

Ба ҳуқуқи дастнавис

УДК:547.73.933

ББК:24.2 (2Т)

А-50

**АЛИМОВ Иззатулло Зинатуллоевич**

**СИНТЕЗ ВА ТАҲҚИҚИ ҲОСИЛАҲОИ КИСЛОТАҲОИ  
ХОЛАН БО БЕНЗО[В]ТИОФЕН- 1,1-ДИОКСИДҲО**

**Ихтисос 02.00.03 - Химияи органикӣ**

**АВТОРЕФЕРАТИ**

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

**Душанбе-2023**

Диссертатсия дар озмоишгоҳи «Химияи глитсерин»-и ба номи д.и.х., профессор, узви вобастаи АМИТ Кимсанов Б.Х., назди Институти илмию таҳқиқоти Донишгоҳи миллии Тоҷикистон ва Пажӯҳишгоҳи тиббӣ бунёди Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино ба анҷом расидааст.

**Роҳбари илмӣ:** **Самандарзода Насрулло Юсуф** - номзади илмҳои химия, ходими калони Пажӯҳишгоҳи тиббӣ бунёди Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино

**Мушовири илмӣ:** **Раҷабзода Сирочиддин Икром** - доктори илмҳои химия, и.в. профессор, дотсент, директори Институти илмию таҳқиқоти Донишгоҳи миллии Тоҷикистон

**Муқарризи расмӣ:** **Бандаев Сирочиддин Гадович** - доктори илмҳои химия, профессори кафедраи химияи органикӣ ва биологияи МДТ Донишгоҳи давлатии омӯзгории Тоҷикистон ба номи Садриддин Айни

**Абдуллаев Тохир Ҳасанбоевич** - номзади илмҳои химия, дотсент, ходими пешбари озмоишгоҳи синтези органикии МДИ Институти химия ба номи В.И. Никитин

**Муассисаи пешбар:** Донишгоҳи давлатии Данғара, кафедраи химия

Ҳимояи диссертатсия «07» декабри соли 2023, соати 10:00 дар ҷаласаи Шурои диссертатсионии 6D.КOA-010 назди Донишгоҳи миллии Тоҷикистон дар бинои асоси, ошёнаи 2, ТШД баргузор мегардад. Суроға: 734025, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ, 17. E-mail: [ikromovich80@mail.ru](mailto:ikromovich80@mail.ru)

Бо мухтавои диссертатсия ва фишурдаи он тавассути сомонаи [www.tnu.tj](http://www.tnu.tj) ДМТ ва дар китобхонаи марказии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон бо нишонии 734025, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ 17, шинос шудан мумкин аст.

Автореферат «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ соли 2023 фиристода шудааст.

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



**Самиҳов Ш.Р.**

## МУҚАДДИМА

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

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

**Дараҷаи омӯзиш илмӣ, назариявӣ ва асосҳои методологии тадқиқот.** Кори мазкур яке аз масалаҳои асоси омӯзиши дар соҳаи стероидҳо ва хусусан кислотаҳои ҳолан мебошад, ки тули зиёда аз 30 сол мешавад ин мактаби илмӣ ба омӯзиши чунин павастаҳо машғул мебошад. Ҳангоми таҳлили адабиёти илмӣ имрӯз мо метавонем таҳқиқотҳои баъзе аз олимонро мисол оварем, ба монанди Қодиров А.Ҳ., Ҳайдаров К.Ҳ., Назарова З.Ҷ., Махкамова Б.Ҳ., Султонмамадова М.П., Самандаров Н.Ю. ва ғайра, ки дар ин мавзӯ фаъолиятти назаррас доранд.

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

Ҳамин тариқ дар кори диссертатсионии мазкур, коркарди методикаи синтези эфирҳои мураккаби кислотаҳои ҳолан ба роҳ монда шуда, оид ба синтез, боҳамтаъсиркунии бензо/в/тиофен, 2-амино -1,3,4-тиадизолил ва омӯзиши

хосиятҳои биологӣ онҳо дар моделҳои гуногуни фармакологӣ дар муқоиса бо маводи растанигӣ сӯҳан меравад.

**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 Доносигоҳи миллии Тоҷикистон мутобик ба лоиҳаҳои фармоишии бучети Ҷумҳурии Тоҷикистон аз рӯи мавзӯи «Ҳосилаҳои  $\gamma$ -аминокислотаи равангӣ дар асоси эпихлоргидрин ва  $\alpha$ -монохлоргидрин глитсерин: синтез, хосият ва истифодабарии он» (рақами ба қайдгирии давлатиаш №0119ТJ01002) иҷро карда шудааст.

## ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ

**Мақсади таҳқиқот:** синтези пайвастаҳои кислотаҳои холан бо 1,1-диоксид бензо/в|тиофен-3-хлор-2-карбоксил, 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси, 6-хлор-2-метил-бензо|в| тиофен-1,1-диоксидҳо ва омӯзиши хосиятҳои биологӣ онҳо.

### **Вазифаҳои таҳқиқот:**

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

- омӯзиши реаксияи ҳосилшавии эфирҳои кислота холан ҳамчун моддаи аввала;

- синтези намакҳои натригии кислотаи холан ҳамчун моддаи аввала;

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

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

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

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

- муайянкунии кислотаҳои олиии карбон дар моеъҳои биологӣ

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

**Мавзӯи (предмети) таҳқиқот.** Синтези эфирҳои мураккаби кислотаҳои холан, намакҳои натригии кислотаи холан, 1,1-диоксид бензо/в|тиофен-3-хлор-2-карбоксил, 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид), 6-хлор-2-метил-бензо|в| тиофен-1,1-диоксидҳо омӯзиши хосиятҳои физикӣ-химиявии моддаҳои ба дастовардашуда ва инчунин дарёфти моддаҳои аз ҷиҳати биологӣ ғайб.

### ***Навгони илми таҳқиқот:***

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

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

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

4. Омӯзиши захрокии шадиди пайвастаҳои синтезшуда дар мукоиса бо маҷмаагӣҳои Саразм.

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

Ҳосилаҳои кислотаҳои холан бо 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил, 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси, 6-хлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳои ҳосилшуда захрокии паст ва нисбат ба парвардаҳои стафилококҳо, нокардияҳо, пастереллаҳо, коринебактерияҳо, ки аз штамҳои сахрои ҷудо карда шудаанд, фаъолнокии васеи зиддимикробӣ нишон медиҳанд.

### ***Нуктаҳои ба ҷимоя пешниҳодшаванда:***

- усулҳои коркардшудаи синтези баъзе эфирҳои мураккаб, эфирҳои алкиламинооксипропили кетонӣ кислотаҳои 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси- ва 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидроксиҳолан;

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

- омӯзиши захрокии шадиди пайвастаҳои синтезшудаи кислотаи холан дар пайвастшави бо моддаҳои нав.

***Дараҷаи эътимоднокии натиҷаҳо:*** маълумотҳои бадастомада бо усулҳои замонавии физикӣ-химиявии таҳқиқот, коркарди статикӣ натиҷаҳо таъмин ва асоснок карда шуд. Ҳангоми гузаронидани таҳқиқот 38 номгӯӣ пайвастаҳо ҳосил намудем, ки 32 номгӯӣ онҳоро пайвастаҳои нав синтезшуда ташкил медиҳад. Тозагии моддаҳо бо усули хроматографияи маҳинқабат ва дар асбоби хроматографияи «Хром-5» истеҳсоли Чехия санҷида

шуданд. Микдори карбон, водород, оксиген ва нитроген дар асбоби «vario» MICRO CUBE муайян карда шуданд. Хлор бо усули ғудохта муайян карда шуд. Спектрҳои ИС-и пайвастаҳои синтезкардашуда дар соҳаҳои 400-4000  $\text{cm}^{-1}$  дар асбоби «Specord IR-75» ва спектрометрии «SHIMADZU», ба намуди суспензия дар вазелин ва ҳаб (таблетка) бо КВг омӯхта шуданд. Таркиб ва сохти пайвастаҳои синтезкардашуда бо гирифтани спектрҳои Масс., (дар асбоби [www.Chromatec.ru](http://www.Chromatec.ru) 5000. 2) ва РМЯ (дар асбоби «Bruker- 500 Мгс, маҳлул дар ампул 50 мм, ампулҳои Norell-508-UP ва Norell-S-5-500») тасдиқ карда шуданд. Таҳлили биохимиявиро дар дастгоҳи Stat-Fax 1904, Biohem, анализатори гематологии micros-20+, хроматографии навъи «Хром-5», ки бо детектори шўълағӣ –ионизатсионӣ мучаҳҳаз аст, гузаронидем.

### ***Мутобиқати диссертатсия ба шиносномаи ихтисоси илмӣ.***

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

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

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

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

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

***Саҳми шахсии доктара ба дараҷаи илмӣ дар таҳқиқот:*** ин таҳқиқот, дарёфт, таҳлил ва ҷамъбасти маълумоти илмӣ оид ба экспериментҳои химиявӣ, биологӣ ва биохимиявӣ, ҷудокунии хроматографии омехтаи реаксионӣ, ҷудокунӣ ва тоза кардани маҳсулоти нави синтезшуда ва аз растаниҳо ҳосилнамударо иҷро намудааст. Сохти моддаҳои бадастовардаро, тавассути усулҳои таҳлилии физикию-химиявӣ муайян кард. Синтези ҳосилаҳои кислотаи холавро бо мақсади ҳосил намудани пайвастаҳои дорои хосиятҳои бехтари биологӣ иҷро кардааст. Муаллиф дар коркарди нақшаи таҳқиқот, омода намудани мақолаҳо фишурдаҳо ба ҷоп ва маърузаи онҳо бевосита саҳмигузор мебошад.

***Тасвиб ва амалисозии натиҷаҳои диссертатсия.*** Маводи кори диссертатсионӣ дар як қатор конференсиҳо, симпозиумҳои дараҷаҳои гуногун маъруза ва муҳокима карда шудааст. Аз он ҷумла дар Хониши намунавии XIII, дастовардҳои илми химия дар 25 –соли истиқлолияти давлатии ҶТ бахшида ба 70-Солагии ташкил ёбии Пажӯҳишгоҳи химия ба номи В.И. Никитин АИ ҶТ. (Душ. 2016), конференсияи байналмилалӣ «Пайвастиҳои комплекси ва ҷанбаҳои истифодабарии онҳо» (11-12 октябри соли 2018). Душанбе, 2018; конференсияи ҷумҳуриявии илмӣ-амалӣ бахшида ба Даҳсолаи байналмилалӣ амал «Об барои рушди устувор, солҳои 2018-2028», «80-солагии ёдбуди ЮС-

уфов Тилло Юсуфович» дар мавзуи «Синтези ҳосилаҳои нави глитсеринии аз ҷиҳати биологӣ фаъол дар асоси аминокислотаҳо, пептидҳо ва фуллерен C<sub>60</sub>» (28-29 июни соли 2018). конференсияи IV байналмилалӣ илмӣ: «Масъалаҳои химияи физикӣ ва координатсионӣ», бахшида ба 85-солагии доктори илмҳои химия, профессор Ҳомид Муҳсинович Якубов ва гиromидошти хотираи доктори илмҳои химия, профессор Зухуриддин Нуриддинович Юсуфов. (3-4 майи соли 2019). - Душанбе -2019; маҷмуаи мақолаҳои конференсияи ҷумҳуриявии илмию амалӣ дар мавзуи “Заминаҳои рушд ва дурнамои илми химия дар Ҷумҳурии Тоҷикистон”, бахшида ба 60-солагии факултети химияи ДМТ ва гиromидошти хотираи д.и.х., профессор Академики АИ ҶТ Нӯъмонов Ишонкул Усмонович (12-14 сентябри соли 2020). Душанбе-2020; маҷмуаи мақолаҳои конференсияи байналмилалӣ илмию амалӣ дар мавзуи «Масъалаҳои муосири химия, татбиқ ва дурнамои онҳо», бахшида ба 60-солагии кафедраи химияи органикӣ ва гиromидошти хотираи д.и.х., профессор Холиқов Ширинбек Холиқович (14-15 майи соли 2021). Душанбе-2021 ва Душанбе-2021; маводи конференсияи III байналмилалӣ илмию амалӣ дар мавзуи «Рушди илми химия ва соҳаҳои истифодабарии он», бахшида ба 80-солагии гиromидошти хотираи д.и.х, узви вобастаи АМИТ, профессор Кимсанов Бӯри Ҳакимович (10 ноябри соли 2021). маводи конференсияи илмӣ-амалии (70-солагии) «Тибби муосир: Анъанаҳо ва инноватсия. ДДТТ ба номи Абуали ибни Сино Мав. кон-и ҷум-и илмию назариявии ҳаёти устодону кормандони ИИТ ДМТ бахшида ба “Соҳаҳои рушди саноат (солҳои 2022-2026)” ва “Бузургдошти Мавлоно Ҷалолиддини Балхӣ” 2022, 90-солагии Институти химияи органикӣ ба номи Зеленский Н.Д ва 10-умин конфронси олмони ҷавони Россия 29-31 майи соли 2023 ҷоп шудааст.

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

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

### **МУҲИМТАРИН НАТИҶАҲОИ ТАҲҚИҚОТ ВА МУҲОКИМАИ ОНҲО** **Синтез, таҳқиқи эфирҳои мураккаби кислотаҳои холан ва омӯзиши баъзе реаксияҳои онҳо**

Стероидҳои пайвастаҳои калонмолекулавӣ дар химияи органики буда, омӯзиши ин соҳа дар айни замон хело босӯъат ҷараён дорад, дар асоси ин

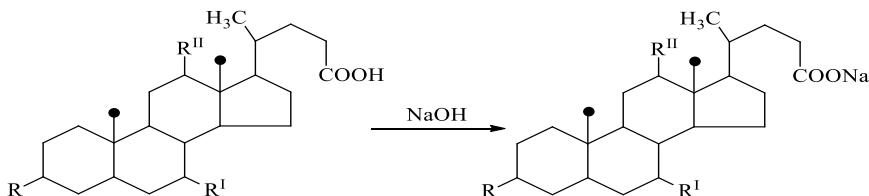
пайвастаҳои нав барои табобати беморони системаи гепатобилиари, системаи ҳозима ва маводи зидди вирусӣ омода карда мешавад. Натиҷаи таҳқиқотҳои илмӣ нишон дод, ки гурӯҳҳои фаъоли ин пайвастаҳо метавонанд дар худ молекулаи умедбахшero дошта бошанд, ки дар асоси ин пайвастаҳо метавон маводи нави фаъоли биологӣ ба даст овард.

Барои ҳалли масъалаи асосии ин кор ба мо лозим омад, ки як қатор синтези объектҳои ибтидоии галоген ивазшавандаи бензо[в] тиофен ва бензо [в] тиофен-1,1-диоксидҳоро амалӣ намоем. Дар баррасии адабиёт мо дар бораи усулҳои мавҷудаи синтези ин пайвастаҳои гетеросиклии омехта маълумот надодаем, зеро онҳо дар як қатор қорҳои дигар муфассал тавсиф ва ҳамачониба баррасӣ шудаанд. Кислотаҳои ҳолан яке аз пайвастаҳои муҳим барои ҳосилкардани пайвастаҳои нав истифода бурда мешавад, ки дар асоси ин кислотаҳо мо сараввал эфирҳои мураккаби ин кислотаро синтез намудем, ки механизми ҳосилшавии он реаксияи этирификатсия мекӯшад. Кашфи доруҳои, ки барои муолиҷаи бемориҳои мухталифи паразит истифода мешаванд барои тибби имрӯза яке аз масъалаҳои асосии тибби муосир ба ҳисоб меравад ва яке аз масъалаҳои муҳими химияи органикӣ ва фармасевтӣ боқӣ мемонад. Кислотаҳои ҳолани табиӣ доруҳои таъсирнок барои муолиҷаи бемориҳои санги талха ва як қатор бемориҳои чигар низ ба ҳисоб мераванд.

Хусусиятҳои намунаҳои истинодҳои кислотаҳои ҳолан дар ҷадвали 1 оварда шудаанд. Тозагии пайвастаҳои бадастомада бо усули хроматографияи маҳинқабат ва хроматографияи газӣ омехта шудааст.

Ғайр аз ин, намакҳои натригии кислотаҳои ҳоланро бо ҳосили хуб гирифтани мумкин аст, бо роҳи реаксияи гидроксидаи натрий ва кислотаҳои мувофиқ дар маҳлули 1,4-диоксан дар ҳарорати 20-25<sup>0</sup>С.

Нақшаи 1



Дар ин ҷо  $R=R''=OH$ ,  $R'=H$  (7);  $R=R''=OH$ ,  $R''=H$  (8);  $R=R'=OH$ ,  $R''=H$  (9);  $R=R'=OH$ ;  $R''=O$  (10).

Намакҳои синтезкардашудаи кислотаҳои ҳолан дар ҷадвали 2 оварда шудааст.



Характеристикаи кислотаи холан

Кислотаи холан	Баромад %	х.г., °C	C,% <u>Ёфт</u> ҳисоб кард	H,% <u>Ёфт</u> ҳисоб кард	Брутто- фор- мула
3 $\alpha$ -гидрокси-	88	184-185	$\frac{76.53}{76.59}$	$\frac{10.61}{10.63}$	C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> O <sub>3</sub>
3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси-	73	177-178	$\frac{73.39}{73.36}$	$\frac{10.16}{10.18}$	C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> O <sub>4</sub>
3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидрокси-	63	140-141	$\frac{73.31}{73.36}$	$\frac{10.12}{10.18}$	C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> O <sub>4</sub>
3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -тригидрокси-	86	198-199	$\frac{70.57}{70.58}$	$\frac{9.86}{9.80}$	C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> O <sub>5</sub>
3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -трикетто-	97	237-238	$\frac{71.06}{71.09}$	$\frac{9.97}{9.95}$	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub>
3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси-	88	203-204	$\frac{73.22}{73.36}$	$\frac{10.09}{10.18}$	C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> O <sub>4</sub>

Собитаҳои физикӣ-химиявӣ моддаҳо

Намакҳои натрийӣ	Баромад, %	X, г, °C	Ёфта шуд Ҳисоб карда шуд		Брутто- формула
			% C	% H	
3α,12α-дигидрокси-5β - кислотаи холан	94	192-194	$\frac{69.43}{69.54}$	$\frac{9.37}{9.48}$	C <sub>24</sub> H <sub>39</sub> O <sub>4</sub> Na
3α,7 α дигидрокси-5β - кислотаи холан α -	96	Аморфи	$\frac{69.47}{69.54}$	$\frac{9.33}{9.48}$	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub> Na
3α,7β-дигидрокси-5β - кислотаи холан	93	222-224	$\frac{70.02}{69.70}$	$\frac{9.10}{9.22}$	C <sub>24</sub> H <sub>39</sub> O <sub>4</sub> Na
3α,7α- дигидрокси 12- кето-5β -кислотаи холан	95	267-268	$\frac{67.15}{67.27}$	$\frac{8.59}{8.70}$	C <sub>24</sub> H <sub>37</sub> O <sub>5</sub> Na

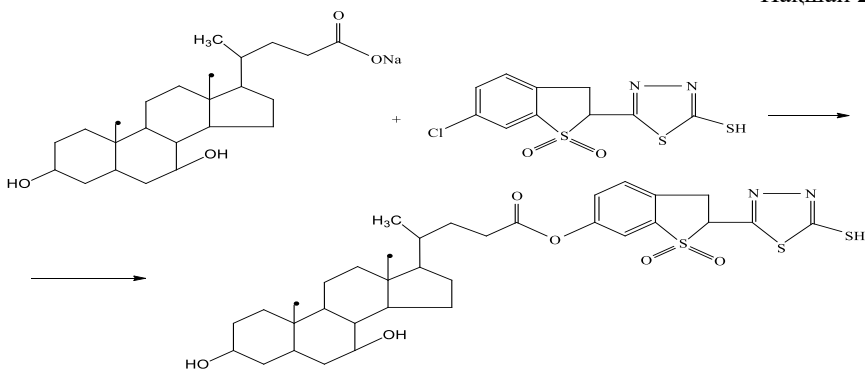
Ҳамин тариқ намакҳои натрийгии синтезшудаи кислотаҳои холан ҳамчун пайвастаҳои ибтидоӣ барои синтези пайвастаҳои нав дар қори мазкур истифода шуданд.

### Синтези бензо[в]тиофен-1,1-диоксидҳо бо кислотаҳои холан

Ҳангоми таъсири мутақобилаи бензо[в]тиофен-1,1-диоксидҳо ба организм, ки ҳамчун маводи химиявӣ табиати истифода мешаванд, натиҷаҳои манфӣ низ ба қарор дорад. Дар ин қисмати қори мазкур мо кушиши пайваст намудани стероидҳоро бо бензо[в]тиофен-1,1-диоксидҳо ба роҳ мондем. Бензо[в]тиофен-1,1-диоксидҳо яке аз пайвастаҳои мебошад, ки дорои атомҳои сулфур ва нитроген мебошад. Таҳлили адабиёти илмӣ нишон медиҳад, ки пайвастаҳои мазкур хосияти баланди табиати барои беморони зиддиинфексионӣ, зиддиуфунатӣ ва зиддисаратониро доро мебошанд. Дар ин қисмати қори мазкур мо пайвастнамудани кислотаи холанро бо бензо[в]тиофен-1,1-диоксидҳо тавассути қонуниятҳои химиявӣ, яъне реаксияи пайвастшавӣ ба роҳ мондем. Дар натиҷа пайвастаҳои муҳими кислотаҳои холан бо бензо[в]тиофен-1,1-диоксидҳо ҳосил шуд.

Барои ба даст овардани маълумоти пурратар дар бораи табиати бисикли ибтидоӣ дар реаксияҳои ҷойивазкунии нуклеофилӣ, мо кушиш кардем, ки реаксияи боҳамтаъсиркунии бензо[в]тиофен-1,1-диоксидҳо бо кислотаи холан дар муҳити этанол гузаронем. Шароити оптималии гузариши ин реаксия дар ҳарорати 70-80°C дар муддати 2-3 соат аст. Таносуби моддаҳои ба реаксия дохилшаванда 1:1 аст. Ба сифати катализатор пиридини мутлақ истифода шуд.

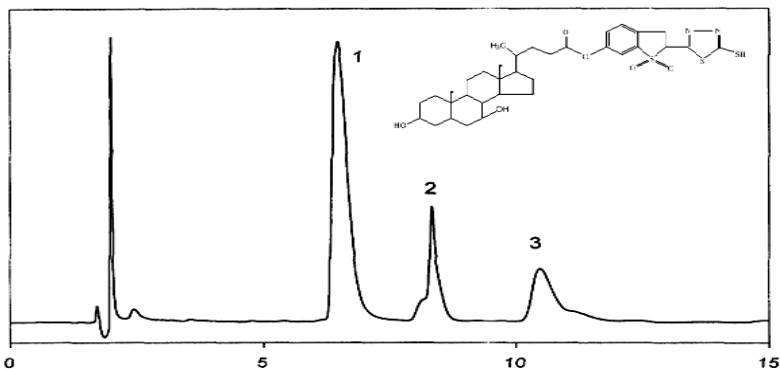
Нақшаи 2



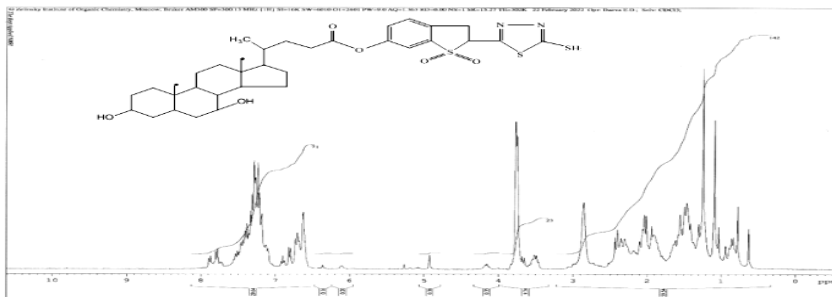
Дар асоси маълумотҳои спектри массавӣ муайян карда шуд, ки фрагментшавӣҳои асосӣ (ба қисмҳо ҷудо шудан)-и пайвастаҳо, масалан моддаи бензо[в]тиофен-1,1-диоксидҳо 3а, 7β-дигидрокси ба ҳосил шудани ионҳои

молекулавӣ оварда мерасонад ва массаи моддаи мазкурро тасдиқ менамояд. Агар ин модда боз ба қисмҳо таҷзия карда шавад онгоҳ банди химиявии байни карбонҳое, ки гурӯҳи гидроксил дорад дароз мешавад. Дараҷаи тозагии моддаҳо тавасути ХГМ омӯхта шуд.

Дар расми 2 РМП спектри 1 бензо[в]тиофена-1,1-диоксидҳо 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси кислотаи холян оварда шудааст. Чи тавре ки аз расми 2, спектри РМП 1 бензо[в]тиофена-1,1-диоксидҳо 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси дида мешавад дар соҳаҳои  $\delta = 7.5$  то  $8.0$  х.м., мултипети бензол синглети ОН-гурӯҳ; дар соҳаҳои  $\delta = 7,7-8,1$  х.м. бошад мушоҳидаи атоми нитроген ва  $\delta = 3.3-3.7$  х.м. бошад гурӯҳҳои синглетҳои боқимондаи пропанӣ мушоҳида карда мешаванд.



Расми 1 Хроматограммаи 1 бензо[в]тиофена-1,1-диоксиди 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси кислотаи холян



Расми 2 РМП -спектри 1 бензо[в]тиофена-1,1-диоксидҳои 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси кислотаи холян (дар ҳалқунандаи  $CDCl_3$ )

Собитаҳои физикӣ-химиявӣ моддаҳо

Номгӯи пайвастагиҳои синтезкардашуда	Баромад, %	Ҳ.г. °С	С, % <u>Ёфта шуд</u> Ҳисоб	Н, % <u>Ёфта шуд</u> Ҳисоб	Брутто- формула
Бензо в тиофена-1,1-диоксид-3α-гидрокси-	88	183-184	<u>63.78</u> 63.95	<u>10.61</u> 10.63	C <sub>32</sub> H <sub>46</sub> O <sub>5</sub> S <sub>3</sub> N <sub>2</sub>
Бензо в тиофена-1,1-диоксид-3α,12α-дигидрокси-	83	172-173	<u>63.78</u> 63.95	<u>10.16</u> 10.18	C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub> N <sub>2</sub>
Бензо в тиофена-1,1-диоксид-3α,7α-дигидрокси-	73	136-137	<u>63.78</u> 63.95	<u>10.12</u> 10.18	C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub> N <sub>2</sub>
Бензо в тиофена-1,1-диоксид-3α,7α,12α-тригидрокси-	86	182-183	<u>60.82</u> 61.58	<u>7.82</u> 7.90	C <sub>33</sub> H <sub>51</sub> O <sub>7</sub> S <sub>3</sub> N <sub>2</sub>
Бензо в тиофена-1,1-диоксид-3α,7α,12α-трикето-	87	165-166	<u>60.82</u> 61.58	<u>7.82</u> 7.90	C <sub>33</sub> H <sub>51</sub> O <sub>7</sub> S <sub>3</sub> N <sub>2</sub>
Бензо в тиофена-1,1-диоксид-3α,7β-дигидрокси-	83	155-156	<u>63.78</u> 63.95	<u>10.12</u> 10.18	C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub> N <sub>2</sub>

Соҳти пайвастаҳои синтезкардашуда низ аз ҷониби  $^{13}\text{C}$  РМЯ муқаррар карда шуд. Таҳлили спектри  $^{13}\text{C}$  РМП соҳти пайвастаҳои (11-16)-ро тасдиқ мекунад. Ҳамин тавр, сигналҳои карбони гурӯҳи диметиламини пайвастаи 16 мутаносибан дар  $\delta = 38,89$  х.м. мушоҳида карда мешаванд. Сигналҳои карбонҳои р. -гурӯҳи бромфенил дар ҳудуди 136,11 х.м., 133,01 (С-м), 136,54 х.м. (С-і) ва 122,44 х.м. (С-р) мушоҳида мешавад. Мавҷудияти спектрҳои  $^{13}\text{C}$  РМП (дар  $\text{CDCl}_3$ ) пайвастаи 16 сигналҳо дар ҳудуди 166,55 х.м. (С-2), 119,09 х.м. (С-5), 152,11 х.м. (С-6) ва 143,12 х.м. инчунин соҳти моддаи 16-ро нишон медиҳад.

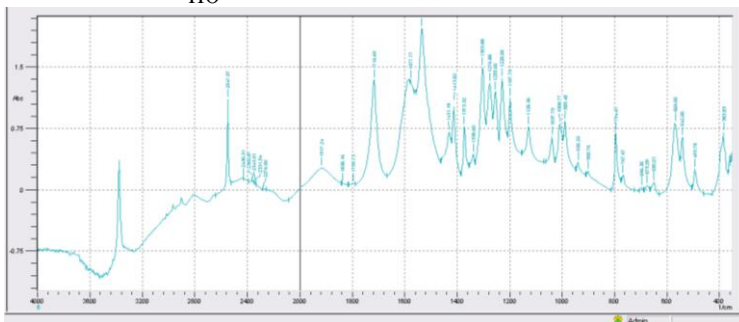
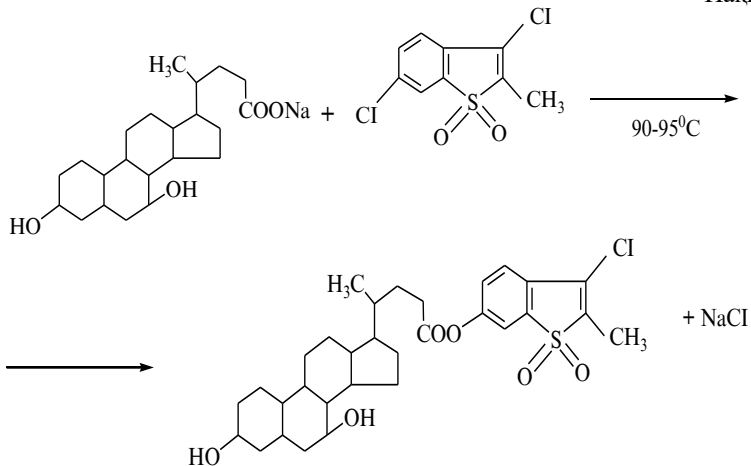
### **Пайвастшавии кислотаи ҳолан бо 3,6-дихлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид**

Кислотаҳои ҳолан яке аз пайвастаҳои фаъоли биологӣ дар байни стероидҳо буда, барои пайваст ва ҳосилҳои нав ба аминокислотаҳо ва пептидҳо роҳи навро барои ҳосил кардани пайвастаҳои нави биологӣ фаъол дар химияи органикӣ ба вучуд овардааст. Кислотаҳои ҳолан дар замони муосир дар тиб ба ҳайси яке аз маводи доруворӣ фаъол барои табобати бисёре аз бемориҳои чигар ва системаи гепатобилиарӣ истифода мешавад. Барои ҳосил кардани пайвастаҳои нави фаъоли биологӣ кислотаҳои ҳолан бо 3,6-дихлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид ва дар доираи ин пайвастаҳо ба даст овардани моддаи нав, ки ҳосиятҳои баланди табобати дорад мо синтези мақсаднокро ба роҳ мондем. Реаксияҳои ҷойивазкунӣ дар пайвастаҳои сулфури бисиклӣ, бешубҳа, тавачҷӯҳи тадқиқотчиёро ба худ ҷалб менамояд, аммо бояд ба назар гирифт, ки хангоми гузаштан аз сулфидҳои бисиклини бензо дар тиофенҳо ба S-оксидҳо ва диоксидҳои онҳо хусусияти тақсимои зичии электронҳо ба қуллӣ тағйир меёбад, шаклҳои нав ба вучуд меоянд.

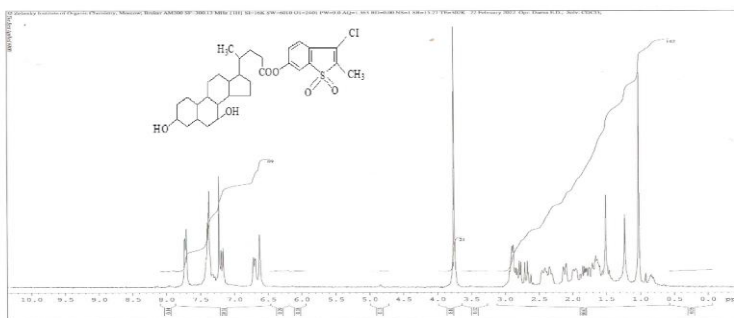
Барои 3,6-дихлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид реаксияҳои ҷойивазкунии электрофилӣ душворанд. Нитрататсия танҳо дар шароити вазнин сурат мегирад, ба ҷои бромизатсияи ивазкунанда, бром ба пайванди дугонаи гетеросикл илова карда мешавад. Дар адабиёт дар бораи реаксияҳои ҷойивазкунии нуклеофилӣ дар ин системаҳо маълумот мавҷуд аст.

Рафтори намакҳои кислотаи ҳолан дар пайвастшавии бо 3,6-дихлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид омӯхта шуд. Реаксияҳои бо кислотаи ҳолан дар ҳарорати  $140-145^\circ\text{C}$  дар муддати 4-4,5 соат бо истифода аз 1,4-диоксан ҳамчун ҳалкунанда гузаронида шуданд ва ин боиси пайдоиши силсилаи пайвастаҳои зерин гардид.

Дарачаи тозаги пайвастаҳои 6-хлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид кислотаи ҳолан таввасути усули ХГМ тасдиқ карда шуда барои омӯхтани дигар параметрҳои он таҳлилҳои СИ, РМП ва ХМҚ гузаронида шуд.



Расми 3 СИ-6-хлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид -3α, 7β-дигидроксикислотаи холан



Расми 4 РМП-6-хлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид -3α, 7β-дигидроксикислотаи холан (дар ҳалқунандаи CDCl<sub>3</sub>)

## Хосиятҳои физикӣ-химиявӣ пайвастаҳои синтезкардашуда

Номгӯи пайвастаҳо	Баромад, %	Ҳ.г., °C	С,% <u>Ёфта шуд</u> Ҳисоб	Н,% <u>Ёфта шуд</u> Ҳисоб	Брутто- формула
6-хлор-2-метил-бензо в тиофен-1,1-диоксид -3 $\alpha$ -гидрокси-	87	198-199	<u>67.23</u> 67.59	<u>13.58</u> 13.63	C <sub>33</sub> H <sub>46</sub> ClO <sub>5</sub> S
6-хлор-2-метил-бензо в тиофен-1,1-диоксид -3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси-	83	188-189	<u>65.34</u> 65.36	<u>13.22</u> 13.63	C <sub>33</sub> H <sub>46</sub> ClO <sub>6</sub> S
6-хлор-2-метил-бензо в тиофен-1,1-диоксид -3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидрокси-	73	155-156	<u>65.34</u> 65.36	<u>13.22</u> 13.63	C <sub>33</sub> H <sub>46</sub> ClO <sub>6</sub> S
6-хлор-2-метил-бензо в тиофен-1,1-диоксид - 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -тригидрокси-	86	180-181	<u>69.57</u> 70.58	<u>9.76</u> 9.82	C <sub>33</sub> H <sub>47</sub> ClO <sub>7</sub> S
6-хлор-2-метил-бензо в тиофен-1,1-диоксид - 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -трикетон-	87	166-167	<u>69.57</u> 70.58	<u>9.76</u> 9.82	C <sub>33</sub> H <sub>47</sub> ClO <sub>7</sub> S
6-хлор-2-метил-бензо в тиофен-1,1-диоксид -3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-	83	166-167	<u>65.34</u> 65.36	<u>13.22</u> 13.63	C <sub>33</sub> H <sub>46</sub> ClO <sub>6</sub> S



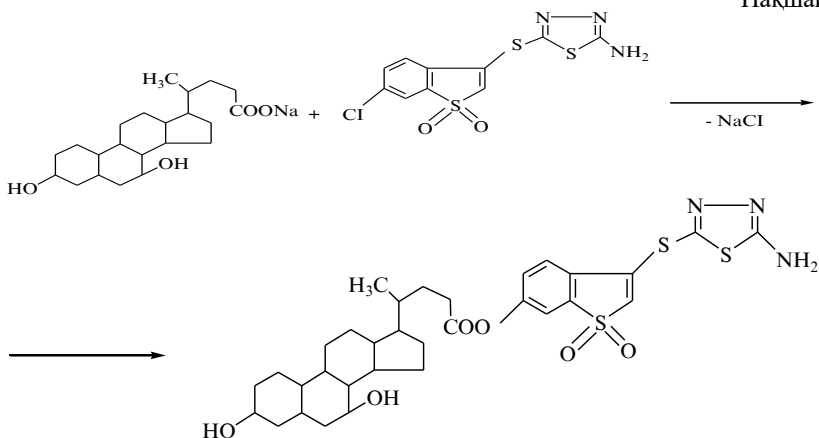
Дар асоси таҳлили спектри инфрасурхи (ИС) пайвастаҳои синтезкардашуда муайян карда шуд, ки дар соҳаҳои  $400-4000\text{ см}^{-1}$  якқатор рахҳои спектрии интенсивнокиашон мухталиф дида мешавад, ки ин рахҳо ба лапиши валентӣ ва деформатсионии бандҳои химиявӣ шомиланд: дар соҳаҳои  $\nu$ ,  $711-742\text{ см}^{-1}$  лапишҳои валентии C-H;  $1791\text{ см}^{-1}$  лапишҳои валентии CO;  $2810-2841\text{ см}^{-1}$  лапишҳои валентии  $-\text{CH}_2-$ ; лапишҳои валентии OH бошад дар соҳаҳои  $3222-3410\text{ см}^{-1}$  мушоҳида карда шуданд. Нопадидшавии рахҳои фурубарӣ дар соҳаҳои  $2910-3110\text{ см}^{-1}$  (лапиши валентии гуруҳҳои карбоксил) ошкор карда шуданд. Нишон дода шуд, ки дар спектри инфрасурхи (ИС) пайвастаҳои синтезкардашуда рахҳои фурубарии интенсивнокиашон баланд ва миёна дида мешаванд ва гуруҳҳои функционалии асосӣ пайдо карда шуданд. Рӯйхати пайвастаҳо, ҳосилнокӣ бо %, нуктаи ғудозиш ва маълумоти таҳлили элементҳо дар ҷадвали 4 оварда шудааст. Ҷй тавре ки аз ҷадвали 4 дида мешавад, маҳсули пайвастаҳои ҳосилшуда 73-87% ташкил медиҳад.

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

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

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

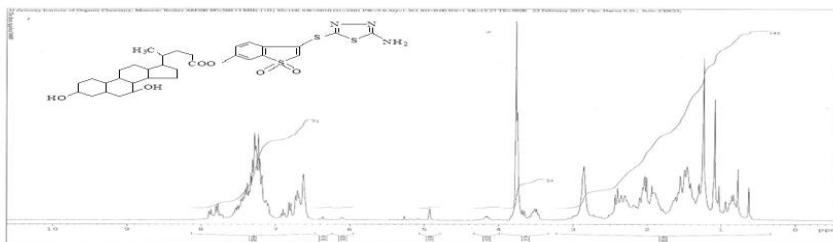
Барои ба даст овардани маълумоти пурратар дар бораи табиати бисикли ибтидоӣ дар реаксияҳои ҷойивазкунии нуклеофилӣ, мо кушиш кардем, ки реаксияи боҳамтаъсиркунии 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид бо кислотаи холан дар муҳити этанол гузаронем. Шароити оптималии гузариши ин реаксия дар ҳарорати  $75-80^{\circ}\text{C}$  дар муддати 5-6 соат аст. Таносуби моддаҳои ба реаксия дохилшаванда 1:1 аст. Ба сифати катализатор пиридини муғлак истифода шуд.



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

Дар расми 6 РМП 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид) 3а, 7β-дигидрокси кислотаи холян оварда шудааст. Чи тавре ки аз расми 5, спектри РМП 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид) 3а, 7β-дигидрокси кислотаи холян дида мешавад дар соҳаҳои  $\delta = 7.5$  то  $8.0$  х.м., мултиплети бензол синглети ОН-гурӯҳ; дар соҳаҳои  $\delta = 3.3-3.7$  х.м. бошад гурӯҳҳои синглетҳои боқимондаи пропанӣ, ва гурӯҳҳои амини бошад дар соҳаҳои  $7,9-8,1$  х.м. мушоҳида карда мешаванд.

Маълумоти спектрҳои СИ, Масс., ва РМП сохт ва таркиби пайвастаҳои синтезкардашударо тасдиқ мекунанд.



Расми 5 РМП 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид) 3а, 7β-дигидрокси кислотаи холян (дар ҳалқунандаи  $\text{CDCl}_3$ )

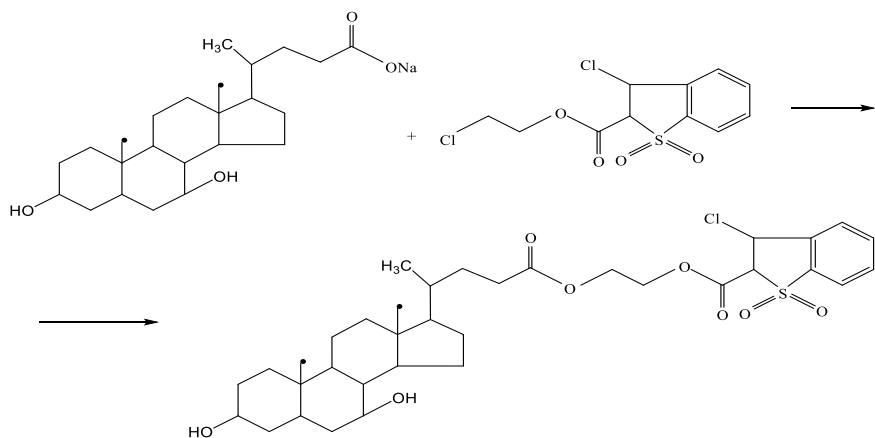
Ҳосиятҳои физикӣ-химиявии пайвастаҳои синтезкардашуда

Номи пайвастаҳои синтезкардашуда	Баромад, %	Ҳ. г. °С	С,% <u>Ёфта</u> <u>шуд</u> Ҳисоб	Н,% <u>Ёфта</u> <u>шуд</u> Ҳисоб	Брутто- формула
2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо в тиофен-1,1-диоксид -3 $\alpha$ -гидрокси кислотаи холан	88	183-184	<u>63.78</u> 63.95	<u>10.61</u> 10.63	C <sub>32</sub> H <sub>46</sub> O <sub>5</sub> S <sub>3</sub> N <sub>3</sub>
2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо в тиофен-1,1-диоксид -3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси кислотаи холан	83	172-173	<u>63.78</u> 63.95	<u>10.16</u> 10.18	C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub> N <sub>3</sub>
2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо в тиофен-1,1-диоксид -3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидрокси кислотаи холан	73	136-137	<u>63.78</u> 63.95	<u>10.12</u> 10.18	C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub> N <sub>3</sub>
2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо в тиофен-1,1-диоксид -3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -тригидрокси кислотаи холан	86	182-183	<u>60.82</u> 61.58	<u>7.82</u> 7.90	C <sub>33</sub> H <sub>51</sub> O <sub>7</sub> S <sub>3</sub> N <sub>3</sub>
2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо в тиофен-1,1-диоксид -3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -трикето кислотаи холан	87	165-166	<u>60.82</u> 61.58	<u>7.82</u> 7.90	C <sub>33</sub> H <sub>51</sub> O <sub>7</sub> S <sub>3</sub> N <sub>3</sub>
2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо в тиофен-1,1-диоксид -3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси кислотаи холан	83	155-156	<u>63.78</u> 63.95	<u>10.12</u> 10.18	C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub> N <sub>3</sub>

## Боҳамтаъсиркунии кислотаҳои холан бо 3-хлорбензо/в/тиофен-2-карбоксай

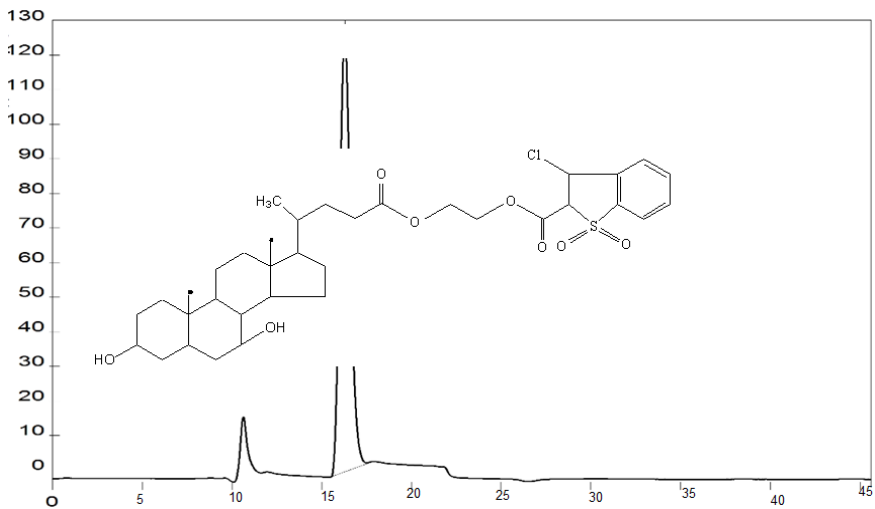
Стероидҳо яке аз пайвастаҳои сермаҳсули асоси буда, дар асоси онҳо моддаҳои зиёде синтез карда шудааст. Ҳосилкунии пайвастаҳои нав дар асосии ин синф яке аз самтҳои афзалиятнок дар химияи органикӣ ба ҳисоб меравад. Боҳамтаъсиркунии кислотаи холан бо 3-хлорбензо/в/тиофен-2-карбоксай, ки тавассути механизми реаксияи пайвастшавии амалӣ гардида ба ҳайси ҳалқунанда 1,4-диоксан истифода шудааст, ҳосилшавии силсилапайвастаҳои навро дар натиҷаи реаксияи мазкур мушоҳида кардан мумкин аст.

Нақшаи 5

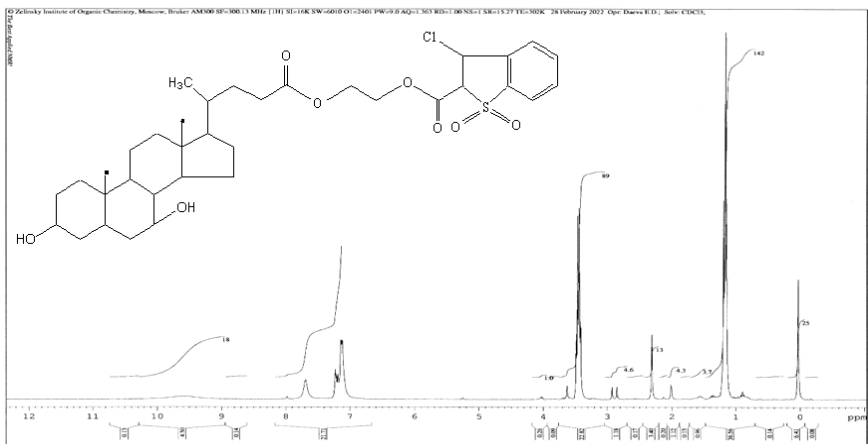


Ин шароит хуби реаксионӣ барои 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксии- 3 $\alpha$ , 7 $\beta$  дигидрокси- 5 $\beta$  -кислотаи холан таъмин намуда, маҳсули тозагии баланд медиҳад. Пайвастаҳои синтезкардашуда тавассути усулҳои муносири физикӣ-химиявӣ таҳлил карда шудааст, ки аз ҷумла барои омӯختани дараҷаи тозагии моддаҳо мо аз хроматографияи газии моегӣ истифода намудем, барои омӯختани дигар аз параметрҳои моддаҳои синтезкардашуда аз усулҳои СИ, РМП, ва спектри массавӣ истифода шуд.

Читавре, ки аз маълумоти спектри РМП-и 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксийл- 3 $\alpha$ , 7 $\beta$  дигидрокси-5 $\beta$  -кислотаи холан дида мешавад, ҷаҳиши валентӣ дар ҳудудҳои 0,68—0,70 х.м. ва 0,95-1,00 х.м. дар шакли синглет ба протонҳои 3Н ва 6Н баробар аст, ки ба гурӯҳҳои метил дар мавқеҳои 21, 18-19 ошқор шудаанд. Сигналҳо дар шакли мултиплет дар диапазони 1,0-2,0 х.м. ба протонҳои сиклии метилеи ошқор карда шуданд. Протонҳои метилеи дар С-20-23 дар ҳудудҳои 2,15-2,50 х.м. пайдо шуданд. Барои протонҳои гурӯҳҳои ОН дар ҳудудҳои 3,7 ва 4,0 х.м., протонҳои метилеи С-25-27 дар ҳудудҳои 3,5-3,7 х.м. пайдо мешаванд.



Расми 7 Хроматограммаи 1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил-  
3 $\alpha$ , 7 $\beta$  дигидрокси-5 $\beta$  -кислотаи холан



Расми 8 РМП-и 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил- 3 $\alpha$ , 7 $\beta$  дигидрокси-5 $\beta$  -кислотаи холан (дар ҳалқунандаи CDCl<sub>3</sub>)

Ҳосиятҳои физикӣ-химиявии пайвастаҳои синтезкардашуда

Номгуи найвастаҳои синтезкардашуда	Баромад %	Ҳ.г.	% С Ўфт. ҳисоб.	% Н Ўфт. ҳисоб.	Брутто-формула
1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси-5 $\beta$ -кислотаи холаи	84	191-192	$\frac{42,28}{42,18}$	$\frac{1,86}{1,76}$	C <sub>34</sub> H <sub>41</sub> O <sub>8</sub> ClS
1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидрокси-5 $\beta$ -кислотаи холаи	51	246-247	$\frac{42,72}{42,63}$	$\frac{2,21}{2,13}$	C <sub>36</sub> H <sub>42</sub> O <sub>8</sub> ClS
1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил 3 $\alpha$ , гидрокси-5 $\beta$ -кислотаи холаи	80	260-261	$\frac{53,69}{53,58}$	$\frac{2,07}{1,98}$	C <sub>36</sub> H <sub>41</sub> O <sub>7</sub> ClS
1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ дигидрокси-5 $\beta$ -кислотаи холаи	78	242-243	$\frac{44,39}{44,68}$	$\frac{1,94}{1,86}$	C <sub>36</sub> H <sub>42</sub> O <sub>8</sub> ClS
1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ тригидрокси-5 $\beta$ -кислотаи холаи	86	271-272	$\frac{44,21}{44,37}$	$\frac{2,62}{2,77}$	C <sub>37</sub> H <sub>43</sub> O <sub>9</sub> ClS

**Ҷустуҷӯи соҳаҳои истифодаи баъзе аз пайвастаҳои синтезкардашуда**

Дар асоси маълумоти дар боло овардашуда оид ба синтези пайвастаҳои нав мо омӯзиши ҳосиятҳои фармако-биохимиявии онҳоро дар моделҳои гуногуни фармакологӣ ба роҳ мондем. Натиҷаи омӯзиши пайвастаҳои синтезшуда нишон дод, ки онҳо ҳосияти баланди биологӣ дорад. Бо ин мақсад мо сараввал омӯзиши ҳосиятҳои зиддимикробии онҳоро ба роҳ мондем. Барои омӯзиши ҳосиятҳои пайвастаҳои мазкур мо аз ҳар зероби қор як моддаи синтез намударо барои омӯзиш интихоб намудем, ки инҳо мебошанд: 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил-3 $\alpha$ , 7 $\beta$  дигидрокси-5 $\beta$ -кислотаи холаи, 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси, 6-хлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид -3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси.

Дар асоси маълумоти имрӯзаи тибби муосир пайвастаҳои, ки дорои атоми сулфур ва хлор мебошанд, яке аз пайвастаҳои фаъол барои табобати бемориҳои зиддивирӯс, зиддибактерия ва зиддиилтиҳобӣ тавсия мегарданд.

Ҳамаи инро ба назар гирифта, мо дар таҳқиқоти худ фаъолияти зиддимикробии 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил-3 $\alpha$ , 7 $\beta$  дигидрокси-5 $\beta$ -кислотаи холаи, 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-

диоксид)-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси, 6-хлор-2-метил-бензо|в| тиофен -1,1-диоксид - 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси, мавриди санҷиш қарор додем.

Муайян кардани нишондиҳандаҳои захрнокии пайвастаҳои мазкур дар ҳайвоноти озмоиши таҷриба гузаронида шуд. Таҷрибаҳо дар мушчаҳои сафеди ҳар ду чинси ки вазнашон аз 25-27 грамм ва 25 каламушҳои сафеди безот, ки вазнашон 180-220 грамм ташкил медод таҷриба гузаронида шуд.

Натиҷаи таҳқиқотҳои гузаронида нишон, дод ки пайвастаҳои ба даст омада ҳосиятҳои пасти марговари доштаанд. Вояи максималии таҳаммулшавандаи пайвастаҳо 1,1-диоксид бензо/в|тиофен-3хлор-2-карбоксил-3 $\alpha$ , 7 $\beta$  дигидрокси-5 $\beta$  -кислотаи холян барои мушҳои сафед (100) – 580 мг/кг, LD50 - 769 мг/кг мебошад. Миқдори марговари LD100 1109 мг/кг аст. Барои пайвастаи 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)-3 $\alpha$ ,7 $\beta$  дигидрокси, LD100 - 426 мг/кг, LD50 - 503 мг/кг. Вояи марговар ва дигар нишондодҳо дар ҷадвали 7 оварда шудааст.

Пас аз анҷоми таҷрибаи дарозмуддати гузаронидашуда тағйироти узвҳо пас аз анҷоми ҷарроҳи гузаронида шуд, натиҷаи таҳқиқотҳо нишон дод, ки пайвастаҳои дар боло ишрашуда ҳосияти пасти марговари доштанд.

Ҷадвали 7

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

Номи моддаҳои синтезкардашуда	Нишондодҳои захрнокӣ, мг/кг		
	МПД	ЛД <sub>50</sub>	ЛД <sub>100</sub>
1,1-диоксид бензо/в тиофен-3хлор-2-карбоксил-3 $\alpha$ , 7 $\beta$ дигидрокси-5 $\beta$ -кислотаи холян	580	769	1102
2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо в тиофен-1,1-диоксид)-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси	426	503	920
6-хлор-2-метил-бензо в  тиофен -1,1-диоксид -3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси	452	625	987
1-хлор-3-метокситриптофало пропан-2-олов 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ – дигидрокси кислотаи холян	466	603	990
Этоний**	265	510	990

*Муаллиф миннатдори худро ба лабораторияи марказии таҳқиқоти илми ДДТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино, ва номзоди илмҳои химия Маҳкамова Б.Х. барои омухтани захрнокӣ ва фаъолнокии зиддимикробӣ баъзе пайвастаҳои синтезшуда баён мекунад.*

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

## ХУЛОСА

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

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

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

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

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

### **Тавсияҳо оид ба истифодаи амалии натиҷаҳои таҳқиқот**

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

2. Аз рӯи натиҷаи санҷишҳои фармакологӣ дар байни пайвастаҳои ба дастомادا: 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил-3 $\alpha$ , 7 $\beta$  дигидрокси-5 $\beta$  - кислотаи холан вояи максималии таҳаммулшавандаи пайвастаҳо (100) – 580 мг/кг, LD<sub>50</sub> - 769 мг/кг мебошад. Миқдори марговари LD<sub>100</sub> 1109 мг/кг аст. Барои пайвасти 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси, LD<sub>100</sub> - 426 мг/кг, LD<sub>50</sub> - 503 мг/кг аст. Ҳамин тариқ пайвастаҳои мазкурро ҳамчун моддаҳои камзаҳр дар соҳаи дорусозӣ тавсия кардан мумкин аст.



## ИНТИШОРОТ АЗ РҶӢИ МАВЗУИ ДИССЕРТАТСИЯ:

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

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

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

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

[4- М]. **Алимов, И.З.** Исследование фармакологической активности хлор-гидрометилового эфира-0-бензил тирозин 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ - дигидроксихолево́я кислота”. / Н.Ю.Самандаров, И.В.Щеглова, Б.Ш.Гафурова, **И.З.Алимов** // “Вестник Науки” № 6(51). стр. 253-259.

[5- М]. **Алимов, И.З.** Synthesis of benzo[b]thiophene-s-dioxidhobo acid and cholane /**И.З. Алимов**// SCIENCE AND WORLD International scientific journal, № 09 (86), 2020 The journal is founded in 2023 ISSN 2308-4804 стр. 77-80.

### Нахустпатент:

[6-М]. **Алимов, И.З.** 1-хлор-3-метокситриптофалопропан-2-ол-3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидроксикислотаи холонати дорои таъсири зиддимикробӣ. /Н.Ю. Самандаров, С.И. Раджабода, **И.З. Алимов, Ҷ.М. Обидов**// Заявка №2201666, на изобретение выдан малый патент № ТҶ 1371. МПК С07Ј9/00, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Республикӣ Таджикистан 18 апреля 2023 г. -Душанбе, 2023.

[7-М]. **Алимов, И.З.** Маводи растанигии «Саразм» дорои таъсири антиоксиданти ва талхаравонӣ /**Н.Ю. Самандаров, С.И. Раджабода, И.З. Алимов** // Заявка №2201666, на изобретение выдан малый патент № ТҶ 1371. МПК С07Ј9/00, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Республикӣ Таджикистан 18 апреля 2021 г. -Душанбе, 2021.

### Маводи конференсияҳои байналмилалӣ ва ҷумҳуриявӣ

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

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

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

[11-М]. **Алимов И.З.** Современное состояние и перспективы изыскания гепатопротекторов из растительных источников. / А. Ю. Самандаров, **И.З.Алимов**, Н.Ю. Самандаров, Мат.69-й год.конфр. ГОУ ТГМУ им.А.ибни.Сино 2021.

[12-М]. **Алимов И.З.** Влияние настойки "САРАЗМ" на процесс свертывающей системы у белых крыс при подостром (СС14) гепатите. //Н.Ю.Самандаров, **И.З.Алимов**, С.И.Раджабов, // Общество Науки и Творчества (Россия, г. Казань)-2020.

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

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

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

На правах рукописи

УДК:547.73.933

ББК:24.2 (2Т)

А-50

**АЛИМОВ Иззатулло Зинатуллоевич**

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ  
ХОЛАНОВЫХ КИСЛОТ С БЕНЗО[В]ТИОФЕН-  
1,1-ДИОКСИДОМ**

Специальность 02.00.03 - Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертация на соискание учёной степени  
кандидат химических наук

Душанбе - 2023 г.

Диссертация выполнена в научно-исследовательской лаборатории «Химии глицерина» им. д.х.н., профессора, член-корреспондента Академии наук РТ Кимсанова Б.Х., Научно-исследовательского Института Таджикского национального университета и Института Фундаментальной медицины ТГМУ им. Абӯали ибни Сино.

**Научные руководитель:** **Самандарзода Насрулло Юсуф** – кандидат химических наук, главный научный сотрудник Института Фундаментальной медицины ТГМУ им А.И. Сино

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

**Официальные оппоненты:** **Бандаев Сироджиддин Гадоевич** - доктор химических наук, профессор кафедры органической и биологической химии ГОУ ТГПУ им. С. Айни

**Абдуллаев Тоирджон Хасанбоевич** - кандидат химических наук, главный научный сотрудник Института химии имени В.И. Никитина НАНТ

**Ведущая организация:** Государственный Дангаринский Университет, кафедры химии

Защита диссертации состоится «07» декабря 2023 г. в 10:00 на заседании диссертационного совета, главный корпус, зал диссертационного совета 6D.КOA-010 при Таджикском национальном университете по адресу 734025, г. Душанбе, пр. Рудаки, 17. E-mail: [ikromovich80@mail.ru](mailto:ikromovich80@mail.ru)

С диссертацией можно ознакомиться на сайте [www.tnu.tj](http://www.tnu.tj) и в библиотеке Таджикского национального университета по адресу 734025, г. Душанбе, пр. Рудаки, 17.

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

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



Самихов И.И.Р.

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность работы.** Стероиды представляют собой широкий класс органических соединений, на основе молекулы этих соединения сегодня в мире используется множество лекарственных материалов, но, несмотря на это, число больных в мире с каждым годом увеличивается по данным Всемирной организации здравоохранения, этих показатель указывает нато, что требуется синтезировать новые соединения в области органической химии, особенно химии стероидов, чтобы синтезировать противовоспалительные и противовирусные препараты для различных пациентов гепатобилиарной системы, и желчных протоков на основе новых результатов.

Среди разделов органической химии гетероциклические соединения являются одной из важнейших отраслей органической химии.

Можно сказать, что  $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси-,  $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси- $5\beta$ -холановая кислота входит в состав многих препаратов, предназначенных для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей (в основном применяется в качестве литолитических препаратов). Кроме того, многие производные холановой кислоты проявляют повышенную ингибирующую активность в отношении ряда опухолевых клеток.

Благодаря активным группам холановых кислот, состоящим из карбоксильных и гидроксильных групп, на основе этих активных групп, можно получать новые синтетические соединения, которые можно использовать в качестве лекарственных материалов и противовирусных соединений в современной медицине.

**Уровень изучения научные, теоретические и методологические основы исследования.** Данная работа изучает один из основных вопросов исследований в области стероидов и особенно холановых кислот. Изучением этих соединений занимается эта научная школа. Анализируя литературу современной науки, можно привести исследования некоторых ученых, таких как Кадыров А.Х., Хайдаров К.Х., Назарова З.Дж., Махкамова Б.Х., Султанмамадова М.П., Самандаров Н.Ю. и т. д., которые имеют значительную активность по этой теме.

**Отношение исследований к программам (проектам) или научным темам.** Диссертация была выполнена в лаборатории «Химия глицерина» имени д.х.н., профессора, члена-корреспондента НАНТ Кимсанова Б.Х., в НИИ Таджикского национального университета в соответствии с проектом бюджетного распоряжения Республики Таджикистан «Производные  $\gamma$ -аминомасляной кислоты на основе эпихлоргидрина и  $\alpha$ -монохлоргидрина глицерина: синтез, свойства и применение» (номер государственной регистрации №0119ТJ01002).

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Цель исследования: синтез соединений на основе холановых кислот с 1,1-диоксидом бензо/в/тиофен-3-хлор-2-карбоксилком, 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-

(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси, 6-хлор-2-метилбензо|в| тиофен-1,1-диоксиды и изучение их биологических свойств.

**Задачи исследования:**

Для достижения поставленной цели в работе были решены следующие основные вопросы:

- изучение реакции образования эфиров холиновой кислоты как исходного материала;
- синтез натриевых солей холиновой кислоты в качестве исходного материала;
- исследование поведения эфиров холиновой кислоты в реакции бензо|в|тиофен-3-хлор-2-карбоксил-1,1-диоксида;
- изучение поведения эфиров холиновой кислоты в реакции 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксида).
- исследование поведения эфиров холиновой кислоты в реакции 6-хлор-2-метилбензо|в| тиофен-1,1-диоксид-6-хлор-2-метилбензо|в| тиофен-1,1-диоксид.
- изучение связи между строением синтезированных соединений и некоторыми компонентами, выделенными из лекарственных растений, с целью поиска путей их применения на практике;
- определенный содержанный холиновых кислот в биологический объект.

**Объект исследования** - холиновые кислоты, 1,1-диоксид бензо|в|тиофен-3-хлор-2-карбоксил, 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид), 6-хлор-2-метилбензо|в| тиофен-1,1-диоксиды.

**Предмет исследования.** Синтез сложных эфиров холиновых кислот, натриевых солей холиновой кислоты, 1,1-диоксид бензо|в|тиофен-3-хлор-2-карбоксила, 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид), 6-хлор-2-метилбензо|в| тиофен-1,1-диоксидов, изучение физико-химических свойств полученных веществ, а также поиск биологически активных веществ.

**Научная новизна диссертации:**

1. Установлен синтез сложных эфиров холиновых кислот с использованием различных спиртов;
2. Методом химических реакций изучено поведение 1,1-диоксидбензо|в|тиофен-3-хлор-2-карбоксильных, 1,1-диоксидбензо|в|тиофен-3-хлор-2-карбоксильных эфиров.
3. оптимальные условия синтеза 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид) холиновых кислот с целью изучения соответствующего поведения в обнаружении реакции нуклеофильного замещения с хлоридами различных кислот показало, что выход 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксида) высших кислот увеличивается.
4. изучение острой токсичности синтезированных соединений в сравнении с растительным сбором Сарамост.

**Практическая значимость диссертации:** ряд эфиров, синтезированных в данном исследовании, послужил моделью для синтеза новых производных 1,1-

диоксида бензо/в|тиофен-3-хлор-2-карбоксила, 2-амино-1,3, 4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси, 6-хлор-2-метилбензо|в| использо- вали тиофен-1,1-диоксиды.

Производные холановых кислот с 1,1-диоксидом бензо/в|тиофен-3хлор-2- карбоксила, 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1 - диоксид)- 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси, 6-хлор-2-метилбензо|в| Полученные тиофен-1,1-диоксиды об- ладают низкой токсичностью и широкой антимикробной активностью в отноше- нии штаммов стафилококков, нокардий, пастерелл и коринебактерий, выделен- ных из полевых штаммов.

***Основные позиции, которые необходимо принять для защиты:***

- разработаны методы синтеза некоторых сложных эфиров, алкилами- нооксипропилкетонových эфиров 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси- и 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ - дигидроксихолановых кислот;

- исследование безопасности 1,1-диоксида бензо/в|тиофен-3хлор-2- карбоксила, 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1- диоксид) - 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси, 6-хлор-2-метилбензо|в| тиофен-1,1-диоксиды дигидроксихо- лана. Показано, что эти соединения обладают антимикробной активностью в от- ношении изолятов стафилококков, пастерелл и коринебактерий от животных с респираторными заболеваниями.

- изучение острой токсичности синтезированных соединений холановой кислоты в сочетании с новыми веществами.

***Степень достоверности результатов:*** полученные данные предо- ставлены и обоснованы современными физико-химическими методами ис- следования, статистической обработкой результатов. В ходе исследования мы составили 38 списков соединений, 32 из которых являются вновь синтезиро- ванными соединениями. Чистоту веществ проверяли методом тонкослойной хроматографии и на хроматографическом аппарате «Хром-5» производства Чехии. Количество углерода, водорода, кислорода и азота определяли на при- боре «Варио» MICRO CUBE. Хлор определяли раствором методом. ИК- спектры синтезированных соединений изучали в диапазоне 400-4000 см<sup>-1</sup> на приборе Spесord IR-75 и спектрометре SHIMADZU, в виде суспензии в вазе- лине и таблетки с KBr. Состав и строение синтезированных соединений определяли методами масс-спектров (на приборе www.Chromatec.ru 5000. 2) и ПМА (на приборе «Bruker-500 Mgs», раствор в ампуле 50 мм, ампулы Norell-508- UP и Norell-S-5-500") были подтверждены. Биохимический ана- лиз проводили на приборе Stat-Fax 1904, Biohem, гематологическом анализа- торе Микрос-20+, хроматографе типа Хром-5, оснащенным пламенно- ионизационным детектором.

***Соответствие диссертации паспорту научной специальности.***

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

По пункту 1. Изучение строения и свойств органических соединений с использованием химических, физико-химических, физических методов исследования и теоретических расчетов. - глава 2.3.4.;

По п. 2. Исследование реакционной способности и механизмов реакций органических соединений. Теоретическое описание связей между строением, свойствами и реакционной способностью органических соединений.- главы 1.2. и 2.3.4;

Согласно п. 3. Открытие новых реакций органических соединений и методы их исследования - глава 2.3.4.5.;

Согласно п. 6. Промышленная органическая химия и научные основы технологии органического синтеза.- гл. 1.2 и 2.3.4.5.

**Личный вклад соискателя, научной степени исследования:** проведение исследований, поиск, анализ и обобщение научных данных химических, биологических и биохимических экспериментов, хроматографическое разделение реакционной смеси, выделение и очистка новых синтезированных продуктов и продуктов растительного происхождения, было проведено. Он определил строение полученных веществ с помощью физико-химических аналитических методов. Осуществил синтез производных холановой кислоты с целью получения соединений с лучшими биологическими свойствами. Автор непосредственно участвует в разработке плана исследования, подготовке статей к публикации и их изложение.

**Утверждение и внедрение результатов диссертации (Апробация работы).** Материал диссертационной работы был представлен и обсужден на ряде конференций, симпозиумов различной степени. Достижения химической науки к 25-летию независимости Республики Таджикистан, посвященные 70-летию образования Института химии имени В.И. Никитина НАНТ. (2016 г.), международная конференция «Комплексные соединения и аспекты их использования» (11-12 октября 2018 г.). Душанбе, 2018 г.; республиканская научно-практическая конференция, посвященная Международному десятилетию действий «Вода для устойчивого развития, 2018-2028 гг.», «80-летию Юсуфова Тилло Юсуфовича» на тему «Синтез новых биологически активных производных глицерина на основе аминокислот, пептидов и фуллеренов». С60» (28-29 июня 2018 г.). IV международная научная конференция: «Проблемы физической и координационной химии», посвященная 85-летию со дня рождения доктора химических наук, профессора Хаида Мухсиновича Якубова и чествованию памяти доктора химических наук, профессора Зухриддина Нуриддиновича Юсуфова. (3-4 мая 2019 г.). - 2019; сборник статей республиканской научно-практической конференции на тему «Предпосылки развития и перспективы химической науки в Республике Таджикистан», посвященной 60-летию химического факультета ДМТ и чествованию памяти академика АН РТ д.х.н., профессора Нуманова Ишонкула Усмановича (12-14 сентября 2020 г.). Душанбе-2020; сборник статей международной научно-практической



конференции на тему «Современные вопросы химии, их применение и перспективы», посвященной 60-летию кафедры органической химии и чествованию памяти профессора Холикова Ширинбека Холиковича (14 мая-15, 2021). Душанбе-2021 и Душанбе-2020; материалов III международной научно-практической конференции на тему «Развитие химической науки и областей ее применения», посвященной 80-летию чествования памяти члена-корреспондента НАНТ, д.х.н. профессора Кимсанова Бури Хакимовича (10 ноября 2021 г. ). материалы научно-практической конференции (70-летия) «Современная медицина: Традиции и инновации. ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. Мат. Научно-теоретическое собрание преподавателей и сотрудников НИИ ТНУ, посвященное «Годам развития промышленности (2022-2026)» и «Мавлоно Джалалиддин Балхи» 2022, 90-летию Института органической химии им. Н.Д. Зеленского и 10 -я конференция молодых учёных России 29-31 мая 2023 года.

**Публикации по теме диссертации.** Основной перечень данных диссертационных материалов опубликован в количестве 15 научных статей, патенты и тезисов, 4 из которых опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Президенте Республики Таджикистан, 2-патентов РТ, а также 8 тезисов в общем количестве докладов международных и республиканских конференций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из 140 страниц компьютерной распечатки и включает введение и 4 главы, обзор литературы, экспериментальную часть, объяснение результатов эксперимента, основные выводы работы, количество использованных источников, включающее 190. списки. Диссертация состоит из 13 рисунков, 31 схема и 12 таблиц.

## **ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Синтез, исследование сложных эфиров холановых кислот и изучение некоторых их реакций**

Стероиды это высокомолекулярные соединения в органической химии. Изучение этой области в настоящее время идет очень быстро, на основе этих новых соединений получают новые соединения для лечения больных гепатобилиарной и пищеварительной системы, противовирусные препараты. Результаты научных исследований показали, что активные группы этих соединений могут содержать перспективную молекулу, на основе которой можно получать новые биологические материалы.

Для решения основной задачи данной работы нами выполнен синтез ряда первичных галогензамещенных бензо|в| тиофен и бензо |в| тиофен-1,1-диоксида. В обзоре литературы мы кратко привели информацию о существующих методах синтеза этих смешанных гетероциклических соединений, поскольку они описаны и всесторонне обсуждены в ряде других работ. Холано-

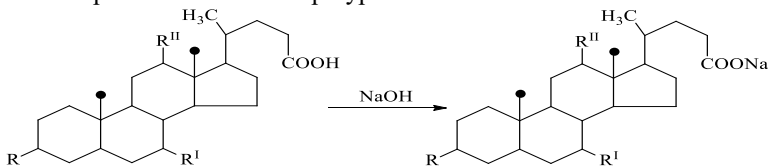
вые кислоты являются одними из важнейших соединений, используемых для получения новых соединений, на основе этих кислот нами (впервые) синтезированы сложные эфиры этой кислоты, реакцией этерификации. Открытие препаратов, применяемых для лечения различных паразитарных заболеваний, считается для современной медицины одним из главных вопросов современности, органической и фармацевтической химии. Природные холановые кислоты считаются эффективными препаратами для лечения желчнокаменной болезни и ряда заболеваний печени. Характеристики эталонных образцов холановых кислот приведены в таблице 1. Чистоту полученных соединений исследовали методом тонкослойной хроматографии и газовой хроматографии.

Таблица 1

**Характеристика холановых кислот**

Холановые кислот	Выход %	Т. п. °С	Найд. Выч. С %	Найд. Выч. Н %	Брутто-формула
3 $\alpha$ -гидрокси-	89	184-185	$\frac{76.39}{76.46}$	$\frac{10.56}{10.68}$	C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> O <sub>3</sub>
3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -дигидрокси-	74	177-178	$\frac{73.31}{73.36}$	$\frac{10.11}{10.18}$	C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> O <sub>4</sub>
3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -дигидрокси-	64	140-141	$\frac{73.40}{73.56}$	$\frac{10.13}{10.18}$	C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> O <sub>4</sub>
3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -тригидрокси-	87	198-199	$\frac{70.48}{70.54}$	$\frac{9.71}{9.79}$	C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> O <sub>5</sub>
3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -трикето-	98	237-238	$\frac{71.57}{71.64}$	$\frac{8.39}{8.45}$	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub>
3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси-	88	203-204	$\frac{73.22}{73.36}$	$\frac{10.09}{10.18}$	C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> O <sub>4</sub>

Кроме того, натриевые соли холановых кислот с хорошим выходом можно получить взаимодействием гидроксида натрия и соответствующих кислот в растворе диоксана при комнатной температуре 20-250°С. Схема 1



Здесь R=R<sup>II</sup>=OH, R<sup>I</sup>=H; R=R<sup>II</sup>=OH, R<sup>II</sup>=H; R=R<sup>I</sup>=OH, R<sup>II</sup>=H; R=R<sup>I</sup>=OH; R<sup>II</sup>=O.

Таблица 2.

Все синтезированные соли холяновых кислот представлены в  
Физико-химические константы первичных соединений

Натриевые соли холяновых кислот	Выход %.	Темп. пл, °С	Найдено, Вычислено		Брутто- формула
			% С	% Н	
3α,12α-дигидрокси-5β – холяновой кислоты	94	192- 194	$\frac{69.43}{69.54}$	$\frac{9.37}{9.48}$	C <sub>24</sub> H <sub>39</sub> O <sub>4</sub> Na
3α,7 α дигидрокси-5β – холяновой кислоты	96	Аморф.	$\frac{69.47}{69.54}$	$\frac{9.33}{9.48}$	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub> Na
3α,7β-дигидрокси-5β – холяновой кислоты	93	222- 224	$\frac{70.02}{69.70}$	$\frac{9.10}{9.22}$	C <sub>24</sub> H <sub>39</sub> O <sub>4</sub> Na
3α,7α- дигидрокси 12-кето-5β – холяновой кислоты	95	267- 268	$\frac{67.15}{67.27}$	$\frac{8.59}{8.70}$	C <sub>24</sub> H <sub>37</sub> O <sub>5</sub> Na

### Синтез бензо[в]тиофен-1,1-диоксидов с холяновой кислот

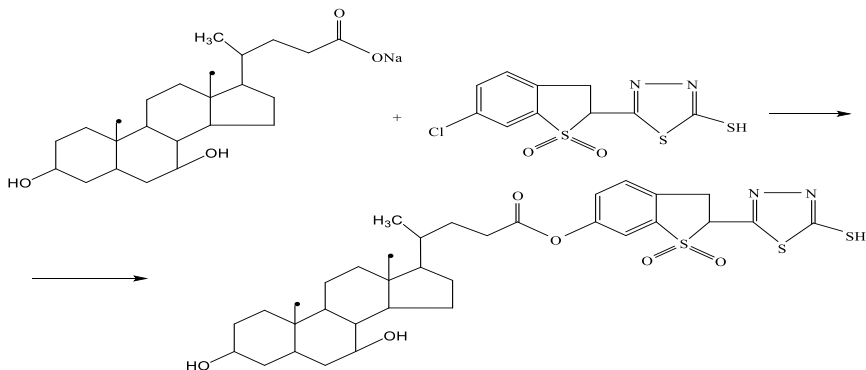
При взаимодействии с организмом бензо[в]тиофен-1,1-диоксидов, которые используются в качестве материалов химической обработки, он оказывает отрицательное воздействие на печень. В этой части работы мы попытались совместить стероиды с этим соединением бензо[в]тиофен-1,1-диоксидов. Бензо[в]тиофен-1,1-диоксид – одно из соединений, содержащих атомы серы и азота. Анализ научной литературы показывает, что эти соединения обладают высокими противовоспалительными, противогрибковыми и противораковыми свойствами. В этой части работы мы соединили холяновую кислоту с соединением посредством химических законов, то есть реакции сочетания. В результате образовались важные соединения холяновых кислот с бензо[в]тиофен-1,1-диоксидами.

С целью получения более полной информации о природе первичного бициклина в реакциях нуклеофильного замещения мы попытались провести реакцию взаимодействия бензо[в]тиофен-s-диоксидов с холяновой кислотой в среде этанола. Оптимальные условия для проведения этой реакции — температура 75-80°С в течение 2,5-3 часов. Соотношение веществ, вступающих в реакцию, составляет 1:1. В качестве катализатора использовали абсолютный пиридин.

По данным масс-спектра установлено, что основная фрагментация (разделение на части) соединений, например, вещества 3α,7β-дигидрокси холяновых кислот бензо[в]тиофен-1,1-диоксидов приводит к образованию молекулярных

ионов и масса этого вещества подтверждается. Если это вещество разделить еще на части, то химической связью между атомами углерода является гидроксильная группа. Степень чистоты веществ исследовали методом ГЖХ.

Схема 2



Спектр РМР 1-бензо[в]тиофен-1,1-диоксидов 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси холановой кислоты представлен на рисунке. Как показано на рисунке 2, спектр ПМР 1 бензо[в]тиофен-1,1-диоксидов 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси можно увидеть в полях  $\delta = 7,5-8,0$  ч.м., мультиплет синглетной ОН-группы бензола; на полях  $\delta = 7,7-8,1$  м.д. и наблюдение атома азота и  $\delta = 3,3-3,7$  м.д. наблюдаются группы оставшихся синглетов пропана.

Структуру синтезированных соединений также установили методом ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Таким образом, сигналы углерода диметиламинной группы соединения 30 находятся соответственно при  $\delta = 38,89$  ч.ч. Наблюдаются углеродные сигналы. - бромфенильная группа в области 136,11 ч.м., 133.01 (С-м), 136.54 ч.м. (С-и) и 122,44 ч.ч. (С-р) наблюдается. Наличие спектров ПМР  $^{13}\text{C}$  (в  $\text{CDCl}_3$ ) включает 30 сигналов в области 166,55 нм. (С-2), 119.09 ч.м. (С-5), 152,11 ч.ч. (С-6) и 143,12 ч.ч. также показана структура соединения.

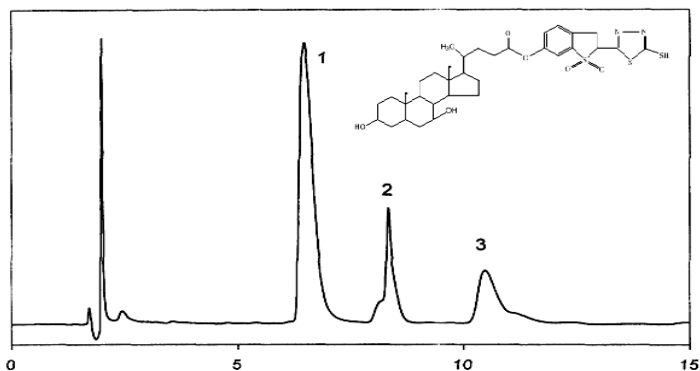


Рисунок 1 Хроматограмма бензо[в]тиофена-1,1-диоксид-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси холановых кислот



Рисунок 2 ПМР Бензо[в]тиофена-1,1-диоксид-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси холановых кислот (растворитель CDCl<sub>3</sub>)

Таблица 3.

Физико-химическая константа синтезированного соединения

Название: синтезированное соединение	выход, %	Т.пл. °С	С, % <u>Найдено</u> Вычислено	Н, % <u>Найдено</u> Вычислено	Брутто-формула
Бензо[в]тиофена-1,1-диоксид-3 $\alpha$ -гидрокси-	88	183-184	<u>63.78</u> 63.95	<u>10.61</u> 10.63	C <sub>32</sub> H <sub>46</sub> O <sub>5</sub> S <sub>3</sub> N <sub>2</sub>
Бензо[в]тиофена-1,1-диоксид-3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси холановых кислот	83	172-173	<u>63.78</u> 63.95	<u>10.16</u> 10.18	C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub> N <sub>2</sub>
Бензо[в]тиофена-1,1-диоксид-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидрокси холановых кислот	73	136-137	<u>63.78</u> 63.95	<u>10.12</u> 10.18	C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub> N <sub>2</sub>

Бензо в тиофена-1,1-диоксид- 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -тригидрокси холановых кислот	86	182-183	$\frac{60.82}{61.58}$	$\frac{7.82}{7.90}$	C <sub>33</sub> H <sub>51</sub> O <sub>7</sub> S <sub>3</sub> N <sub>2</sub>
Бензо в тиофена-1,1-диоксид- 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -трикетто холановых кислот	87	165-166	$\frac{60.82}{61.58}$	$\frac{7.82}{7.90}$	C <sub>33</sub> H <sub>51</sub> O <sub>7</sub> S <sub>3</sub> N <sub>2</sub>
Бензо в тиофена-1,1-диоксид-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси холановых кислот	83	155-156	$\frac{63.78}{63.95}$	$\frac{10.12}{10.18}$	C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub> N <sub>2</sub>

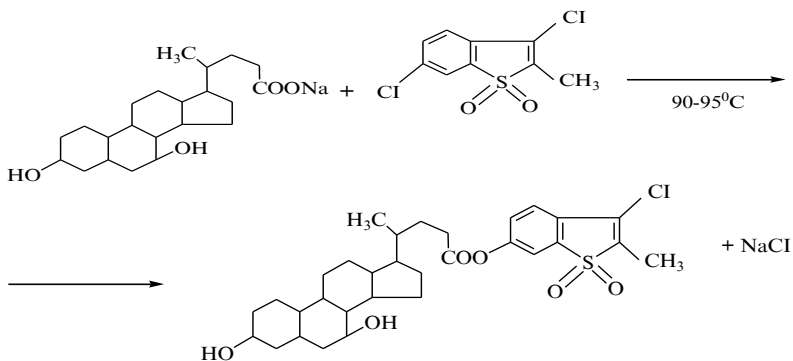
### Присоединение холановой кислоты с 3,6-дихлор-2-метилбензо|в|тиофен-1,1-диоксидом

Холановая кислота является одним из наиболее биологически активных соединений среди стероидов, и открывает новый способ связывания и образования новых аминокислот и пептидов для производства новых биологически активных соединений в органической химии. Кислоты в настоящее время используются в современной медицине как одни из активных лекарственных веществ для лечения многих заболеваний печени и гепатобилиарной системы. С целью создания новых биологически активных соединений холановых кислот с аминокислотами и в рамках этих соединений, чтобы получить новое вещество с высокими терапевтическими свойствами мы запустили целенаправленный синтез. Реакции замещения в бициклических соединениях серы, несомненно привлекают внимание исследователей, но необходимо учитывать характер распределения электронной плотности при переходе от бициклических сульфидов бензола в тиофенах к их S-оксидам и диоксидам она совершенно меняется, появляются новые формы.

Реакции электрофильного замещения для 3,6-дихлор-2-метилбензо|в|тиофен-1,1-диоксидом затруднены. Нитрование происходит только в жестких условиях, вместо заместительного бромирования по двойной связи гетероцикла, присоединяется бром. В литературе имеются сведения о реакциях нуклеофильного замещения в этих системах.

Изучено поведение солей холановой кислоты в сочетании с 3,6-дихлор-2-метилбензо|в|тиофен-1,1-диоксидом. Реакции с холановой кислотой проводились при температуре 140-145<sup>0</sup>C в течение 4-4,5 часов с использованием в качестве растворителя диоксана, что привело к образованию следующей серии. Переходным механизмом данной реакции является связывание за счет активных групп реагирующих соединений.

Схема 3



Степень чистоты соединений 6-хлор-2-метилбензо[в]тиофен-1,1-диоксида холановой кислоты подтверждали методом ГЖХ, а с целью изучения других его параметров ИК-спектров, RMP и физико-химических методами.

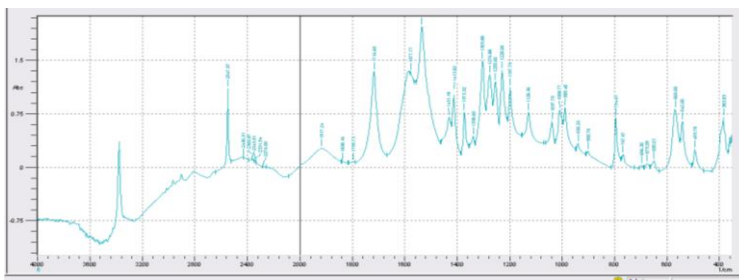


Рисунок 3 ИК-спектры 6-хлор-2-метилбензо[в]тиофен-1,1-диоксида -3α,7β-дигидроксихолановой кислоты.

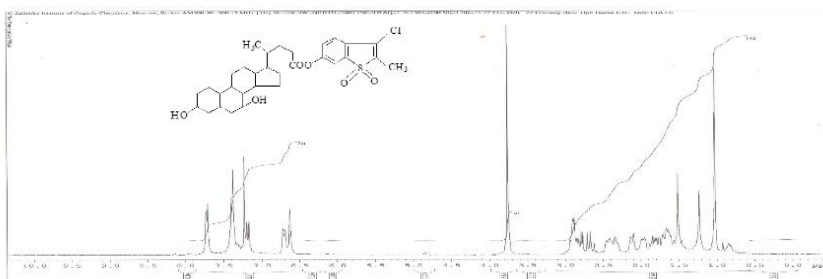


Рисунок 4 ПМР 6-хлор-2-метил-бензо[в]тиофен-1,1-диоксид -3α,7β-дигидрокси холановых кислот ( растворитель  $CDCl_3$ )

Таблица 4

## Физико-химические свойства синтезированных соединений

Названный соединений	Выход, %	Т.пл., °С	С,% <u>Найдено</u> Вычислено	Н,% <u>Найдено</u> Вычислено	Брутто- формула
6-хлор-2-метил-бензо в тиофен-1,1-диоксид -3 $\alpha$ -гидрокси-	87	198- 199	<u>67.23</u> 67.59	<u>13.58</u> 13.63	C <sub>33</sub> H <sub>46</sub> ClO <sub>5</sub> S
6-хлор-2-метил-бензо в тиофен-1,1-диоксид -3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси холановых кислот	83	188- 189	<u>65.34</u> 65.36	<u>13.22</u> 13.63	C <sub>33</sub> H <sub>46</sub> ClO <sub>6</sub> S
6-хлор-2-метил-бензо в тиофен-1,1-диоксид -3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидрокси холановых кислот	73	155- 156	<u>65.34</u> 65.36	<u>13.22</u> 13.63	C <sub>33</sub> H <sub>46</sub> ClO <sub>6</sub> S
6-хлор-2-метил-бензо в тиофен-1,1-диоксид - 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -тригидрокси холановых кислот	86	180- 181	<u>69.57</u> 70.58	<u>9.76</u> 9.82	C <sub>33</sub> H <sub>47</sub> ClO <sub>7</sub> S
6-хлор-2-метил-бензо в тиофен-1,1-диоксид - 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -трикетто холановых кислот	87	166- 167	<u>69.57</u> 70.58	<u>9.76</u> 9.82	C <sub>33</sub> H <sub>47</sub> ClO <sub>7</sub> S
6-хлор-2-метил-бензо в тиофен-1,1-диоксид -3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси холановых кислот	83	166- 167	<u>65.34</u> 65.36	<u>13.22</u> 13.63	C <sub>33</sub> H <sub>46</sub> ClO <sub>6</sub> S



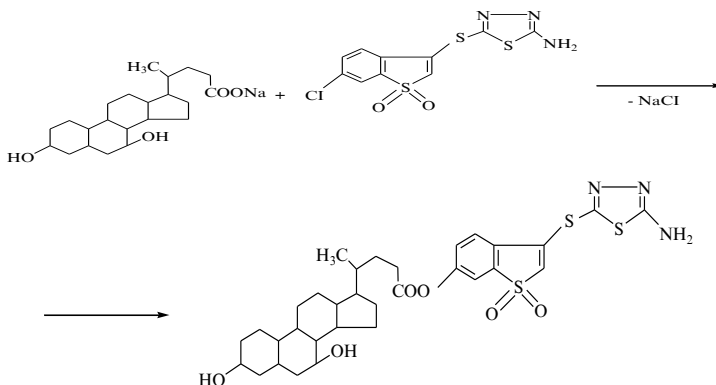
На основании анализа инфракрасного спектра (ИК) синтезированных соединений установлено, что в диапазоне 400-4000 см<sup>-1</sup> имеется ряд спектральных полос различной интенсивности, входящих в валентные изгибы и деформации химических полос: в диапазоне  $\delta$ , 711-742 см<sup>-1</sup> валентных всплесков СН; 1791 см<sup>-1</sup> валентная эмиссия СО; 2810-2841 см<sup>-1</sup> валентный спектр -СН<sub>2</sub>-; Всплески валентности ОН наблюдались в полях 3222-3410 см<sup>-1</sup>. Обнаружено исчезновение полос поглощения в области 2910-3110 см<sup>-1</sup> (валентный всплеск карбоксильных групп). Показано, что в инфракрасном спектре (ИК) синтезированных соединений видны линии поглощения высокой и средней интенсивности, а также обнаружены основные функциональные группы. Перечень соединений, выход в %, температура плавления и данные элементного анализа приведены в табл. Как видно из этой таблицы, выход полученных соединений находится в пределах 80-87%.

### **Присоединение холановых кислоты с 2-амино-1,3,4-тиадилолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)**

Механизм действия кислот различен, и в каких обменных процессах в организме они участвуют, еще не установлено. Известно, что холановые кислоты участвуют в различных биохимических процессах и используются при лечении различных заболеваний гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта, однако механизм действия этих соединений до конца не изучен. Анализ литературных данных показал, что необходимо усилить модификационный синтез с целью получения различных производных холановой кислоты. Следует отметить, что холановые кислоты содержат в своих молекулах ряд функциональных групп, что позволяет целенаправленно изменять их структуру, синтезируя тем самым на их основе новые производные с определенными физиологическими характеристиками.

При взаимодействии с организмом 2-амино-1,3,4-тиадилолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид), который используется в качестве материала для химической обработки, оказывает отрицательное воздействие на печень. В этой части работы мы попытались связать стероиды с этим химическим соединением.

С целью получения более полной информации о природе первичного бициклина в реакциях нуклеофильного замещения мы провели реакцию взаимодействия бензо|в|тиофен-1,1-диоксидов с холановой кислотой в среде этанола. Оптимальные условия для этой реакции - температура 75-80<sup>0</sup>С в течение 5-6 часов. Соотношение веществ, вступающих в реакцию, составляет 1:1. В качестве катализатора использовали абсолютный пиридин.



По данным масс-спектра установлено, что основная фрагментация (разделение на части) соединений, например, вещества бензо[в]тиофен-1,1-диоксидов 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси приводит к образованию молекулярных ионов и подтверждается масса этого вещества если это вещество разделить еще на части, то химической связью между атомами углерода будет гидроксильная группа. Степень чистоты синтезированных соединений исследовали методом ГЖХ.

2-амино-1,3,4-тиадиозолил-5-S-(3-бензо[в]тиофен-1,1-диоксид) 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидроксиолоановая кислота представлена на рисунке ПМР. Как показано на рисунке, спектр ПМР 12-амино-1,3,4-тиадиозолил-5-S-(3-бензо[в]тиофен-1,1-диоксид) виден в полях  $\delta = 7,5-8,0$  м.д., мультиплет синглетной ОН-группы бензола; на полях  $\delta = 3,3-3,7$  м.д. а остальные синглетные группы пропана и аминные группы в областях 7,9-8,1 м.д. наблюдаются.

Данные ИК, масс- и ПМР-спектров подтверждают структуру и состав синтезированных соединений.

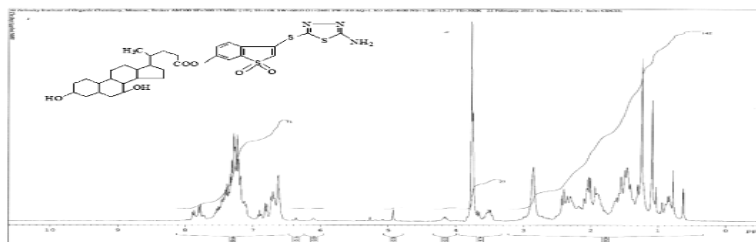


Рисунок 5 ИК-спектры 2-амино-1,3,4-тиадиозолил-5-S-(3-бензо[в]тиофен-1,1-диоксид)-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидроксиолоановой кислоты (в растворитель CDCl<sub>3</sub>)

Таблица 5

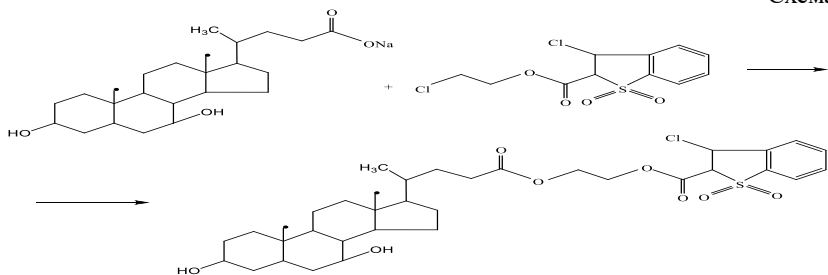
## Физико-химические константы синтезированных соединений

Синтезированный соединения	Выход %	Т. пл.	С, % <u>Найдено</u> Вычислено	Н, % <u>Найдено</u> Вычислено	Брутто- формула
2-амино -1,3,4- тиадизолил-5-S-(3- бензо в тиофен-1,1- диоксид -3α-гидрокси холановой кислоты	88	183- 184	<u>63.78</u> 63.95	<u>10.61</u> 10.63	C <sub>32</sub> H <sub>46</sub> O <sub>5</sub> S <sub>3</sub> N <sub>3</sub>
2-амино -1,3,4- тиадизолил-5-S-(3- бензо в тиофен-1,1- диоксид -3α,12α- дигидрокси холановой кислоты	83	172- 173	<u>63.78</u> 63.95	<u>10.16</u> 10.18	C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub> N <sub>3</sub>
2-амино -1,3,4- тиадизолил-5-S-(3- бензо в тиофен-1,1- диоксид -3α,7α- дигидрокси холановой кислоты	73	136- 137	<u>63.78</u> 63.95	<u>10.12</u> 10.18	C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub> N <sub>3</sub>
2-амино -1,3,4- тиадизолил-5-S-(3- бензо в тиофен-1,1- диоксид - 3α,7α,12α- тригидрокси холано- вой кислоты	86	182- 183	<u>60.82</u> 61.58	<u>7.82</u> 7.90	C <sub>33</sub> H <sub>51</sub> O <sub>7</sub> S <sub>3</sub> N <sub>3</sub>
2-амино -1,3,4- тиадизолил-5-S-(3- бензо в тиофен-1,1- диоксид - 3α,7α,12α- трикетто холановой кислоты	87	165- 166	<u>60.82</u> 61.58	<u>7.82</u> 7.90	C <sub>33</sub> H <sub>51</sub> O <sub>7</sub> S <sub>3</sub> N <sub>3</sub>
2-амино -1,3,4- тиадизолил-5-S-(3- бензо в тиофен-1,1- диоксид -1,1-	83	155- 156	<u>63.78</u> 63.95	<u>10.12</u> 10.18	C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub> N <sub>3</sub>

диоксид -3 $\alpha$ ,7 $\beta$ - дигидрокси холановой кислоты					
---	--	--	--	--	--

### Взаимодействие холановых кислоты с 3-хлорбензо/в/тиофен-2-карбоксии

Стероиды одни из наиболее продуктивных соединений, на основе которых синтезировано множество веществ. Производство новых соединений этого класса является одним из приоритетных направлений органической химии. При взаимодействии холановой кислоты с 3-хлорбензо/в/тиофен-2-карбоксии, которое осуществляется по механизму реакции сочетания, а в качестве растворителя используется 1,4-диоксан, образование новых рядов можно наблюдать как результат этой реакции.



Эти механизмы обеспечивают хорошие условия для реакции 1,1-диоксида бензо/об/тиофен-3хлор-2-карбоксии-3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты и обеспечивают продукты высокой чистоты. Синтезированные соединения анализировались современными физико-химическими методами, в частности, для изучения степени чистоты веществ применяли ГЖХ, для изучения других параметров синтезированных веществ методы СИ, РМП и масс-спектра.

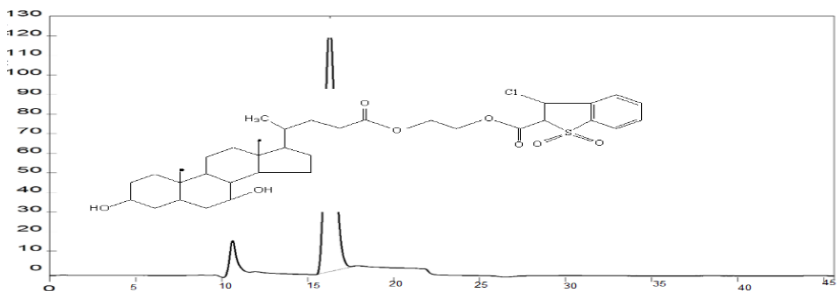


Рисунок 7  $^1\text{H}$ -диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил  $3\alpha$ ,  $7\beta$  дигидрокси- $5\beta$ -холановой кислоты

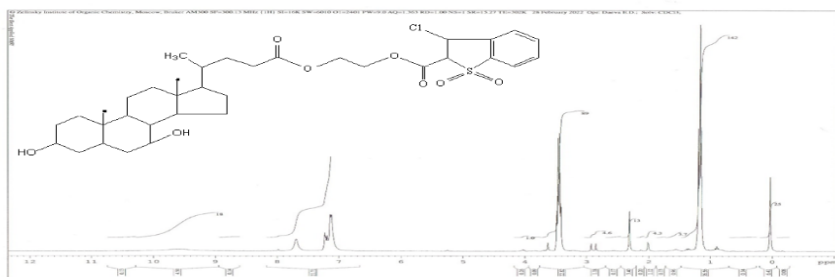


Рисунок 8 РПМ.  $^1\text{H}$ -диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил  $3\alpha$ ,  $7\beta$  дигидрокси- $5\beta$ -холановых кислот (растворитель  $\text{CDCl}_3$ )

Как видно из данных спектра ПМР соединений бензо/в/тиофен-2-карбоксил- $3\alpha$ ,  $7\beta$ -дигидрокси- $5\beta$ -холановой кислоты, полосы поглощения в области 0,68-0,70 ч.м. и 0,95-1,00 м.д. в синглетной форме он эквивалентен протонам  $3\text{H}$  и  $6\text{H}$ , отнесенным к метильным группам в положениях 21, 18, 19. Сигналы в виде мультиплета в диапазоне 1,0-2,0 м.д. отнесены к циклическим метиленовым протонам. Метиленовые протоны при  $\text{C-}20-23$  в область 2,15-2,50 м.д. появляются. мультиплексная форма. Для сочетания протонов  $\text{OH-}$  групп в область 3,7 и 4,0 ч.м. протоны метилена  $\text{C-}25-27$  в области 3,5-3,7 м.д. появляются.

Таблица 6

## Физико-химические константы синтезированных соединений

Синтезированый соединения	Выход %	Т. пл.	С, %		Брутто-формула
			Найдено Вычислено	Н, % Найдено Вычислено	
1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси-5 $\beta$ - холяновых кислот	84	191-192	$\frac{42,28}{42,18}$	$\frac{1,86}{1,76}$	C <sub>34</sub> H <sub>41</sub> O <sub>8</sub> ClS
1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидрокси-5 $\beta$ - холяновых кислот	51	246-247	$\frac{42,72}{42,63}$	$\frac{2,21}{2,13}$	C <sub>36</sub> H <sub>42</sub> O <sub>8</sub> ClS
1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил 3 $\alpha$ , гидрокси-5 $\beta$ - холяновых кислот	80	260-261	$\frac{53,69}{53,58}$	$\frac{2,07}{1,98}$	C <sub>36</sub> H <sub>41</sub> O <sub>7</sub> ClS
1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ дигидрокси-5 $\beta$ – холяновых кислот	78	242-243	$\frac{44,39}{44,68}$	$\frac{1,94}{1,86}$	C <sub>36</sub> H <sub>42</sub> O <sub>8</sub> ClS
1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ тригидрокси-5 $\beta$ - холяновых кислот	86	271-272	$\frac{44,21}{44,37}$	$\frac{2,62}{2,77}$	C <sub>37</sub> H <sub>43</sub> O <sub>9</sub> ClS

## ПОИСК ПРИМЕНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

На основании изложенной информации о синтезе новых соединений мы провели исследование их фармако-биохимических свойств на различных фармакологических моделях. Результат исследования синтезированных соединений показал, что они обладают высокими биологическими свойствами. С этой целью мы впервые начали изучать их антимикробные свойства. С целью изучения свойств этих соединений из каждого подраздела работы было выбрано для изучения по одному синтезированному веществу, а именно: 1,1-диоксид бензо|в|тиофен-3хлор-2-карбоксил-3 $\alpha$ , 7 $\beta$  дигидрокси-5 $\beta$ . -холановая кислота.2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси, 6-хлор-2-метил- бензо|в|тиофен-1,1-диоксид-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси.

На основании данных современной медицины соединения, содержащие атомы серы и хлора, рекомендуются в качестве одного из активных соединений для лечения противовирусных, антибактериальных и противовоспалительных заболеваний.

Учитывая все это, в наших экспериментах мы исследовали противомикробную активность 1,1-диоксида бензо|в|тиофен-3хлор-2-карбоксил-3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты, 2-амино-1,3, 4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси,6-хлор-2-метилбензо|в|Тиофен-1,1-диоксид-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси, нами протестирован.

Определение показателей токсичности этих соединений проводили на экспериментальных животных. Эксперименты проведены на белых мышках обоего пола массой 25-27 граммов и 25 стерильных белых крысах массой 180-220 граммов.

Результаты проведенных исследований показали, что полученные соединения обладают низкими летальными свойствами. Максимально переносимая доза соединений 1,1-диоксид бензо|в|тиофен-3хлор-2-карбоксил-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты для белых мышей (100) составляет 580 мг/кг, ЛД<sub>50</sub> - 769 мг/кг. Летальное количество ЛД<sub>100</sub> составляет 1109 мг/кг. Для соединения 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси ЛД<sub>100</sub> - 426 мг/кг, ЛД<sub>50</sub> - 503 мг/кг. Смертельная доза и другие показатели приведены в таблице 7.

После длительного изучения изменений органов после операции результаты исследований показали, что упомянутые выше соединения обладают низкой летальностью.

*Автор выражает благодарность руководителю центральной научно-исследовательской лаборатории ТГМУ имени А Сино и кандидату химических наук Махкамовой Б.Х. в описании некоторых синтезированных соединений с целью изучения их токсичности и противомикробной активности.*

Таблица 7

Исследование показателей токсичности синтезированных соединений в сравнении к этонию на экспериментальных животных

Названий	Параметры токсичности, мг/кг		
	МПД	ЛД <sub>50</sub>	ЛД <sub>100</sub>
бензо/в/тиофен-2-карбоксиамид-3 $\alpha$ , 7 $\beta$ дигидрокси-5 $\beta$ -холановых кислота	560	656	1023
1-хлор-3-метокситриптофало Пропан-2-олов 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси холановых кислота	466	603	990
Этоний**	265	510	990

---

\* Этоний — широко известный противомикробный препарат, который считается стандартом.



## Вывод

1. Впервые проведено исследование поведения эфиров холановой кислоты в реакции бензо/в|тиофен-3-хлор-2-карбоксил-1,1-диоксида и получены сложные эфиры холановой кислоты в качестве интермедиатов для синтез органических соединений [1-А, 2-А].

2. Исследование поведения эфиров холановой кислоты в реакции 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксида) и 6-хлор-2-метилбензо |в| тиофен-1,1-диоксид6-хлор-2-метилбензо|в| Определяли тиофен-1,1-диоксид [3-А, 4-А].

3. С целью поиска новых биологически активных веществ изучены химические свойства эфиров и сульфирование холановых кислот, а также определены оптимальные условия взаимодействия гидроксильных групп с п-толуолсульфохлоридом, приводящие к образованию соответствующих тозилокси групп. сложные эфиры, которые проявили противомикробные свойства [5-А, 6-А].

4. Изучение связи между строением синтезированных соединений с некоторыми компонентами, выделенными из лекарственных растений, было установлено с целью поиска путей их применения на практике [6-А, 7-А].

5. Установлено, что некоторые тозилоксиэфиры холановых кислот проявляют противомикробную активность в реакциях с различными хлорангидридами [6-А, 8-А, 9-А]

## Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

1. Вещества, полученные на основе 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксида) и 6-хлор-2-метилбензо| в | тиофен-1,1-диоксид6-хлор-2-метилбензо|в| Тиофен-1,1-диоксид может быть использован в качестве химического реагента при синтезе органических веществ.

2. По результатам фармакологических испытаний среди полученных соединений: 1,1-диоксид бензо/в|тиофен-3хлор-2-карбоксил-3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановая кислота максимально переносимая доза соединений (100) – 580 мг/кг, ЛД50 составляет 769 мг/кг. Летальное количество ЛД100 составляет 1109 мг/кг. Для соединения 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси ЛД100 - 426 мг/кг, ЛД50 - 503 мг/кг. Таким образом, эти соединения могут быть рекомендованы в качестве малотоксичных веществ в области фармацевтики.

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНЫ В СЛЕДУЮЩИХ РАБОТАХ:

**Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, рекомендованных  
ВАК при Президенте Республики Таджикистан и ФР:**

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

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

[3- А]. **Alimov, I.** 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 стр 16-19.

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

[5- А]. **Алимов, И.З.** Synthesis of benzo[b]thiophene-s-dioxidhobo acid and cholane /**И.З. Алимов**// SCIENCE AND WORLD International scientific journal, № 09 (86), 2020 The journal is founded in 2023 ISSN 2308-4804 стр. 77-80.

### *Малый патент:*

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

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

### **Статьи в материалах конференций:**

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

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

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

[11-А]. **Алимов И.З.** Современное состояние и перспективы изыскания гепатопротекторов из растительных источников. / А. Ю. Самандаров, И.З.Алимов, Н.Ю. Самандаров, Мат.69-й год.конфр. ГОУ ТГМУ им.А.ибни.Сино 2021.

[12-А]. **Алимов И.З.** Влияние настойки "САРАЗМ" на процесс свертывающей системы у белых крыс при подостром (CCl<sub>4</sub>) гепатите. //Н.Ю.Самандаров, **И.З.Алимов**, С.И.Раджабов, // Общество Науки и Творчества (Россия, г. Казань)-2020.

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

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

[15-А]. **Алимов И.З.** Синтез и изученный биологической активности пропан-1,2-дионового эфира холановая кислота./ Самандаров Н.Ю., Алимов И.З., Мухаммадиев Ф., Олимова Ш.// Мат. кон. молодых учёных России, Москва-2023 29-31май с. 48-49.

## Шарҳи мухтасар

**диссертатсияи Алимов Иззатулло Зинатуллоевия дар мавзӯи «Синтез ва таҳқиқи ҳосилаҳои кислотаҳои холан бо бензо|в|тиофена-1,1-диоксидҳо» барои дарёфти дараҷаи илмӣ номзади илмҳои химия аз рӯи ихтисоси 02.00.03 - Химияи органикӣ**

**Калидвожаҳо:** Синтези, эфирҳои мураккаб, стероидҳо, кислотаҳои холан, реаксияи этирификатсия, ҳосилаҳои глитсерин, 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -кислотаҳои холан, доруҳо, равандҳои биохимиявӣ, боқимондаи карбогидрат, стероидҳои синтезшуда ҳосилаҳои гуногуни кислотаҳои холан, литолитикӣ, гепатопротекторӣ, зиддивирӯсӣ, фаъолияти биологӣ.

**Мақсади таҳқиқот:** омӯзиши мунтазами кислотаҳои холан дар реаксияҳои табиати гуногундоша ҳангоми синтези эфирҳо, бензо|в|тиофена-s-диоксидҳо, бо мақсади муайян кардани фаъолияти биологӣ онҳо, роҳҳои истифодабарии пайвастаҳои синтезшуда.

**Мавзӯи (предмети) таҳқиқот.** Синтези эфирҳои мураккаби кислотаҳои холан, 3-хлорбензо|в|тиофен-2-карбоксигидразид 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-, 3-хлорбензо|в|тиофен-2-карбоксигидразид 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидрокси-, 12 $\alpha$ -тозилокси эфир 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -диатсетокси-5 $\beta$ - кислотаи метилхолани, омӯзиши ҳосиятҳои физикӣ-химиявӣ моддаҳои ба дастовардашуда ва инчунин дарёфти моддаҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъол.

**Аҳамияти амалии диссертатсия:** як қатор эфирҳои дар таҳқиқоти мазкур синтезшуда ҳамчун намуна барои синтези ҳосилаҳои нави маводи (воситаи) тозилсулфонил истифода шудаанд.

3-хлорбензо|в|тиофен-2-карбоксигидразид 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-, 3-хлорбензо|в|тиофен-2-карбоксигидразид 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидрокси-, 12 $\alpha$ -тозилокси эфир 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -диатсетокси-5 $\beta$ - кислотаи метилхолани ҳосилшуда захронокии паст ва нисбат ба парвардаҳои стафилококкҳо, нокардияҳо, пастереллаҳо, коринибактерияҳо, ки аз ҳайвоноти гирифтори бемориҳои роҳи нафас ҷудо карда шудаанд, фаъолнокии васеи зиддимикробӣ нишон медиҳанд.

### **Мавқеъҳои асосие, ки барои химоя бароварда мешаванд:**

-усулҳои коркардшудаи синтези баъзе эфирҳои мураккаб, эфирҳои алкиламинооксипропили кетонӣ кислотаҳои 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси- ва 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидроксиҳолан;

- омӯзиши безарарии эфири бензо|в|тиофена-s-диоксидҳо 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -метилҳолан-, 3-хлорбензо|б|тиофен-2-карбоксигидразид 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидрокси- ва 3-хлорбензо|б|тиофен-2-карбоксигидразид 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -кислотаҳои дигидрокси-ҳолан. Нишон дода шуд, ки ин пайвастаҳо бар зидди парвардаҳои стафилококк, пастерелла, коринибактерияҳо, ки аз ҳайвоноти гирифтори бемориҳои роҳи нафас ҷудо карда шудаанд, фаъолияти зиддимикробӣ нишон медиҳанд.

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

## АННОТАЦИЯ

диссертация Алимова Иззатулло Зинатуллоевича на тему «Синтез и исследование производных бензо[в]тиофен-1.1-диоксида на основе холановой кислоты» 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, 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановые кислоты, лекарственные препараты, биохимические процессы, углеводный остаток, синтезированные стероиды, различные производные холановой кислоты. литолитическая, гепатопротекторная, противовирусная, противомикробная, биологическая активность.

**Цель исследования:** систематическое изучение холановых кислот в различных реакциях при синтезе простых эфиров, бензо[в]тиофен-*s*-диоксидов с целью определения их биологической активности, способов использования синтезированных соединений.

**Объект исследования** - холановые кислоты, бензо[в]тиофен-*s*-диоксиды, тенофавир, 3-хлорбензо[в]тиофен-2-карбоксигидразид, 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-, 3-хлорбензо[в]тиофен-2-карбоксигидразид. 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидрокси-, 12 $\alpha$ -тозилокси эфир 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -диацетокси-5 $\beta$ -метилхолановой кислоты.

**Практическая значимость диссертации:** ряд синтезированных в работе эфиров был использован в качестве примеров для синтеза новых производных тозилсульфонила.

3-хлорбензо[в]тиофен-2-карбоксигидразид 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-, 3-хлорбензо[в]тиофен-2-карбоксигидразид 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидрокси-, 12 $\alpha$ -тозилокси сложный эфир 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -диацетокси-5 $\beta$ -кислоты Полученный метилхолин проявляет низкую токсичность и широкую антимикробную активность в отношении штаммов стафилококков, нокардий, пастерелл, коринебактерий, выделенных от животных с заболеваниями органов дыхания.

### **Основные позиции, которые необходимо принять для защиты:**

- разработаны методы синтеза некоторых сложных эфиров, алкиламинооксипропилкетонных эфиров 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси- и 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидроксихолановых кислот;

- изучение безвредности 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -метилхолана-, 3-хлорбензо[в]тиофен-2-карбоксигидразида 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидрокси- и 3-хлорбензо[в]тиофен-2-карбоксигидразида 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидрокси- холановые кислоты. Показано, что эти соединения обладают антимикробной активностью в отношении изолятов стафилококков, пастерелл и коринебактерий от животных с респираторными заболеваниями.

- изучение острой токсичности синтезированных соединений холановой кислоты в сочетании с новыми веществами.

## ANNOTATION

**dissertation by Alimov Izzatullo Zinatulloevich on the topic “Synthesis and research of benzo[*b*]thiophene-s-dioxide derivatives based on cholic acid” for the academic degree of Candidate of Chemical Sciences in specialty 02.00.03 – Organic chemistry**

**Key words:** Synthesis, esters, steroids, cholic acids, esterification reaction, glycerol derivatives, 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholic acids, drugs, biochemical processes, carbohydrate residue, synthesized steroids, various derivatives cholic acid. litholytic, hepatoprotective, antiviral, antimicrobial, biological activity.

**Purpose of the study:** systematic study of cholic acids in various reactions during the synthesis of ethers, benzo[*b*]thiophene-s-dioxides in order to determine their biological activity and methods of using the synthesized compounds.

**Object of study:** cholic acids, benzo[*s*]thiophene-s-dioxides, tenofavir, 3-chlorobenzo[*b*]thiophene-2-carboxyhydrazide, 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -dihydroxy-, 3-chlorobenzo[*b*]thiophene-2-carboxyhydrazide. 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihydroxy-,12 $\alpha$ -tosyloxy ester of 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -diacetoxy-5 $\beta$ -methylcholic acid.

**Practical significance of the dissertation:** a number of esters synthesized in the work were used as examples for the synthesis of new tosylsulfonyl derivatives. 3-chlorobenzo[*b*]thiophene-2-carboxyhydrazide 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -dihydroxy-, 3-chlorobenzo[*b*]thiophene-2-carboxyhydrazide 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihydroxy-,12 $\alpha$ -tosyloxy ester 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -diacetoxy-5 $\beta$ - acids The resulting methylcholine exhibits low toxicity and broad antimicrobial activity against strains of staphylococci, nocardia, pasteurilla, and corynebacteria isolated from animals with respiratory diseases.

### **The main positions that need to be taken for protection:**

- methods have been developed for the synthesis of some esters, alkylaminoxypropyl ketone esters of 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -dihydroxy- and 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihydroxycholic acids;
- study of the safety of 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -dihydroxy-5 $\beta$ -methylcholane-, 3-chlorobenzo[*n*]thiophene-2-carboxyhydrazide 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihydroxy- and 3-chlorobenzo[*n*]thiophene-2-carboxyhydrazide 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihydroxy-cholane acids. These compounds have been shown to have antimicrobial activity against isolates of Staphylococcus, Pasteurella and Corynebacteria from animals with respiratory diseases.
- study of the acute toxicity of synthesized cholic acid compounds in combination with new substances.

Ба чоп \_\_.09.2023 иҷозат дода шуд. Андозаи 60x84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Қоғази офсет. Чопи офсет. Гарнитураи Times New Roman ТҶ.  
Қузъи чопии шартӣ 3,5.  
Теъдоди нашр \_\_ нусха. Супориши №\_\_.

ҚДММ “ЭР-граф”.  
734036, ш. Душанбе, кӯчаи Р. Набиев, 218.  
Тел: (+992 37) 227-39-92. E-mail: rgraph.tj@gmail.com