на 2020-2040 гг.» С. 106-108.

3) Патенты

[11-А]. **Рахимова, Х.С.** Қодиров А.Х., Пиров Ф.З. Тарзи муайян намудани холестерин дар пешоб/ Нахустпатент №ТJ 1032/ 2019

[12-А]. **Рахимова, Х.С.** Қодиров А.Х., Пиров Ф.З., Султонмамадова М.П. Ҳосилаи гидразиди 3 α ,-7 α ,-12 α -тригидрокси-5 β -кислотаи холан дорои хосияти зиддимикробӣ/ Патент №ТJ 968/ 2019

Шарҳи мухтасар
ба диссертатсияи Раҳимова Х.С. дар мавзӯи «Синтез ва омӯзиши ҳосиятҳои физикӣ-ҳимиявӣ но биологии баъзе эфирҳои 3 α -7 α - диатсетокси-5 β - кислотаи ҳолан»
барои дарёфти дараҷаи илмии номзади илмҳои химия аз рӯи ихтисоси
02.00.03 - Химияи органикӣ

Мубралиши мавзӯи таҳқиқот: Соҳҳои охир кислотаҳои ҳолан диққати олимони соҳаҳои гуногуни илми химия: химияи органикӣ, химияи супрамолекулаӣ, химияи фармасевтӣ ва биохимияро ба худ ҷалб карданд.

Стероидҳо пайвастаҳои мебошанд, ки дар организми наботот ва ҳайвонот мавҷуд буда, дар ҳаёти онҳо нақши муҳим доранд. Ба наздикӣ, миқдори зиёди пайвастаҳои стероидҳо аз манбаҳои табиӣ, инчунин ба таври синтетикӣ ба даст оварда шуданд, ки дар раванҷҳои биохимиявӣ нақши ҳалкунанда доранд.

Истифодаи пайвастаҳои табиӣ ба андозаи зиёд бо пешрафтҳои минбаъда дар химияи пайвастаҳои стероидӣ алоқаманд хоҳад буд. Ҳамин тариқ, стероидҳои аз ҷиҳати функционалӣ тағйирёфта, ба монанди кислотаҳои ҳолан метавонанд фаъолияти калони биологӣ дошта бошанд.

Дар байни бисёр стероидҳои аз ҷиҳати физиологӣ фаъол ҳосилаҳои гуногуни кислотаи ҳолан ҷои муҳимро ишғол мекунанд, ки дар асоси онҳо пайвастаҳои ҳосиятҳои гипохолестеринемии нав, гепатопротекторӣ, литолитӣ, зиддииттиҳобӣ, зиддирӯсӣ, зиддимикробӣ, амфифилҳои поликатионӣ ва дигар маводи пурарзиш ҳосил карда шудаанд.

Аммо ҳосилаҳои гуногуни кислотаҳои ҳолан ба қадри кофӣ омӯхта нашудаанд, ки дар байни онҳо эфирҳои кислотаҳои ҳолан низ мавҷуданд. Дар робита ба ин, таҳия ва истифодаи усулҳои қобили қабули синтези ҳосилаҳои атсилӣ, синтези эфирҳои дорой гурӯҳи аминӣ, амидҳо, синтези N- (5-алкил-1,3,4-тиадиазол ивазшудаи кислотаи ҳолан) ва тағйир додани сохти онҳо бо мақсади синтез кардани моддаҳои нави аз ҷиҳати биологӣ фаъол, ки ҷи аз ҷиҳати зиёд намулдани номгуи моддаҳои органикӣ ва ҷи барои химияи фармасевтӣ яке аз масъалаҳои муҳим ба шумор меравад, вазифаи аввалиндараҷа доништа мешавад.

Мавҷудияти кислотаҳои ҳолан дар сафрои ва зардоби хун дар патологияҳои гуногуни ҷигар дараҷаи вайрон шудани синтези онҳоро дар ҷигар инъикос мекунад ва маълумоте, ки дар бораи таркиби миқдорӣ онҳо гирифта шудааст, метавонад ҳамчун ҳалли мушкilotи ташхис ва табобати самаранок хизмат кунад.

Навгониши илми таҳқиқот:

1. Эфирҳои мураккаб дар асоси хлорангидриди 3 α ,7 α -диатсетокси-5 β -кислотаи ҳолан ба даст оварда шуд;
2. Эфирҳои гуногуни 3 α ,7 α -диатсетокси-5 β -кислотаи ҳолан омӯхта шуда, маълум гардид, ки ҳангоми дар реаксия истифода бурдани спиртҳои калонмолекула баромади эфирҳо кам мешавад;
3. Синтези ҳосилаҳои нави 3 α ,7 α -диатсетокси-5 β -кислотаи ҳолан коркард ва амалӣ карда шуд;
4. Реаксияҳои таъсири мутақобилаи хлорангидриди 3 α , 7 α -диатсетокси-5 β -кислотаи ҳолан бо агентҳои гуногуни нуклеофилӣ - спиртҳо, фенолҳо, меркаптанҳо, аминҳо, нишон дода шуданд ва маълум шуд, ки атоми хлор дар гурӯҳи хлороксиметил дорой қобилияти реаксионии баланд аст;
5. Реаксияҳои пайвастаи алкиламинотиадиазолҳо бо хлорангидриди 3 α , 7 α -диатсетокси-5 β -кислотаи ҳолан омӯхта шуда, маълум шудааст, ки ҳангоми оксидшавии маҳсулоти ниҳой танҳо атоми сулфурӣ асиқлӣ сарф мешавад;

Каливожаҳо: кислотаи ҳолан, 3 α ,7 α -диатсетокси-5 β -кислотаи ҳолан, кетометилҳолат, хлорангидриди кислотаи ҳолан, хлороксиметил, алкиламинотиадиазол, диоксан, ҷойивазкунии нуклеофилӣ, фаъолнокии биологӣ.

Аннотация

диссертации Рахимовой Х.С. на тему: «Синтез и изучение физико-химических и биологических свойств некоторых эфиров 3 α -7 α -диацетокси-5 β -холановой кислоты»
на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
02.00.03 - Органическая химия

Актуальность темы исследования. В последние годы, холановые кислоты привлекают широкий интерес ученых из разных областей химии, включая медицинскую химию, супрамолекулярную химию, фармацевтическую химию и биохимию.

Стероиды, которые являются ключевыми соединениями в организмах растений и животных, играют важную роль в их жизнедеятельности. Недавние исследования привели к обнаружению значительного количества стероидных соединений как из природных, так и синтетических источников, что содействует более глубокому пониманию биохимических процессов.

Имеется потенциал для использования этих природных соединений с последующими достижениями в химии стероидных соединений. Особенно функционально модифицированные стероиды, такие как холановые кислоты, могут обладать высокой специфической биологической активностью.

Среди физиологически активных стероидов, важное место занимают разнообразные производные холановых кислот. Эти производные были выявлены как потенциальные препараты с гипохолестеринемическими, гепатопротективными, литолитическими, противовоспалительными, противовирусными, антимикробными, поликатионными амфифилами, и другими ценными свойствами.

Однако многие производные холановых кислот до сих пор остаются недостаточно исследованными, включая сложные эфиры холановых кислот. В связи с этим, разработка и применение эффективных методов синтеза ацилпроизводных, сложных эфиров с аминными группами, амидов, синтез N-(5-алкил-1,3,4-тиадиазолзамещенных амидов холановых кислот, и изменение их структуры для создания новых биологически активных соединений считается приоритетной задачей как в области расширения органических веществ, так и в фармацевтической химии.

Состав холановых кислот в желчи и сыворотке крови при различных патологиях печени может отражать степень нарушения их синтеза в печени, а эти данные могут быть полезны для диагностики и лечения.

Научная новизна исследования:

1. Получено сложных эфиров на основе хлорангидрида 3 α , 7 α диацетокси-5 β -холановой кислоты;
2. Изучена различных сложных эфиров 3 α , 7 α диацетокси-5 β -холановой кислоты, выявлено, что использование более высоких спиртов снижает выход сложных эфиров;
3. Разработана и реализована система для синтеза новых производных 3 α , 7 α диацетокси-5 β -холановой кислоты;
4. Исследованы реакции взаимодействия хлорангидрида 3 α , 7 α диацетокси-5 β -холановой кислоты с различными нуклеофильными агентами, такими как спирты, фенолы, меркаптаны и амины, и выявлено, что атом хлора в хлороксиметильной группе обладает высокой реакционной активностью;
5. Исследованы реакции соединения алкиламинотиадиазолов с хлорангидридом 3 α , 7 α диацетокси-5 β -холановой кислоты и обнаружено, что при окислении конечных продуктов используется только ациклический атом серы.

Ключевые слова: холановая кислота, эпихлоргидрин, 3 α ,7 α - диацетокси-5 β - холановая кислота, кетометилхолат, хлорангидрид холановой кислоты, хлороксиметил, алкиламинотиадиазол, диоксан, нуклеофильное замещение, биологическая активность.

Annotation

of Kh.S. Rahimova's dissertation on the theme: "Synthesis and study of physico-chemical and biological properties of some esters of 3 α -,7 α -diacetoxy-5 β -cholic acid" for the attainment of the degree of Candidate of Chemical Sciences in the specialty 02.00.03 – Organic Chemistry.

Significance of the Research Topic:

In recent years, bile acids have garnered broad interest among scientists in various fields of chemistry, including medicinal chemistry, supramolecular chemistry, pharmaceutical chemistry, and biochemistry.

Steroids, as key compounds in plant and animal organisms, play a crucial role in their vital processes. Recent studies have revealed a significant number of steroid compounds from both natural and synthetic sources, enhancing the understanding of biochemical processes.

Potential lies in utilizing these natural compounds to advance steroid chemistry. Specifically, functionally modified steroids, such as cholic acids, could possess highly specific biological activity.

Among physiologically active steroids, various derivatives of cholic acids hold a significant place. These derivatives have been identified as potential agents with hypocholesterolemic, hepatoprotective, litholytic, anti-inflammatory, antiviral, antimicrobial, polycationic amphiphiles, and other valuable properties.

However, many cholic acid derivatives, including complex ethers, remain insufficiently explored. Hence, developing and applying effective synthesis methods for acyl derivatives, complex ethers with amino groups, amides, N-(5-alkyl-1,3,4-thiadiazole-substituted amides of cholic acids, and modifying their structures to create new biologically active compounds, is considered a priority in expanding organic substances and pharmaceutical chemistry.

The composition of cholic acids in bile and blood serum during various liver pathologies may reflect the degree of disruption in their synthesis in the liver, data that could be useful for diagnosis and treatment.

Scientific Novelty of the Research:

1. Obtained complex ethers based on the chloranhydride of 3 α , 7 α -diacetoxy-5 β -cholic acid.
2. Studied various complex ethers of 3 α , 7 α -diacetoxy-5 β -cholic acid, revealing that the use of higher alcohols reduces the yield of complex ethers.
3. Developed and implemented a system for synthesizing new derivatives of 3 α , 7 α -diacetoxy-5 β -cholic acid.
4. Explored the reactions of the chloranhydride of 3 α , 7 α -diacetoxy-5 β -cholic acid with various nucleophilic agents such as alcohols, phenols, thiols, and amines, noting the high reactivity of the chlorine atom in the chloroximethyl group.
5. Investigated the reactions of alkylaminotriazoles compound with the chloranhydride of 3 α , 7 α -diacetoxy-5 β -cholic acid and found that only the acyclic sulfur atom is used upon oxidation of the end products.

Keywords: *cholic acid, 3 α ,7 α -diacetoxy-5 β -cholic acid, chloroximethyl, ketomethyl cholates, chloranhydride of cholic acid, acid, alkylaminotriazoles, dioxane, nucleophilic substitution, biological activity.*