

Ба ҳуқуқи дастнавис

УДК: 547.7-678

ББК: 24.2

С-17

**САМАНДАРЗОДА Насрулло Юсуф**

**СИНТЕЗИ ҲОСИЛАҲОИ НАВИ  
КИСЛОТАҲОИ ХОЛАН ВА ОМУЌИШИ ХОСИЯТҲОИ  
БИОЛОГИИ ОНҲО**

**Ихтисос 02.00.03 - Химияи органикӣ**

**АВТОРЕФЕРАТИ**

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

**Душанбе-2023**

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

**Мушовирони илмӣ:** **Қодиров Абдурахмон Ҳафизович** - доктори илмҳои химия, профессор  
**Раҷабзода Сирочиддин Икром**-доктори илмҳои химия, профессор, директори Институди илмию таҳқиқотии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон

**Муқарризони расмӣ:** 1. **Пулатов Элмурод Холикулович**- доктори илмҳои химия, сарҳодими Институди химияи ба номи В.И. Кикитгинаи АМИТ

2. **Абдуллоев Шаҳобиддин Ҳасанбоевич**- доктори илмҳои химия, профессори кафедраи химияи Донишгоҳи давлати Андиҷони Ҷумҳурии Узбекистон.

3. **Ҷумаев Бахшullo Боқиевич**- доктори илмҳои биология, профессор, узви вобастаи АМИТ, сарҳодими илмии Институди ботаника, физиология ва генетикаи растани АМИТ.

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

Ҳимояи диссертатсия «28» декабри соли 2023, соати 10:00 дар ҷаласаи шурои диссертатсионии 6Д.ҚОА-010 назди Донишгоҳи миллии Тоҷикистон дар бинои асоси, ошонаи 2, ТШД баргузор мегардад. Суроға: 734025, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ, 17. E-mail: [ikromovich80@mail.ru](mailto:ikromovich80@mail.ru)

Бо мухтавои диссертатсия ва фишурдаи он тавассути сомонии [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 фириастода шудааст.

**Иҷроқунандаи вазифаи котиби илмии шурои диссертатсионӣ,**  
доктори илмҳои техникӣ, дотсент



**Самихов Ш.Р.**

## МУҚАДДИМА

**Мубрамиш мавзу таҳқиқот:** Бо пешрафти илм ва техника имрӯз дар ҷаҳони муосир масъалаи синтези моддаҳои нави органикӣ ва омӯзиши пайвастаҳои фаъоли биологӣ хеле босуръат ҷараён дорад. Яке аз вазифаҳои хеле муҳиме, ки дар назди химияи органикӣ ва синтетикӣ гузошта шудааст, ин зарураги синтези моддаҳои нави органикӣ ва зиёд намудани маводи табобатӣ, барои бемориҳои системаи гепатобилиарӣ, роҳҳои талхагузар, бемориҳои вирусии гепатит, ҷарбнокшавии ҷигар, ҷарбнокшавии ғайриалкаголии ҷигар, роҳҳои синтез намудани моддаҳои нави фаъоли биологӣ ва мунтазам омӯختани хосиятҳои муфиди онҳо ба шумор меравад.

Гуфтан мумкин аст, ки кислотаҳои ҳолан доираи васеи фаъолияти биологӣ дошта, барои гузаронидани реаксияҳои химиявӣ ва модификатсияи минбаъда чун ашёи ибтидоӣ хеле мувофиқ мебошад.

Объекти таҳқиқот мо дар худ молекулаҳои умедбахше доранд, ки дар оянда метавонад муҳимтарин маводи доруворихое, ки барои муолиҷаи бемориҳои гуногуни ҷигар, роҳҳои талхагузар, кам ва паст намудани консентратсияи холестерин, билирубин ва дигар навъи липидҳои мавриди истифода қарор гиранд.

Ҳаминро бояд қайд кард, ки тибқи таҳлили адабиёти илмӣ 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидрокси, 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси 5 $\beta$ -кислотаи ҳолан ба таркиби аксар маводи доруворие шомил аст, ки онҳо барои муолиҷаи бемориҳои ҷигар ва системаҳои талхагузар (асосан чун маводи литолитӣ) истифода мешаванд. Ғайр аз ин, дар қорҳои илмӣ-таҳқиқотии профессорон: Заварзин И.В., Саломатин О.В. оварда шудааст, ки бисёре аз ҳосилаҳои кислотаҳои ҳолан қобилияти баланди несткардани хучайраҳои бадсифатро доранд.

Бинобар ин дар асоси маълумоти адабиёти илмӣ ҳулоса бароварда, мо мақсад гузоште, ки омӯзиши хосиятҳои физикӣ-химиявиро биологияи эфирҳои кислотаҳои ҳоланро дар асоси атсилҳосилаҳо, глитсидпайвастаҳо, эфирҳои пропан-1,2-диолҳо, мавриди таҳқиқ қарор диҳем.

**Дарачаи таҳқиқи мавзуи илмӣ.** Реаксияи боҳамтаъсиркунии кислотаҳои ҳолан бо спиртҳо, фенолҳо, аминҳо, эфирҳо, кислотаҳои карбонӣ ва дигар ҳосилаҳои функционали алифатӣ ва ароматии карбогидрогенҳо омӯхта шудааст. Бо вучуди ин, маълумот дар адабиёти илмӣ оид ба синтез ва омӯзиши кислотаҳои ҳолан: аз ҷумла бо атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо, пропан 1,2 диолҳои глитсерин 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 қори диссертатсионии мазкур, қоркарди методикаи синтези эфирҳои мураккаби кислотаҳои ҳолан ба роҳ монда шуда, оид ба синтез, боҳамтаъсиркунии атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо, пропан 1,2 диолҳои глитсерин ва омӯзиши хосиятҳои биологияи онҳо дар моделҳои гуногуни фармакологӣ дар муқоиса бо маҷмуъи гиёҳи Гепасаф сӯхан меравад.

**Робитаи таҳқиқот бо барномаҳои (лоихаҳо) ва ё мавзӯҳои илмӣ.** Диссертатсия дар озмоишгоҳи «Химияи глитсерин»-и ба номи д.и.х., профессор, узви вобастаи АМИТ Кимсанов Б.Ҳ., назди Институти илмию таҳқиқотии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон мутобик ба лоихаҳои фармоиши бучети Ҷумҳурии Тоҷикистон аз рӯйи мавзуи «Ҳосилаҳои  $\gamma$ -аминокислотаи равғанӣ дар асоси эпихлоргидрин ва  $\alpha$ -монохлоргидрин глитсерин: синтез, хосият ва истифодабарии он» (рақами ба қайдгирии давлатиаш №0119TJ01002) иҷро карда шудааст.

## ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ

**Мақсади таҳқиқот:** ин синтези ҳосилаҳои нави кислотаҳои холиан дар асоси атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин ва таввасути усулҳои муносири таҳлил муайян кардани таркиб, сохти моддаҳои синтезкардашуда ва омӯзиши хосиятҳои биологӣ онҳо дар моделҳои гуногуни фармакологӣ дар муқоиса бо маҷмӯъи Ғепосаф мебошад.

### **Вазифаҳои таҳқиқот:**

- Синтези эфирҳои мураккаби кислотаҳои холиан ва таҳқиқ намудани таъсири табиати гурӯҳҳои алкилӣ бо баромади эфирҳои мувофиқ;
- Таҳқиқ намудани реаксияҳои атсилиронӣ дар қатори эфирҳои мураккаби кислотаҳои холиан;
- Коркарди шароитҳои оптималии синтези эфирҳои пропан-1,2-диоли 5β-кислотаҳои холиан;
- Синтези пайвастаҳои нав аз ҳисоби гурӯҳи карбоксилӣ кислотаҳои холиан бо тенофавир пайвастаҳо;
- Синтези пайвастаҳои нав аз ҳисоби гурӯҳи карбоксилӣ кислотаҳои холиан бо энтекавир пайвастаҳо;
- Синтез ва омӯзиши кислотаҳои холиан бо N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин;
- Ҷустуҷӯи роҳҳои имконпазирӣ моддаҳои синтезкардашуда дар моделҳои гуногуни фармакологӣ дар муқоиса бо маҷмӯъи Ғепосаф бо мақсади дарёфти соҳаҳои истифодаи амалии онҳо.

**Объекти таҳқиқот** кислотаҳои холиан, атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин башумор мевад.

**Мавзӯи (предмети) таҳқиқот.** Синтези эфирҳои мураккаби кислотаҳои холиан дар асоси атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин, омӯзиши хосиятҳои физикӣ-химиявии моддаҳои ба дастовардашуда ва инчунин дарёфти моддаҳои аз ҷиҳати биологӣ ғайб.

### **Навгониҳои илмӣ таҳқиқот:**

1. Аввалин маротиба шароитҳои оптималии методикаи синтези ҳосилаҳои нави эфирҳои мураккаби кислотаҳои холиан дар асоси атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин дарёфт карда шуд.
2. Шароитҳои реаксияи этерефикатсияи зерӣ таъсири гурӯҳҳои COOH кислотаҳои холиан омӯхта шуданд. Ошкор карда шуд, ки баромади маҳсулоти атсилиронӣ дар натиҷаи истифодабарии эфирҳои метилӣ ва этилии кислотаҳои мувофиқ меафзояд.
3. Аввалин маротиба синтези пайвастаҳои нав аз ҳисоби гурӯҳҳои карбоксилӣ кислотаҳои холиан бо тенофавир пайвастаҳо ошкор карда шуд;
4. Аввалин маротиба шароити оптималии синтези пайвастаҳои нав аз ҳисоби гурӯҳҳои карбоксилӣ кислотаҳои холиан бо энтекавир пайвастаҳо ошкор карда шуда, хосиятҳои физикӣ-химиявии онҳо омӯхта шуданд.

5. Нақшаи синтези эфирҳои пропан 1,2-диолҳо аз ҳисоби занҷири паҳлӯии кислотаҳои ҳолан, ки намакҳои натрийгии кислотаҳои мувофиқро доранд, коркард гардида, тағбиқи амалии ҳудро ёфтаанд, ошкор гардид, ки молекулаи пропан-1,2-диол боиси хусусияти литолитикӣ гардид.
6. Омӯзиши характери рафтори ҳосилаҳои нави кислотаҳои ҳолан, ки молекулашон аз боқимондаҳои атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин иборатанд дар зери таъсири зарбаи электронӣ таҳқиқ карда шудаанд.
7. Дар таркиби зардоби хуни беморони ҷарбзерикунии ҷигар мавҷуд будани кислотаҳои ҳолан муқаррар карда шудаанд ва аҳамияти ташҳиси онҳо ошкор карда шуд.
8. Аввалин маротиба таҳқиқот ва тағбиқи ҳосиятҳои литолитӣ ва гепатопротективии баъзе ҳосилаҳои нави кислотаҳои ҳолан дар муқоиса бо маҷмӯи гиёҳи Гепосаф, омӯхта шуд.
9. Роҳҳои имконпазири моддаҳои синтезкардашуда дар моделҳои гуногуни фармакологӣ дар муқоиса бо маҷмӯи гиёҳи Гепосаф тавсия карда шудаанд.

**Аҳамияти назарияии таҳқиқот:** як қатор эфирҳои мураккаби кислотаҳои ҳолан синтез кардашудаанд, ки метавонанд чун намуна барои таҳлили кислотаҳои ҳолан манбаҳои биологӣ дорой патологияи гепатобилиарӣ тавсия шаванд, инчунин ин натиҷаҳо метавон барои ташҳиси бемориҳои ҷигар тавсия намуд; дар натиҷаи гузаронидани реаксияи атсилронӣ таввасути занҷири паҳлӯгии стероидҳои кислотаи ҳолани атсилҳосила эфир, - 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -диатсетоксиметил-5 $\beta$  кислотаи ҳоланро ҳосил карда шуд. Ин мавод захинокии нисбатан паст ва фаъолияти баланди зиддимикробиро доро мебошад; эфирҳои пропан 1,2-диолҳои 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$  кислотаи ҳолан синтез карда шуд, ки таъсири литолитӣ, гепохолестеринӣ ва гепатопротективӣ дошта дар мавриди холестази шадид инчунин аз ҷиҳати самарабахши фаъолнокии баландтарро, нисбат ба кислотаи Урсодезоксихолан ва маводи растанигии «Гепосаф» зоҳир менамояд.

**Аҳамияти илмӣ амалии таҳқиқот** дар он аст, ки усули қулайи синтези ҳосилаҳои нави кислотаҳои ҳолан бо атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин коркард шуданд;

- ҳосилаҳои нави кислотаҳои ҳолан, ки дар молекулашон боқимондаҳои атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин доранд, дар соҳаи фарматсевгӣ истифода бурдан мумкин аст;

- аз маҳсулотҳои нисбатан дастрас ва арзон: атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан-1,2-диолҳои глитсерин ҳосил намудани маҷмӯи васеи ҳосилаҳои нави кислотаҳои ҳолан имконпазир аст;

- натиҷаҳои моддаҳои ҳосилкардашуда маводи маълумотӣ ба ҳисоб рафта, барои мутахассисоне, ки ба синтези моддаҳои органикӣ машғуланд ва дар раванди таълим ҳангоми хондани лексия аз химияи органикӣ, биоорганикӣ ва курсҳои махсус ба таври васеъ истифода намудан мумкин аст.

- натиҷаҳои бадастомада дар раванди таълим дар кафедраи химияи органикӣ факултети химияи Донишгоҳи миллии Тоҷикистон ва Пажӯҳишгоҳи тибии бунёдии

муассисаи давлатии таълимии Донишгоҳи давлатии тибии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино ҳангоми хондани курсҳои махсус, иҷрои қорҳои курсӣ, магистрӣ ва таҳқиқотӣ тағбиқ гардида, донишҷӯён, магистрон ва унвонҷӯён натиҷаҳои қори мазкурро мавриди истифода қарор дода метавонанд.

***Нуктаҳои ба ҳимоя пешниҳодшаванда:***

- натиҷаҳои синтез ва таҳқиқи реаксия дар асоси гурӯҳи СООН-и кислотаҳои ҳолан бо атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин;

- маълумот оид ба синтези ҳосилаҳои нави кислотаҳои ҳолан дар асоси атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин;

- усулҳои омӯзиши синтези ҳосилаҳои нави кислотаҳои ҳолан дар асоси атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин;

- натиҷаҳои пайваستاгии атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин аз ҳисоби таъсири гурӯҳи (СООН) карбоксилӣи кислотаҳои ҳолан;

- алокаи байни сохт ва фаъолияти биологӣ натиҷаҳои таҳқиқоти пай дар пай оид ба тартиби гузаронидани реаксияҳои гуногун, дар асоси истифода намудани гурӯҳҳои карбоксилӣ, гидроксилӣ, глитсидӣ ва кетонии баъзе кислотаҳои ҳолан;

- фаъолнокии биологӣ эфирҳои пропан-1,2-диолҳои кислотаҳои ҳолан дар қиёс бо маводи растанигии «Гепасаф»: ҳосиятҳои зиддимикробӣ, холелитолитӣ, литолитӣ, гипохолестеринӣ ва фаъолнокии гепатопротектории онҳо;

- натиҷаҳои таҳқиқи газохроматографии миқдорӣи кислотаҳои ҳолан дар зардобаи хуни одамони солим ва беморони холестетсидӣ шадид, холесистити музмин, гепатит ва сиррози чигар, стеатози чигар дар марҳилаҳои гуногун ва стеатогепатит.

***Дарҷаи эътимоднокии натиҷаҳо:*** маълумотҳои бадастомада бо усулҳои замонавии физикӣ-химиявӣ таҳқиқот, қоркарди статикӣ натиҷаҳо таъмин ва асоснок карда шуд. Ҳангоми гузаронидани таҳқиқот 68 номгӯӣи пайвастаҳоро ҳосил намудем, ки 52 номгӯӣи онҳоро пайвастаҳои нав синтезшуда ташкил медиҳад. Тозагии моддаҳо бо усули хроматографияи маҳинқабат ва дар асбоби хроматографии «Хром-5» истеҳсоли Чехия санҷида шуданд. Миқдори карбон, гидроген, оксиген ва нитроген дар асбоби «vario» MICRO CUBE муайян карда шуданд. Хлор бо усули ғудохта муайян карда шуд. Спектрҳои ИС-и пайвастаҳои синтезкардашуда дар соҳаҳои 400-4000 см<sup>-1</sup> 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, маҳлӯл 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 навяи «Хром-5», ки бо детектори шӯълагӣ –ионизатсионӣ мучаҳҳаз аст, гузаронидем.

***Мутобикати диссертатсия ба шиносномаи ихтисоси илмӣ.***

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

Мувофиқи банди 1. Омӯзиши сохт ва ҳосиятҳои пайвастаҳои органикӣ бо истифодаи усулҳои химиявӣ, физикӣ-химиявӣ, физики таҳқиқот ва ҳисобҳои назариявӣ. – боби 2.3.4.;

Мувофиқи банди 2. Омӯзиши қобилияти реаксионӣ ва механизмҳои реаксияҳои пайвастаҳои органикӣ. Тавсифи назариявии вобастагҳои байни сохт, ҳосият ва қобилияти реаксионии пайвастаҳои органикӣ.– бобҳои 1.2. ва 2.3.4;

Мувофиқи банди 3. Кашфи реаксияҳои нави пайвастаҳои органикӣ ва усулҳои таҳқиқи онҳо.– боби 2.3.4.5.;

Мувофиқи банди 6. Химияи органики саноатӣ ва асосҳои илмӣ технологияи синтези органикӣ.– бобҳо. 1.2 ва 2.3.4.5.

**Саҳми шахсии доктараби дараҷаи илмӣ дар таҳқиқот:** ин таҳқиқот, дарёфт, таҳлил ва ҷамъбасти маълумоти илмӣ оид ба экспериментҳои химиявӣ, биологӣ ва биохимиявӣ, ҷудокунии хроматографии омехтаи реаксионӣ, ҷудокунии ва тоза кардани маҳсули нави синтезшуда ва аз растаниҳо ҳосилнамударо иҷро намудааст. Сохти моддаҳои бадастовардари, тавассути усулҳои таҳлилии физикию-химиявӣ муайян кард. Синтези ҳосилаҳои кислотаи ҳоланро бо мақсади ҳосил намудани пайвастаҳои дорои ҳосиятҳои бехтари биологӣ иҷро кардааст. Муаллиф дар қоркарди нақшаи таҳқиқот, омода намудани мақолаи фишурдаҳо ба ҷоп ва маърузаи онҳо бевосита саҳмгузор 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 конференсияи байналмиллалӣ Конференсияи илмӣ умумироссиягӣ бо иштироки байналхалқӣ нейтропротексияи фармакологӣ Санкт-Петербург 2013. 61-умин Конференсияи илмӣ амалии ДДТТ ба номи А. Сино «Саҳми илми тибб дар амалан нигоҳдории тандурустӣ бо иштироки байналмиллалӣ (Душанбе. 2013); 62-умин Конференсияи илмӣ-амали (бо иштироки байналмиллалӣ) ДДТТ ба номи Сино «Илми тиб ва маориф». 20-Солагии Конститутсия (Душ.2014). Маҷмӯи мақолаҳои форуми аввалини ихтироъкорони Тоҷикистон. (Душ. 2014)., Маҷлаи илмӣ-амалии «Саноати хусусӣ ва бозор» (Душ.2014). Конференсияи илмӣ-амалии «Татбиқи дастовардҳои гастроэнтерологияи муосир дар амалан нигоҳдории тандурустӣ (Душанбе- 2014). Конференсияи илмӣ-амалӣ, бахшида ба 1150 Солагии олим, энциклопедисти тоҷику форс , табибалхимиядон ва файласуф Абубакр Муҳаммад Ибн Закариёи Розӣ (Душ. 2015) Маҷмӯи мақолаҳои Конференсияи минтақавӣ дар мавзӯи «Ҳолати илм дар ҷумҳурӣ» (Душ.2015). Конференсияи ҷумҳуриявӣ «Ҳолати илми химия ва таълими он дар муассисаҳои таълимӣи ҚТ» (Душ. 2015). Хониши намунавии XIII, дастовардҳои илми химия дар 25 –соли истиқлолияти давлатии ҚТ бахшида ба 70-Солагии ташкилбёии Пажӯҳишгоҳи химия ба номи В.И. Никитин АИ ҚТ. (Душ. 2016), конференсияи байналмиллалӣ «Пайвастҳои комплекси ва ҷанбаҳои истифодабарии онҳо» (11-12 октябри соли 2018). Душанбе, 2018; конференсияи ҷумҳуриявӣ илмӣ-амалӣ бахшида ба Даҳсолаи байналмиллалӣ амал «Об барои рушди устувор, соҳаи 2018-2028», «80-солагии ёдбуди Юсуфов Тилло Юсуфович» дар мавзӯи «Синтези ҳосилаҳои нави глисеринии аз ҷиҳати биологӣ ғайб дар асоси аминокислотаҳо, пептидҳо ва фуллерен C<sub>60</sub>»(28-29 июни соли 2018). конференсияи IV байналмиллалӣ илмӣ: «Масъалаҳои химияи физикӣ ва координатсионӣ», бахшида ба 85-солагии доктори илмҳои химия, профессор Ҳомид Муҳсинович Якубов ва ғиромидошти хотираи доктори илмҳои химия, профессор Зухриддин Нуриддинович Юсуфов. (3-4 майи соли 2019). -Душанбе -2019; маҷмуаи мақолаҳои конференсияи ҷумҳуриявӣ илмию амалӣ дар мавзӯи “Заминаҳои рушд ва дурномаи илми

химия дар Ҷумҳурии Тоҷикистон”, бахшида ба 60-солагии факултети химияи ДМТ ва гиromидошти хотираи д.и.х., профессор Академики АИ ҶТ Нӯъмонов Ишонқул Усмонович (12-14 сентябри соли 2020). Душанбе-2020; маҷмуаи мақолаҳои конференсияи байналмилалӣ илмию амалӣ дар мавзӯи «Масъалаҳои муосири химия, таъбиқ 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-2020; маводи конференсияи III байналмилалӣ илмию амалӣ дар мавзӯи «Рушди илми химия ва соҳаҳои истифодабарии он», бахшида ба 80-солагии гиromидошти хотираи д.и.х., узви вобастаи АМИТ, профессор Кимсанов Бӯри Ҳақимович (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 ҳайати устодону кормандони ИИТ ДМТ бахшида ба “Солҳои рушди саноат (солҳои 2022-2026)” ва “Бузургдошти Мавлоно Ҷалолиддини Балхӣ” 2022, 90-солагии Институти химияи органикӣ ба номи Зеленский Н.Д ва 10-умин конфронси олмони ҷавони Россия 29-31 майи соли 2023 чоп шудааст.

**Интишорот аз рӯйи мавзӯи диссертатсия.** Феҳристи асосии маводи диссертатсионии маъмур дар ҳаҷми 73 қорҳои илмӣ ба таъб расонида, 3 монография, 29 мақола дар маҷмӯаҳои илмӣ аз ҷониби Комиссияи олии аттестатсионии назди Президенти ҶТ тавсия шуда ва дигар маҷмӯаҳои илмӣ байналмилалӣ нашр шуда, инчунин 12 нахустпатент Ҷумҳурии Тоҷикистон дар ҷиҳати ҳаққидааст ва 29 тезис ва фишурдаҳо дар нашрияҳои дигари илмӣ ва маводи конференсияҳо ба чоп расидаанд.

**Соҳтор ва ҳаҷми диссертатсия.** Таҳқиқоти диссертатсионӣ аз 275 саҳифаи чопи компютерӣ иборат буда, аз 19 ҷадвал, 26 тасвири графикӣ нақша иборат аст. Диссертатсия аз 5 боб иборат буда, дорони пешгуфтор, баррасӣ ва таҳлили адабиёт, қисми таҷрибавӣ, баррасии натиҷаҳои эксперименталӣ ҳулосаҳои асосии қор, таъдоди адабиёти истифодашуда иборат аз 300 номгӯро дар бар мегирад.

## **МУҲИМТАРИН НАТИҶАҲОИ ТАҲҚИҚОТ ВА МУҲОКИМАИ ОНҲО**

**Синтез, таҳқиқи эфирҳои мураккаби кислотаҳои ҳолан ва омӯзиши баъзе реаксияҳои онҳо**

Дар марҳилаи кунунии рушди илм дар тамоми ҷаҳон онд ба усулҳои бехтар, роҳҳо ва синтези доруҳои нави таъсирбахш тавачҷуҳи ҳоса дода мешавад.

Аз сабаби мураккабии синтези онҳо, дар адабиёт шумораи муайяни таҳқиқот мавҷуданд, ки ба ҷустуҷӯи пайваستاҳои муфид дар асоси бисёр функционалии кислотаҳои ҳолан нигаронида шудаанд.

Бинобар ин диққати махсусро ҳосилаҳои кислотаҳои ҳолан дар асоси эфирҳои аминокислотаҳо ва пептидҳои дорони боқимондаҳои глитсерини ифода мекунанд, азбаски дар онҳо қатори гурӯҳҳои функционалӣ дида мешаванд, ки мувофиқи мақсад тағйир додани сохти химиявӣ ва инчунин синтез намудани пайваستاҳои нав ва имкониёти фаъолияти биологӣ муайянро метавонанд, зоҳир кунанд.

Ба ҳайси моддаи аввала мо пайваستاҳои зеринро мавриди таҳқиқот қарор додем, ки дар дар ҷадвали 1 оварда шудааст.



Тавсифи кислотаҳои холан

Кислотаҳои холан ва эфирҳои мураккаби онҳо	Баромад, %	Ҳ, гуд. °С	С % Ёфт. Ҳисоб.	Н % Ёфт. Ҳисоб.	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 $\alpha$ -трикетон-	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>

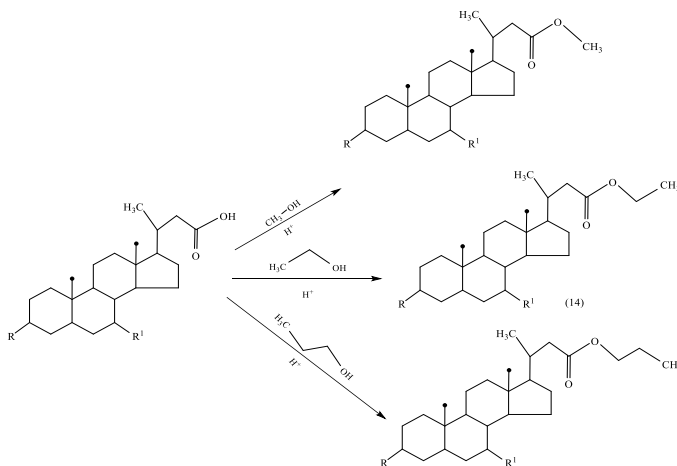
### Синтези эфирҳои мураккаби кислотаи холан

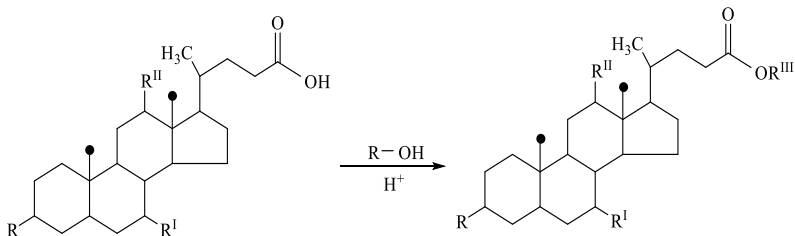
Ин реаксия тавассути гуруҳи карбоксилӣ кислотаи холан бо спиртҳои муғлак мегузарад. Гузаронидани реаксияи этерификасия дар гуруҳи карбоксил ҳамеша бо мақсади ба даст овардани эфирҳои метил, этил, дигар спиртҳои хурд, инчунин спиртҳои олиӣ сохти муқаррарӣ самаранок аст.

Дар натиҷаи гузаронидани реаксияи этерификасия, аз рӯи спиртҳои дар боло зикршуда ва кислотаҳои холан аз тарафи мо яққатор эфирҳои мураккаби мувофиқ синтез карда шуданд. Реаксия ҳангоми ҷушиши спиртҳо бо кислотаҳои холан дар иштироки кислотаи сульфати концентронида амалӣ карда шуд.

Баромади эфирҳои мураккаби кислотаи холан то ҳудудҳои 80-92 % ташкил медиҳанд.

Нақшаи 1





Дар ин ҷо  $R=OH$ ,  $R^I=H$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=CH_3$  (7);  $R=OH$ ,  $R^I=H$ ,  $R^{II}=OH$ ,  $R^{III}=CH_3$  (8);  $R=R^I=OH$ ,  $R^{II}=H$ ,  $R^{III}=CH_3$  (9);  $R=R^I=OH$ ,  $R^{II}=H$ ,  $R^{III}=CH_3$  (10);  $R=R^I=OH$ ,  $R^{II}=CH_3$  (11);  $R=R^I=R^{II}=O$ ,  $R^{III}=CH_3$  (12);  $R=OH$ ,  $R^I=H$ ,  $R^{II}=OH$ ,  $R^{III}=C_2H_5$ ; (13)  $R=R^I=OH$ ,  $R^{II}=H$ ,  $R^{III}=C_2H_5$  (14);  $R=R^I=OH$ ,  $R^{II}=H$ ,  $R^{III}=C_3H_7$  (15);  $R=R^I=OH$ ,  $R^{II}=H$ ,  $R^{III}=C_4H_9$  (16);  $R=OH$ ,  $R^I=R^{II}=H$ ,  $R^{III}=C_3H_7$  (17);  $R=R^{II}=OH$ ,  $R^I=H$ ,  $R^{III}=C_3H_7$  (18);  $R=R^I=OH$ ,  $R^{II}=H$ ,  $R^{III}=C_3H_7$  (19);  $R=R^I=OH$ ,  $R^{II}=H$ ,  $R^{III}=C_3H_7$  (20);  $R=R^I=R^{II}=OH$ ,  $R^{III}=C_3H_7$  (21);  $R=R^I=R^{II}=O$ ,  $R^{III}=C_3H_7$  (22);  $R=CH_3$ ,  $R^I=OH$ ,  $R^{II}=H$ ,  $R^{III}=C_3H_7$  (23);

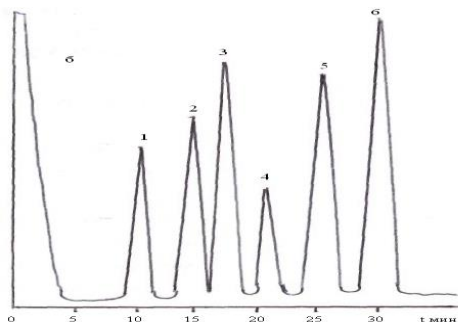
Саҳеҳияти онҳо тавассути хроматографияи маҳинкабат ва хроматографи газӣ мӯеғи санҷиш қарда шуд. Таҳлилҳо дар пластинкаҳои Силуфол гузаронида шуда, бӯғи йод ҳамчун ошкоркунанда истифода шудааст. Барои таҳлили моддаҳои синтези эфирҳо, системаи элюенти  $CHCl_3:CH_3OH$  дар таносуби (8:2) истифода шудааст. Дар хроматографияи мӯеғии газӣ аз рӯйи барномаи компютери дар дастгоҳи Agilent 7890В дараҷаи тозагии моддаҳо муайян қарда шуд.

Мавҷудияти гурӯҳи эфирҳо дар пайваستاҳои бадастомада бо истифода аз спектри инфрасурх ва РМП, таҳлили элементӣ ва инчунин бо усули химиявӣ муқаррар қарда шудааст.

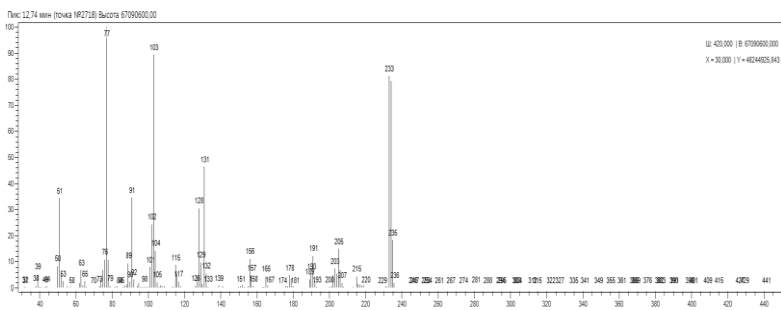
Таҳқиқотҳои спектри инфрасурхи онҳо омилҳои гузариши реаксияро тасдиқ мекунад, бо пайдошавии хатҳои шиддатнок дар спектрҳои ҳамаи пайвастаҳо дар соҳаҳои  $1290-1160\text{ см}^{-1}$  маълум мешавад, ки мавҷудияти гурӯҳи эфирҳои мураккабро дар молекулаҳои таҳқиқшаванда тавсиф мекунад. Дар спектри инфрасурхи пайваستاҳои хатҳои васеи фурӯбарӣ дар соҳаҳои  $3165-3456\text{ см}^{-1}$  пайдо шуданд, ки ба лапишҳои валентӣ гурӯҳи  $OH$  мувофиқ дониста шудааст. Дар расми 3. ба сифати мисол спектри инфрасурхи эфири этили кислотаи  $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холан оварда шудааст.

Дараҷаи тозагии эфирҳои ҳосилкардашуда бо усули хроматографияи газӣ мӯеғ (ХГМ) тасдиқ шудааст, ки дар расми 1 дидан мумкин аст.

Дар расми 2 спектри массавӣ эфири этили  $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -кислотаи холан оварда шудааст. Дар асоси маълумотҳои ба даст омада муайян қарда шудааст, ки спектри массавӣ фрагментшавии асосӣ (ба қисмҳо ҷудо шудан) пайвастан эфири этили  $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -кислотаи холан ба ҳосилшудани молекулавӣ оварда мерасонад ва массаи моддаи мазкурро тасдиқ менамояд. Дар оянда боз таҷзияи ион гузашта боқимондаи эфирҳо 146 (60,8%) ҳосил мешаванд.



Расми 1. Хроматограммаи омехтаи 1-метилӣ, 2-этилий, 3-пропилий, 4-изопропилий ва 5-изобутили эфирҳои кислотаи 3 $\alpha$ . 7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холан

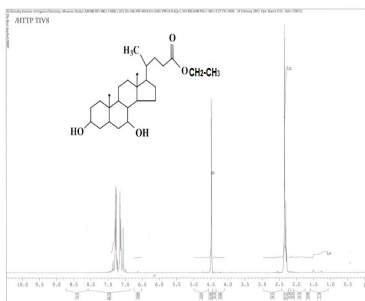
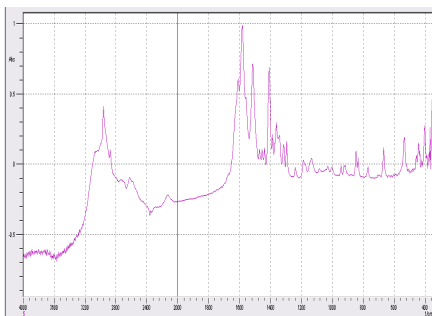


Расми 2 Спектри массавии эфири этилии кислотаи 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холан

Дар спектри инфрасурхи эфири (расми 3) ҳудуди 1600  $\text{cm}^{-1}$  фурӯбарии шиддатноки лапиши валентии банди C=O боқимондаи ивазшудаи –COOH-ро дида мешавад, фурӯбари дар ҳудуди 3200-2400  $\text{cm}^{-1}$  бошад аз гурӯҳи аввалияи OH-и сикли сиклогексани кислотаи холан далолат медиҳад. Дар расми 4 РМП-и эфири метилии 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ - кислотаи холан оварда шудааст.

Чи тавре ки аз расми мазкур маълум аст, дар ҳудудҳои  $\delta = 0.87, 0.98, 1.15$  ва 3.68 х.м. сигналҳои протонҳои –CH<sub>3</sub>-18, –CH<sub>3</sub>-21, –CH<sub>3</sub>-19 ва –CH<sub>3</sub>-25 аз кислотаи холан дар намуди синглет дида мешавад. Сигналҳои протонҳои метилени экзосикли ва эндосиклиро дар ҳудуди 1,05-2.5 х.м. дар намуди дублет (д), мултиплет (м), дублет-дублет (дд), дублет-мултиплет (дм), дублет-дублет-дублет (ддд) ва дублет-дублет-дублет-дублет (дддд) дида мешавад, сигналҳои протонҳои –OH -и сикли стероидхоро низ дар ҳудуди 3,5 х.м. дар намуди синглети васеъ дида мешаванд, ки дар қисми эксперименталии қор муфассал оварда шудааст.

Хулоса қайд кардан лозим аст, ки аз маълумотҳои спектроскопии СИ-, спектри массавӣ, РМП ва хроматографияи гази моёегӣ реаксияи этирификация байни кислотаҳои холан ва спиртҳо дар намуди региоселективӣ ба ивази гурӯҳи OH-и карбоксилӣ гузаштанро тасдиқ менамоянд.



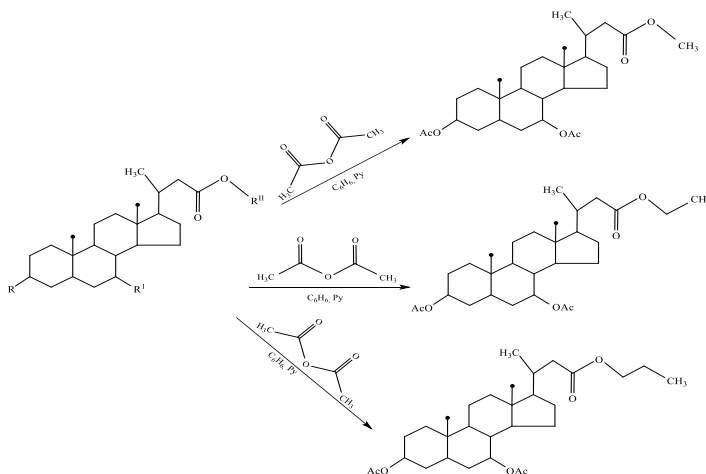
Расми 3. Спектри СИ- ва 4. РМП-и эфири этилии кислотаи 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холан

### Синтези атсилхосилаҳои эфирҳои мураккаби кислотаҳои холанат

Якчанд роҳҳои тартиб додани барномаи синтези мақсадноки маводи доруғии нав мавҷуд аст, ки ба наздикшавӣ ва синтез кардани пайвастаҳои эҳтимолияти маводи доруворӣ дошта оварда мерасонад. Ин пеш аз ҳама хеле самаранок методи тағйир додани сохти моддаҳои доруғии синтезкардашуда (синтетикӣ) ё табиӣ буд (масалан, стероидҳои намуди кислотаи холан), ки имконияти ҳосил намудани қатори маводи зидимикробӣ, литолилитикӣ ва гепатопротекториро доданд.

Аз рӯи синтези ҳосилаҳои кислотаи холани бо қисми гидроксилӣ амалкунанда шумораи бениҳоят камӣ корҳои илмӣ нашр шудааст. Реаксияҳои онҳо бо миқдори дукаратаи ангидриди ацетат нишон дод, ки дар ҳарорати 25 $^{\circ}$ C муддати 19-20 соат дар ҳалкунандаи бензол бо иштироки пиридин ҳосилшавии эфирҳои мураккаби кислотаи 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -диатсетокси-5 $\beta$ -холан, бо баромади тақрибан миқдорӣ, новобаста аз тарафи эфирҳои мураккаби истифодашуда мушоҳида мешавад.

Нақшаи 2



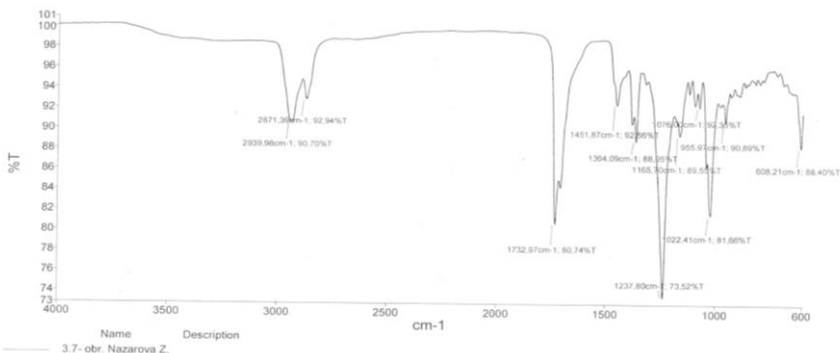
Дар шароити пайдокардашуда атсилиронии эфирҳои метил-, этил-, пропили-, изопропили-ва изобутилии кислотаи 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холан ба вучуд оварда шуд.

Маълум мешавад агар реаксияи атсилиронии эфирҳои мураккаби мухталифи кислотаи 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холан дар муддати 20 соат амали карда шавад, он гоҳ новобаста аз он ки гуруҳи гидроксилӣ дар ҳолатҳои  $\alpha$  ё  $\beta$  дар кадом мавқеъ қарор дорад онҳо атсилиронида мешаванд. Ҳамин тариқ ба мо муайян намудани он, ки реаксияи атсилиронӣ аз давомнокии реаксия вобастагӣ дорад, муяссар гардид.

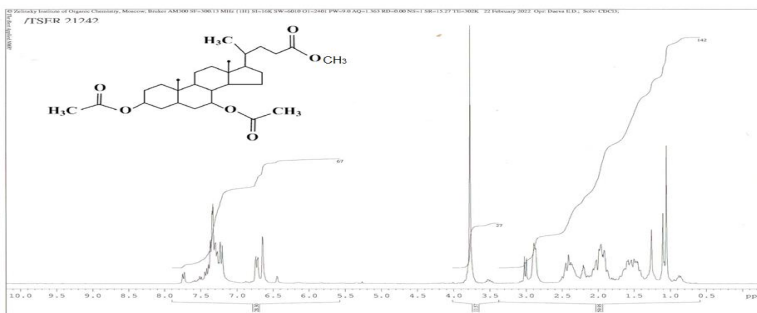
Барои ҳалли ин масъала аз ҷониби мо реаксияи гидролиз, бо маҳлули 30%-и ишқори калий зуд бо туршкунӣ бо кислотаи 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -диатсетоксихолан ва реаксияи яктарафаи атсилиронии кислотаи 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холан бо истифодаи миқдори дукаратаи омилӣ атсилиронӣ ва пиридин, инчунин метилиронии кислотаи 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холан омӯхта шуд.

Таҳлили спектри, инфрасурх қиматҳои таҳлили элементии атсилҳосилаҳо нишон доданд, ки ҳангоми гузаронидани реаксияи атсилиронии эфирҳои мураккаби кислотаи 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холани ягон ҳел реаксияҳои иловагӣ ба амал намеояд. Дар спектри инфрасурх расми 5 ҳосилшудаи молекулаҳои мувофиқи стероидҳои атсилҳосилаҳо ҳақи махуси фурубарии лапиши валентии гуруҳҳо дар соҳаҳои 1343-1350 $\text{cm}^{-1}$  мушоҳида карда шудаанд ва ҳаҷҳои шиддатнокии фурубарии COOR-гуруҳ дар соҳаҳои 1290 ва 1250 $\text{cm}^{-1}$ , инчунин нопадидагии ҳаҷҳои фурубарии лапиши валентии гуруҳҳои гидроксилӣ дар соҳаҳои 3150-3450 $\text{cm}^{-1}$  мушоҳида карда шудаанд. Дар натиҷаи таҳқиқотҳои РМП дар расми 6 аз 1,0-1,7х.м. пайдошавии сигналҳои протони CH<sub>3</sub> – атсилӣ ва метилиро дидан мумкин аст, дар ҳудудҳои 1,8-3,1 х.м. протонҳои –CH<sub>2</sub>-метилени экзосиклӣ ва 3,5-3,8 х.м. бошад протонҳои –CH<sub>2</sub>-панҷ ҳалқа мушоҳида мешавад. Сигналҳои –CH<sub>2</sub>- сиклогексиали бошад чун моддаи аввала дар ҳудудҳои 6,5-7,5х.м. дида мешаванд.

Барои омӯختан ва гузариши реаксияи мазкур мо ба ғайр аз усулҳои физикӣ-химиявӣ мо реаксияи мутақобилро истифода намудем (нақшаи 3).

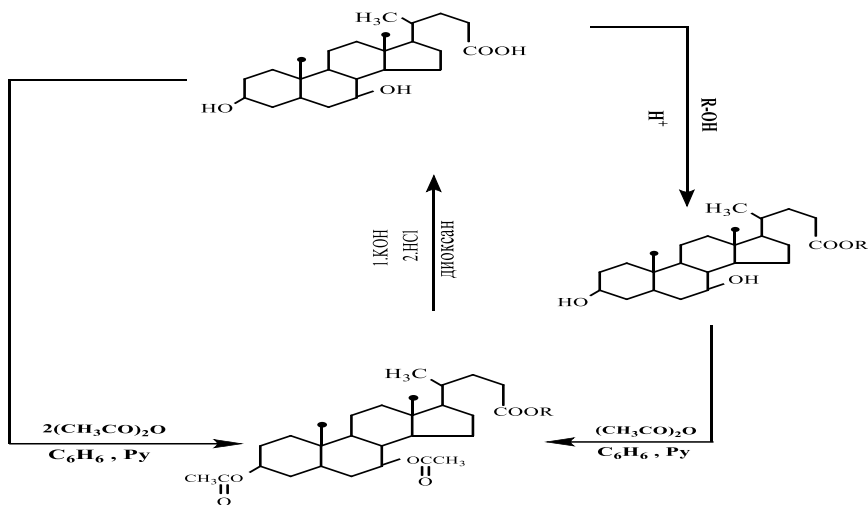


Расми 5 Спектри инфрасурхи эфири метилии 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$  - дитсетокси-5 $\beta$ -кислотаи холан



Расми 6 РМП- эфири метилии 3α, 7α-дигидрокси-5β-кислотаи холан

Накшаи 3

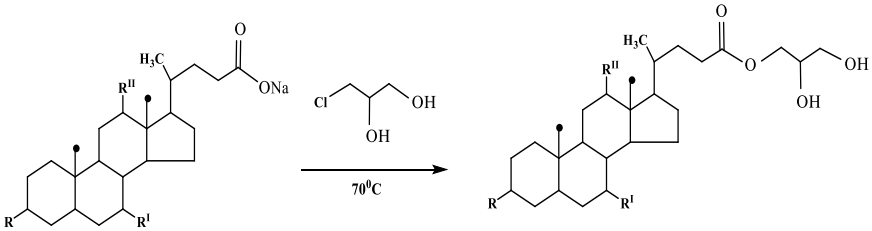


### Синтез ва омӯзиши сохти пропан -1,2-диол эфирҳои кислотаҳои холан

Ҳама намакҳои натрийгии синтезшудаи кислотаҳои холан ҳамчун пайвастаҳои ибтидоӣ барои синтези пропан 1,2-диол эфирҳои кислотаҳои холан истифода шуданд.

Мо пропан-1,2-диол эфирҳои 3α, 12α-дигидрокси-, 3α, 7α-дигидрокси-, 3α, 7β-дигидрокси-, 3α, 7α, 12α-тригидрокси- ва 3α, 7α-дигидрокси-12-кето-5β-кислотаҳои холанро, бо таъсири мутақобилаи намакҳои натрий кислотаҳои мувофиқ бо α-монохлоргидрин глитсерин мувофиқи нақшаи зерин амалӣ намудем.

Нақшаи 4



Дар ин ҷо  $R=R^{II}=OH$ ,  $R^I=H$ ;  $R=R^I=OH$ ,  $R^{II}=H$ ;  $R=R^I=OH$ ,  $R^{II}=H$ ;  $R=R^I=R^{II}=OH$ ;  $R=R^I=OH$ ;  $R^{II}=O$ .

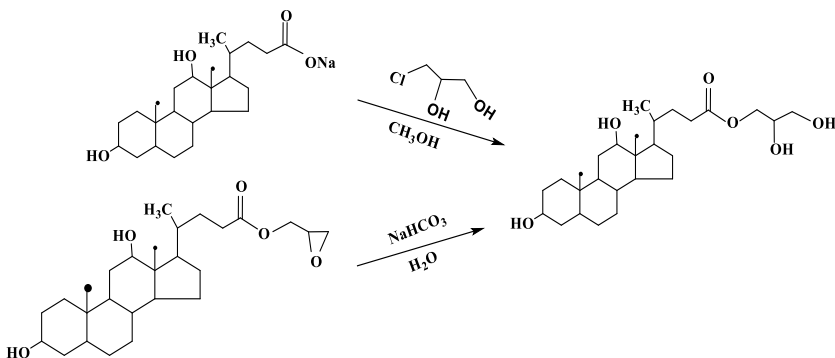
Дар раванди омӯзиши ин пайвастаҳо мо аз усули хроматографияи газии моеъги истифода намудем, ки таҳлили мазкур дараҷаи тозагии моддаҳои синтезкардашударо таъдиқ намуд. Спектри СИ мавҷудияти фурубарии раҳҳои дар соҳаҳои, ки ба лапишҳои кашиши гуруҳҳои гидроксил ( $3150-3450\text{cm}^{-1}$ ) таъин шудаанд, ошкор шуданд. Дар спектри инфрасурхи пайваста, ба ҷои ин, дар соҳаи гуруҳҳои фурубарии пайдо мешаванд ( $1700-1720\text{cm}^{-1}$ ), мавҷудияти  $C=O$  гуруҳҳои карбон  $C-12$  таъсир мерасонад. Дар ҷадвали 2 хосиятҳои физикӣ-химиявӣ, натиҷаҳои таҳлили элементӣ ва баромади эфирҳои ба даст овардашудаи пропан-1,2-диол кислотаҳои холиан оварда шудааст. Баъдтар, мо кӯшиш кардем, ки санҷиши мутақобилиро ба роҳ монем, то ки сохти пропан-1,2-диол эфирии  $3\alpha$ ,  $12\alpha$ -дигидрокси холианро таъсис диҳем.

Ҷадвали 2

Собитаҳои физикӣ-химиявӣи моддаҳои ибтидоӣ

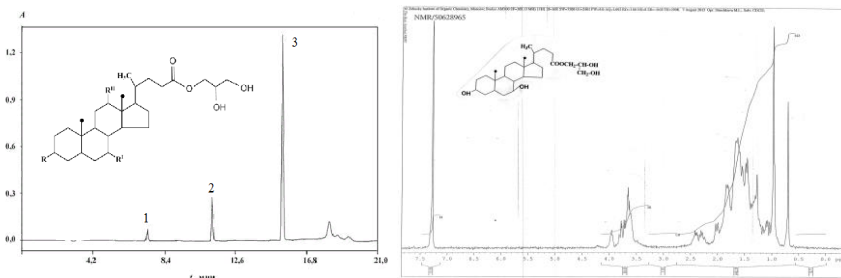
Намакҳои натрийӣ	Баромад, %	Х, г, °С	$\frac{\text{Ғфта}}{\text{шуд}}$ % С	Ҳисоб карда шуд % Н	Брутто-формула
$3\alpha, 12\alpha$ -дигидрокси- $5\beta$ -кислотаи холиан	94	192-194	$\frac{69.43}{69.54}$	$\frac{9.37}{9.48}$	$C_{24}H_{39}O_4Na$
$3\alpha, 7\alpha$ -дигидрокси- $5\beta$ -кислотаи холиан $\alpha$ -	96	Аморфи	$\frac{69.47}{69.54}$	$\frac{9.33}{9.48}$	$C_{24}H_{38}O_4Na$
$3\alpha, 7\beta$ -дигидрокси- $5\beta$ -кислотаи холиан	93	222-224	$\frac{70.02}{69.70}$	$\frac{9.10}{9.22}$	$C_{24}H_{39}O_4Na$
$3\alpha, 7\alpha$ -дигидрокси- $12$ -кето- $5\beta$ -кислотаи холиан	95	267-268	$\frac{67.15}{67.27}$	$\frac{8.59}{8.70}$	$C_{24}H_{37}O_5Na$

Эфири пропан-1,2-диол аз  $3\alpha$ ,  $12\alpha$ -дигидрокси- $5\beta$ -кислотаи холиан, ки бо роҳҳои гуногун ба даст омадаанд, аз ҷиҳати хосиятҳо қомилан яқсела буданд.



Дар спектри РМП пайвастаи расм. 8, сигналҳои нави метилени эфери протонҳои ивазшудаи 1,2-пропандиол дар минтақаи 3,5-3,8 х.м. пайдо шуданд, дар ҳоле, ки протонҳои ОН-и намунаи глицидро ҳамчун як синглети васеъ дар соҳаҳои 3,6-4,2 х.м. муайян кардан мумкин аст. Сигналҳои протонии гурӯҳҳои метил ибгидоии -СН<sub>3</sub> барои гурӯҳҳои С-18, 19, 21, ва 25 ва -СН<sub>2</sub>-метилени нигоҳ дошта мешаванд. Ҳамин тариқ, тафсири таҳқиқоти спектралӣ дар мисоли пайвастаҳо ивазшавии порчаи эфири 1,2-пропандиолро дар молекулаи намаки натрийи кислотаи холан тасдиқ мекунад.

Ҳамин тариқ, мо рафтори намакҳои натрийгии кислотаҳои бисёрфунксионалии холанро дар реаксияи ҳосилшави пропан-1,2-диол омӯхтем ва исбот карда шуд, ки чунин реаксияҳо қомилан имконпазиранд ва инчунин тавассути онҳо метавон ҳосилаҳои сершумори кислотаҳои холанро ба даст овард, ки худро ҳамчун агентҳои холелитӣ, гипохолестринӣ, гипוליпидимикӣ ва гепатопротективӣ нишон медиҳанд.



Расми 7 Хроматограмма ва 8 РМП-и пропан-1,2-диолҳои 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси кислотаи холан



Собитаҳои муҳими эфирҳои пропан-1,2-диол кислотаҳои ҳолан

Намакҳои натрийӣ	Баромад, %	Х,г, °C	Ёфта шуд % C	Ҳисоб карда шуд % H	Брутто- формула
Пропан -1,2-эфири диоли 3α,12 α – дигидрокси-5β -кислотаи ҳолан	91	183-184	69.59 69.47	9.56 9.95	C <sub>27</sub> H <sub>46</sub> O <sub>6</sub>
Пропан -1,2- эфири диоли 3α,7 α – дигидрокси-5β -кислотаи ҳолан	89	149-150	70.09 69.47	9.36 9.95	C <sub>27</sub> H <sub>46</sub> O <sub>6</sub>
Пропан -1,2- эфири диоли 3α,7 β – дигидрокси-5β -кислотаи ҳолан	90	210-211	69.27 69.47	9.46 9.95	C <sub>27</sub> H <sub>46</sub> O <sub>6</sub>
Пропан -1,2- эфири диоли 3α,7 α,12 α – тригидрокси-5β -кислотаи ҳолан	87	210-211	67.33 67.22	9.58 9.54	C <sub>27</sub> H <sub>46</sub> O <sub>7</sub>
Пропан -1,2- эфири диоли 3α,7 α, дигидрокси 12-кето-5β -кислотаи ҳолан	86	127-128	67.18 67.28	9.36 9.41	C <sub>27</sub> H <sub>46</sub> O <sub>7</sub>

Синтез ва омӯзиши сохти 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид дар пайвастишавӣ бо кислотаи ҳолан

Синтез ва омӯзиши фаъолияти биологӣ ҳосилаҳои кислотаи ҳолан, ки аз пайвастишавӣ рибаверин иборат мебошанд, таваҷҷӯҳи хоса дорад.

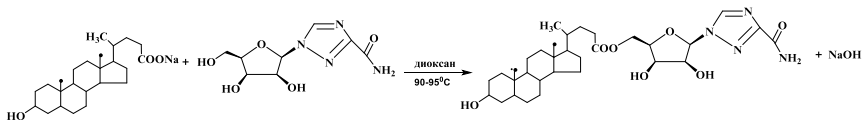
Яке аз масъалаҳои мурабми химияи органикӣ муосир ин ба вучуд овардани доруҳои зудтаъсир дар асоси аналогҳои синтетикӣ моддаҳои биологӣ фаъол ба ҳисоб мераванд, ки дорои хусусияти васеи фаъолнокии физиологӣ зимни захираҳои паст дошта бошанд.

Барои пайвастишавӣ намудани моддаҳои зерин нақшаи реаксияи б истифода бурда мешавад. Рафтори намакҳои кислотаи ҳолан дар пайвастишавӣ 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид омӯхта шуд. Реаксияҳои бо кислотаи ҳолан дар ҳарорати 90-95°C дар муддати 4-4,5 соат бо истифода аз 1,4-диоксан ҳамчун ҳалкунанда гузаронида шуданд ва ин боиси пайдоиши силсилапайвастиҳои зерин гардид, ки 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид-3-дигидрокси-5β-кислотаи ҳолан, 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид-3α, 12α-дигидрокси-, 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид-3α, 7α-дигидрокси-, 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид-3α, 7β, 12α-дигидрокси-, 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3α, 7α, 12α трикетон-, 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид-3α, 7β-дигидрокси-, синтез карда шуд. Дар инҳо нақшаи реаксияро дар мисоли синтези (б) нишон медиҳем.

Рӯйхати пайвастиҳо, ҳосилнокии бо %, нуқтаи ғудозӣш ва маълумоти таҳлили элементӣ дар чадвали 4 оварда шудааст. Чӣ тавре ки аз ин чадвал дида мешавад, маҳсули пайвастиҳои ҳосилшуда ҳудуди 80-87% -ро ташкил медиҳад, дараҷаи тозагии моддаҳои тавасути усули хроматографияи гази муайян кард шуд. Дар асоси таҳлили спектри инфрасурхи пайвастиҳои синтезкардашуда муайян карда шуд, ки дар соҳаҳои 400-4000 см<sup>-1</sup> якқатор рахҳои спектри интенсивнокиашон мухталиф дида мешавад, ки ин рахҳо ба лапиши валентӣ ва деформатсионӣ бандҳои химиявӣ шомиланд: дар соҳаҳои ν, 710-745 см<sup>-1</sup> лапишҳои валентии C-H; 1790 см<sup>-1</sup> лапишҳои валентии CO; 2800-2840 см

<sup>1</sup>лапишҳои валентии -CH<sub>2</sub>-; лапишҳои валентии OH бошад дар соҳаҳои 3200-3400 см<sup>-1</sup> мушоҳида карда шуданд. Нопадишавии рахҳои фурӯбарӣ дар соҳаҳои 2900-3000 см<sup>-1</sup> (лапиши валентии гурӯҳҳои карбоксил) ошкор карда шуданд. Нишон дода шуд, ки дар спектри инфрасурхи пайвастаҳои синтезкардашуда рахҳои фурӯбарии интенсивнокиашон баланд ва мибна дида мешаванд ва гурӯҳҳои функционалии асосӣ пайдо карда шуданд.

## Нақшаи 6

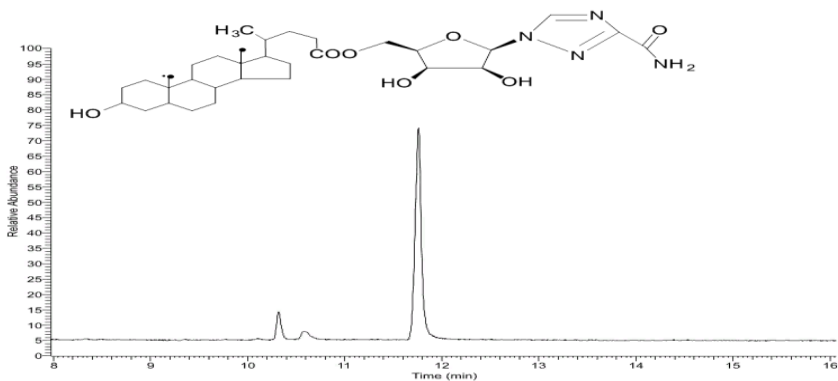


Дар асоси маълумотҳои спектри массавӣ муайян карда шуд, ки фрагментшавиҳои асосӣ (ба қисмҳо ҷудо шудан)-и пайвастаҳо, масалан моддаи 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3α, 7β-дигидрокси ба ҳосил шудани ионҳои молекулавӣ оварда мерасонад ва массаи моддаи мазкурро тасдиқ менамояд.

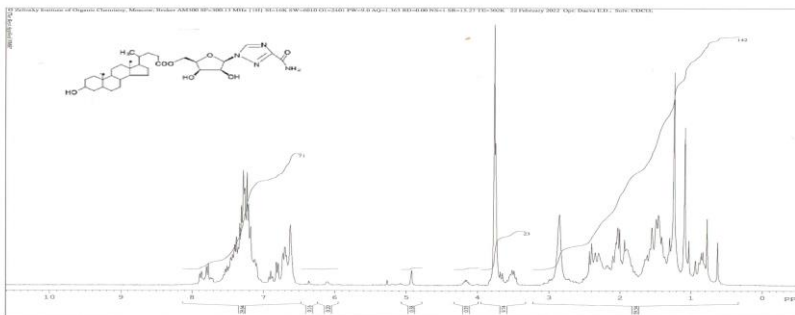
Дарачаи тозагии моддаҳо тавасути усули хроматографияи гази муайян карда шудааст (расми 9).

Дар расми 10 РМП-спектри 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3α, 7β-дигидрокси кислотаи холан ки дар соҳаҳои 0,5-х.м, то 3,0х.м. сигналҳои протонҳои алкили ва ҳосилшави сигналҳои протони, рибофуранозил моддаи ҳосилшуда нав мушоҳида шуд. Сигналҳои протони стероидҳо бошад чун ҳарвақта дар соҳаҳои 6.5 то 7,8. х.м., мушоҳида карда мешавад.

Маълумотҳои спектри инфрасурх, массавӣ, ва РМП сохт ва таркиби пайвастаҳои синтезкардашударо тасдиқ мекунанд.



Расми 9 Хроматограммаи 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3α, 7β-дигидрокси кислотаи холан



Расми 10 Спектри РМП-1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3а, 7β-дигидрокси кислотаи холан

Ҳамин тариқ дар натиҷаи омӯзиши реаксияҳои мутақобили 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамидмо 6 намояндаи ҳосилаҳои нави кислотаи холан, ки қаблан дар адабиёт доир ба онҳо маълумот оварда нашуда буд, синтез ва тавсиф намудем.

Ҷадвали 4

**Собитаҳои муҳими физики-химиявии 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид дар пайвастиҳои бо кислотаҳои холан**

Номи пайвастаҳо	Баромад, %	Ҳ, гуд. °С	С % Ёфт., Ҳисоб.	Н % Ёфт., Ҳисоб.	Брутто- формула
1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3а-гидрокси-	89	177-178	<u>61,83</u> 62,94	<u>8,22</u> 8,38	C <sub>43</sub> H <sub>64</sub> N <sub>8</sub> O <sub>9</sub>
1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3а, 12α-дигидрокси-	84	140-141	<u>60,37</u> 60,41	<u>8,12</u> 8,38	C <sub>44</sub> H <sub>66</sub> N <sub>8</sub> O <sub>9</sub>
1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3а, 7α-дигидрокси-	86	198-199	<u>60,38</u> 60,52	<u>8,23</u> 8,33	C <sub>44</sub> H <sub>66</sub> N <sub>8</sub> O <sub>9</sub>
1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3а, 7α, 12α-тригидрокси-	87	207-208	<u>60,37</u> 60,43	<u>8,17</u> 8,24	C <sub>45</sub> H <sub>68</sub> N <sub>8</sub> O <sub>10</sub>
1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3а, 7α, 12α-трикетто-	84	203-204	<u>60,39</u> 60,44	<u>8,18</u> 8,30	C <sub>45</sub> H <sub>68</sub> N <sub>8</sub> O <sub>10</sub>
1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3а, 7β-дигидрокси-	89	189-190	<u>60,30</u> 60,36	<u>8,26</u> 8,36	C <sub>44</sub> H <sub>66</sub> N <sub>8</sub> O <sub>9</sub>

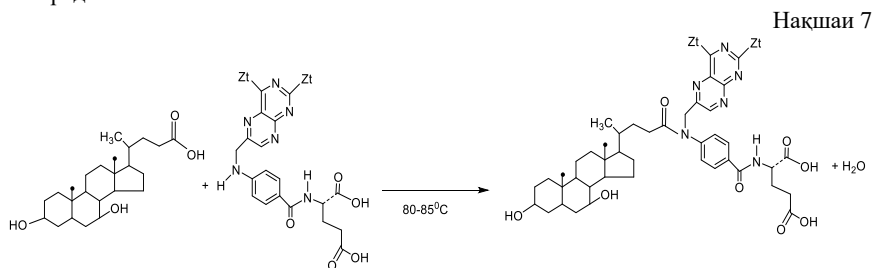
## Синтез ва омӯзиши сохти **p-[4-[[2,4-диамино-6-птеридинил)-метил]метиламино]бензоил]-1-дар пайвастшави бо кислотаи холан**

Аз таҳлили адабиёт бар меояд, ки дар таҷрибаи тиббӣ дар қатори пайвастаҳои кислотаи холан, ки аз объектҳои биологӣ ҷудо карда шудааст, эфирҳои онҳо синтез шудаанд ва истифодаи васеи худро дар тибби амалӣ пайдо намудаанд.

Аз гуфтаҳои боло бармеояд, ки омӯзиши реаксияи боҳамтаъсиркунии **p-[4-[[2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-1-** бо кислотаҳои холан қатори гетероҳалқагӣ аҳамияти калон доранд.

Таҳқиқоти мазкур ба омӯзиши реаксияи мутақобили **p-[4-[[2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-1** бо кислотаи холан бахшида шудааст. Реаксияи боҳамтаъсиркунии **p-[4-[[2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-1** бо кислотаҳои холан аз рӯи нақшаи зерин дар мисоли синтези **p-[4-[[2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-1-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$**  – кислотаи холанат амалӣ карда шуд.

Таносуби реагентҳо 1:1 мебошад, давомнокии реаксия 3,5-4.0 соатро дар бар мегирад.



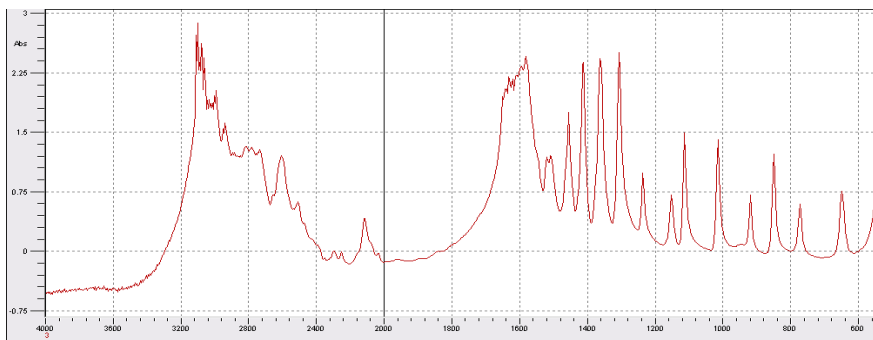
Баромади маҳсулотҳои ҳосилшуда: **p-[4-[[2,4-диамино-6-птеридинил)метил]-метиламино]бензоил]-1-кислотаҳои холан** 74 то 79 %-ро ташкил дод.

Таркиб ва сохти пайвастаҳои ҳосилкардашуда бо спектрҳои инфрасурх ИС ва РМП исбот карда шудааст. Дар пайвастаҳои ҳосилкардашуда рахҳои нав дар соҳаҳои 2870-2900  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{COO}^-$ ,  $-\text{CH}_2-$ , дар соҳаҳои 3200-3400  $\text{cm}^{-1}$  гурӯҳи  $\text{OH}$  хос буда, аз ҷуғрафии раванди мазкур шаҳодат медиҳанд.

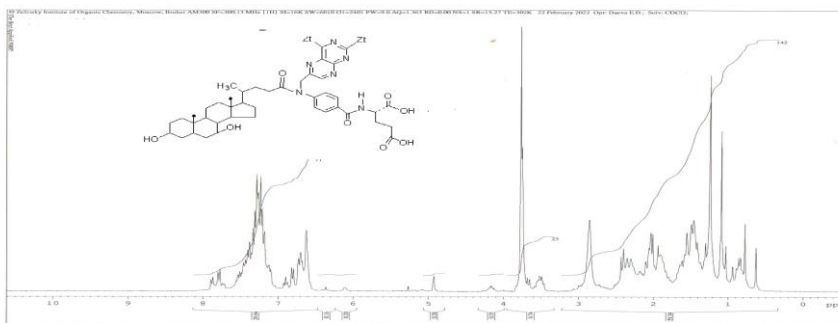
Дар спектри РМП-и ин пайвастаҳо дар ҳама ҳолатҳо, ҳамчунин сигналҳо дар соҳаҳои 0.85, 1.10, 1.20 ва 3.75 х.м., ки ба гурӯҳҳои метили тааллуқ дорад, инчунин дар ҳудуди 1.3-2.6 х.м. дар намуди (д), (м), (кв), (дд), (дм), (ддд) ва (дддд) сигналҳои  $-\text{CH}-$  ва  $-\text{CH}_2-$  ро дида мешавад. Дар ҳудуди 2.17 х.м. протонҳои метили  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$  -ро дида мешавад. Дар инҳо тайфҳои ҳосилаи метиламинокислотагӣ дар намуди сигнали нав дар соҳаҳои 3.5, 4.20 ва 4.90 х.м. дар намуди васеъ синглет мавҷуд аст, ки ба протонҳои  $-\text{OH}$  гурӯҳҳо тааллуқ дорад, ки дар мисоли моддаи **p-[4-[[2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-1-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси** кислотаҳои холан оварда шуд. Дар ҳудудҳои 6.5-6.9 х.м. бошад ду дублети нав пайдо шудаанд, ки эквиваленти 4 протон аст инҳо сиг-

налҳои пара-ҳосилаи аромати мебошанд, инчунин дар 7.85 ҳ.м. як сигнали синглет эквиваленти 1Н баробар аст ин протони NH гурӯҳ мебошад.

Натиҷаҳои спектралии дигар намояндаҳои ин гурӯҳ маводи нав дар қисми экспериментали мушаххас оварда шудааст. Дар асоси таҳқиқтҳои спектралӣ хулоса кардан мумкин аст, ки реаксияи мутақобили *n*-[4-[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил] метиламино]бензоил]-1 бо кислотаи холан ба ҳисоби гурӯҳи карбоксилӣ кислотаи холан ва протони NH- гурӯҳи амини гузашта маводи нави *n*-[4-[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-1-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -кислотаи холонат ҳосил мешавад.



Расми 11 Спектри инфрасурх *n*-[4-[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-1-3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси кислотаҳои холан



Расми 12 Спектри РМН *n*-[4-[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-1-3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$  – кислотаи холонат

Собитҳои муҳими ({{(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил)фосфонии кислотаи холан

Номи пайвастаҳо	Баромад, %	Х,гуд, °С	Ўфта шуд		Брутто-формула
			Ҳисобкарда шуд		
			% С	% Н	
п-[4-[[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]-метиламино]бензоил]-1-3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси-5 $\beta$ - кислотаи холан	79	187-188	$\frac{63,33}{63,84}$	$\frac{8,17}{8,32}$	C <sub>45</sub> H <sub>64</sub> N <sub>8</sub> O <sub>10</sub>
п-[4-[[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]-метиламино]бензоил]-1-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ дигидрокси-5 $\beta$ - кислотаи холан	74	170-171	$\frac{64,13}{64,34}$	$\frac{7,17}{8,32}$	C <sub>45</sub> H <sub>64</sub> N <sub>8</sub> O <sub>10</sub>
п-[4-[[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]-метиламино]бензоил]-1-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ - кислотаи холонат	76	198-199	$\frac{64,38}{64,42}$	$\frac{8,23}{8,29}$	C <sub>45</sub> H <sub>64</sub> N <sub>8</sub> O <sub>10</sub>
п-[4-[[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]-метиламино]бензоил]-1-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ - дигидрокси 12-кето-5 $\beta$ - кислотаи холан	77	145-146	$\frac{65,37}{65,43}$	$\frac{9,17}{9,24}$	C <sub>46</sub> H <sub>66</sub> N <sub>8</sub> O <sub>11</sub>
п-[4-[[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]-метиламино]бензоил]-1-3 $\alpha$ - дигидрокси-5 $\beta$ - кислотаи холан	75	197-198	$\frac{65,37}{65,43}$	$\frac{9,17}{9,24}$	C <sub>44</sub> H <sub>62</sub> N <sub>8</sub> O <sub>8</sub>

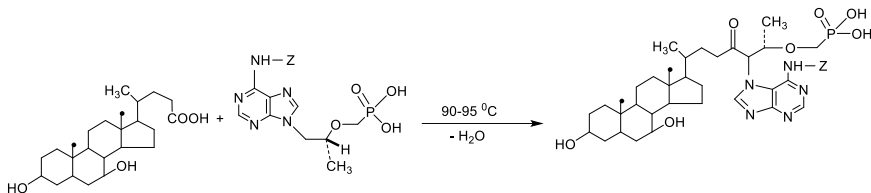
**Пайваштавии кислотаи холан бо ({{(2R)-1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил)**

Дар ин зербоби кор мо кушиш пайваст намудани кислотаи холанро бо маводи зиддивирӯси ки барои табобати бемориҳои гепатити истифода мешаванд истифода намудем, яке аз пайвастаҳо ({{(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси} метил) фосфат мебошад. ({{(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси} метил) кислотаи фосфонӣ як ҳосилаи аденин мебошад, ки барои табобати баъзе аз бемориҳои гепатити вируси истифода мешаванд, вале ҳангоми баланд будани нишондодҳои кори чигар наметавон ин пайвастаро барои табобат истифода бурд. Аз ин сабаб мо тасмим гирифтём то пайвастаи зеринро бо кислотаҳои холан таввасути реасияҳои ҷойивазкунии нуклеофилӣ ва дигар назарияҳои химияи органикӣ пайваст намоем.

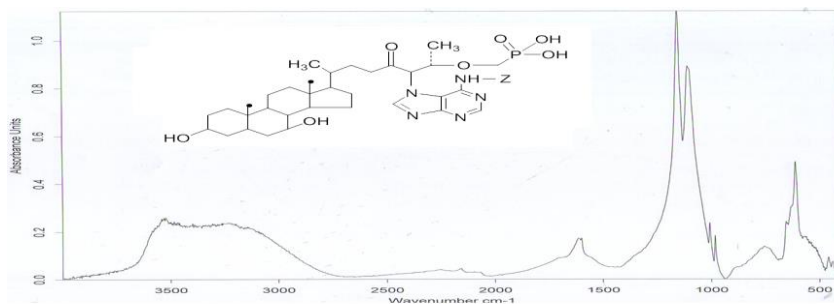
Синтези 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси кислотаҳои холан бо ({{(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил) кислотаи фосфонӣ ба 60 мл ҳалқунандаи 1.4-диоксани мулғақ 2.05 грамм 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси кислотаҳои холан ва 1.09 грамм ({{(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил) кислотаи фосфонӣ илова карда омехтаро дар ҳаммомҷаи равшанӣ то ҳароратҳои 90-95<sup>0</sup>С оҳишта-оҳишта муддати 5.5 соат омехта намуда нигоҳ медорем. Сипас ҳалқунанда-

ро бугронӣ намура дар зарфи реакционӣ синтези 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси кислотаҳои холаан бо ({{(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил) кислотаи фосфонӣ дар шакли кристал мемонад, баъд аз ин бо атсетон кристаллизатсия карда мешавад. Синтези 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси кислотаҳои холаан бо ({{(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил) фосфонӣ кислота дар шакли хокаи сафед ҳосил мешавад.

### Нақшаи 8



Таркиб ва сохти моддаҳои синтезкардашуда бо спектри инфрасурх, РМП ва маълумоти таҳлили элементӣ тасдиқ карда шуданд. Дар спектри РМП-и моддаи ({{(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил)фосфонат-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -кислотаи холаан, ҳамчунин сигналҳо дар соҳаҳои 0.85, 1.10, 1.20 ва 3.75 х.м., ки ба гурӯҳҳои метилӣ тааллуқ дорад, инчунин дар ҳудуди 1.3-2.6 х.м. дар намуди (д), (м), (қв), (дд), (дм), (ддд) ва (дддд) сигналҳои -CH- ва -CH<sub>2</sub>-ро дида мешавад. Дар ҳудудҳои 6.10-6.30 ва 7.10 -7.40 х.м. бошад як дублету як мултиплети нав пайдо шудаанд, ки эквиваленти 5 протон аст инҳо сигналҳои ароматии бензил мебошанд, инчунин дар 7.75 х.м. як сигнали синглет эквиваленти 1Н баробар аст ин протони NH гурӯҳ мебошад. Дар инҳо тайфҳои ҳосилаи аминопурифосфокислотагӣ дар намуди сигнали нав дар соҳаҳои 3.18 х.м. дар намуди васеъ синглет мавҷуд аст, ки ба протонҳои -OH гурӯҳҳо тааллуқ дорад дар мисоли моддаи ({{(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил)фосфонат-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -кислотаи холаан оварда шуд. (Расми 14)

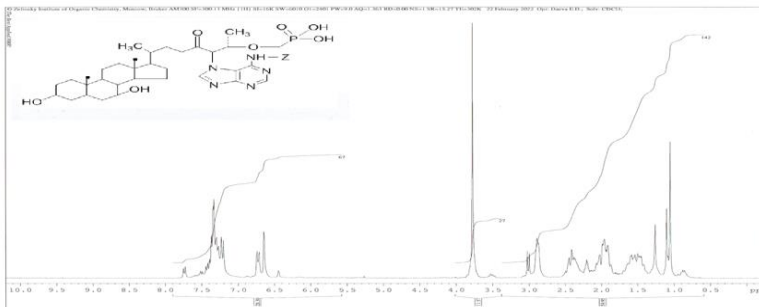


Расми 13 Спекти инфрасурхи 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси кислотаҳои холаан ({{(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил) кислотаи фосфонӣ

Нагиҷаҳои спектралӣ дигар намоёнҳои ин гурӯҳ маводи нав дар қисми экспериментали мушаххас оварда шудааст.

Дар асоси таҳқиқҳои спектралӣ хулоса кардан мумкин аст, ки реаксияи му-тақобили ([[2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил) кислотаи фос-фонӣ бо кислотаи холан ба ҳисоби гурӯҳи карбоксилӣ кислотаи холан ва протони мети-лени -CH<sub>2</sub>- гурӯҳи кислотаи фосфонӣ гузашта маводи нави ([[2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)фосфориин 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси кислотаи холан ҳосил мешавад.

Ҳосиятҳои физикӣ-химиявӣ ва собитҳои муҳими пайвастаҳои синтезкардашуда дар ҷадвали 6 нишон дода шудааст.



Расми 14 РМП ([[2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)фосфориин 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси кислотаи холан

Ҷадвали 6

Баъзе собитҳои муҳими ([[2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)фосфориин кислотаи холан

Номи пайвастаҳо	Баромад %	Ҳ.г, °С	Ғ.ғта шуд		Брутто-формула
			Ҳисоб карда шуд		
			% С	% Н	
([[2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)фосфоноя -3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси-5 $\beta$ -кислотаи холан	68	187-188	$\frac{65,89}{65,97}$	$\frac{8,89}{8,98}$	C <sub>33</sub> H <sub>54</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> P
([[2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)фосфоноя -3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ - дигидрокси-5 $\beta$ -кислотаи холан	72	154-155	$\frac{65,59}{65,77}$	$\frac{8,79}{8,98}$	C <sub>33</sub> H <sub>54</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> P
([[2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)фосфоноя -3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -кислотаи холан	78	164-165	$\frac{65,89}{65,97}$	$\frac{8,89}{8,98}$	C <sub>33</sub> H <sub>54</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> P
([[2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)фосфоноя -3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ - дигидрокси 12-кето-5 $\beta$ –кислотаи холан	75	173-174	$\frac{66,69}{65,87}$	$\frac{7,89}{8,08}$	C <sub>33</sub> H <sub>53</sub> N <sub>5</sub> O <sub>9</sub> P
([[2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)фосфоноя -3 $\alpha$ - дигидрокси -5 $\beta$ –кислотаи холан	77	187-188	$\frac{65,89}{65,99}$	$\frac{8,00}{8,18}$	C <sub>33</sub> H <sub>54</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> P



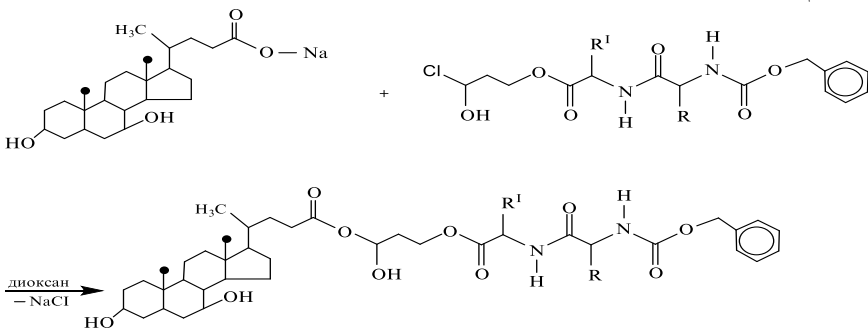
## Омузиши реаксияи ҳосилшавии баъзе N-ҳосилаҳои аминокислотаҳо ва пептидҳо дар пайвастиҳои бо кислотаҳои холан

Кислотаҳои холан яке аз пайвастиҳои фаъоли биологӣ дар байни стероидҳо буда, барои пайваст ва ҳосилҳои нав бо аминокислотаҳо ва пептидҳо роҳи навро барои ҳосил кардани пайвастиҳои нави биологӣ фаъол дар химияи органикӣ ба вучуд меоварад. Кислотаҳои холан дар замони муосир дар тиб ба ҳайси яке аз маводи дорувории фаъол барои табobati бисёре аз бемориҳои чигар ва системаи гепатобилиари истифода мешавад. Барои ҳосил кардани пайвастиҳои нави фаъоли биологӣ кислотаҳои холан бо аминокислотаҳо ва дар доираи ин пайвастиҳо ба даст овардани моддаи нав, ки хосиятҳои баланди табobati дорад мо синтези мақсаднокро ба роҳ мондем.

Накшаи ин қисми таҳқиқот омузиши хосиятҳои химиявии эфери глитсидии кислотаи 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -дигидроксихоланиро дар тағйиротҳои гуногун, ки бо иштироки порчаи глитсид дар молекулаи стероид ба амал меоянд, дар бар мегирад. Мо ин реаксияро бо мақсади баланд бардоштани ҳосили маҳсул мавриди ҳадаф аз намаки натрийи кислотаи 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидроксихоланӣ ва аминокислоти пептид оғоз кардем.

Таҷрибаҳо оид ба муайян кардани шартҳои қобили қабули ин реаксия нишон дод, ки онро дар ҳарорати 60 $^{\circ}$ C дар омехтаи этаноли мутлақ ва метанол бо таносуби 2:1 ҷӯшонидан лозим аст.

Накшаи 9



Муайян карда шуд, ки зери таъсири атоми хлори эфирҳои аминокислотаҳои ҳангоми таъсири намаки натрийи кислотаи холан бо 1-хлор-3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол дар ҳарорати 70-75 $^{\circ}$ C ва таносуби эквимолӣи реагентҳои таъсиркунанда 2:1 дар муддати 2.5-3 соат мегузарад.

Таркиб ва сохти пайвастиҳои ҳосилкардашуда бо спектрҳои инфрасурх ва РМП исбот карда шудааст. Дар пайвастиҳои ҳосилкардашуда нопадидашавии спектри рахҳои фурубарии банди C-Cl дар соҳаи 720  $\text{cm}^{-1}$  мушоҳида мешавад, ки барои пайвастиҳои аввала ва пайдошавии рахҳои нав дар соҳаҳои 2870-2900  $\text{cm}^{-1}$ , COO-, -CH $_2$ -, дар соҳаҳои 3200-3400  $\text{cm}^{-1}$  гуруҳи OH хос буда, аз пуррагии гузариши раванди мазкур шаҳодат медиҳанд.

Барои пайвасти 3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-оли-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -кислотаи хола дар соҳаи  $\delta = 6,9-7,1$  х. м. мултиплетҳои нав пайдо шуданд. ба панҷ протон баробар аст, ки мо онҳоро бо протонҳои ҳалқаи аромати аминокислотаҳои таъин кардем. Дар спектри

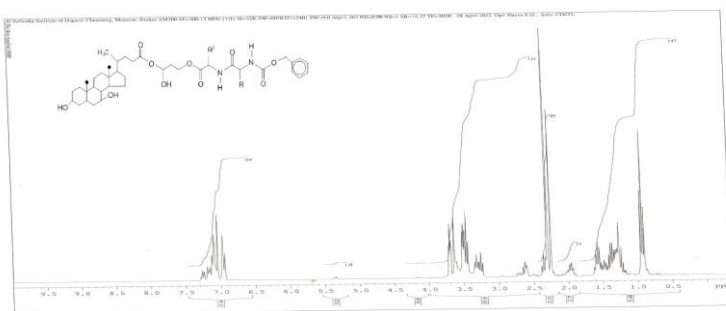
РМП  $^1\text{H}$  3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-оли-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -кислотаи холан сигнали про-тоҳои R ва R<sup>1</sup> дар соҳаҳои  $\delta = 2.2 - 2.3$  х.м. ошкор шуданд. Дар соҳаи 3.2-3.5 х.м. бошад сигналҳои протонҳои

NH-и аминокислотаги мушоҳида мешавад.

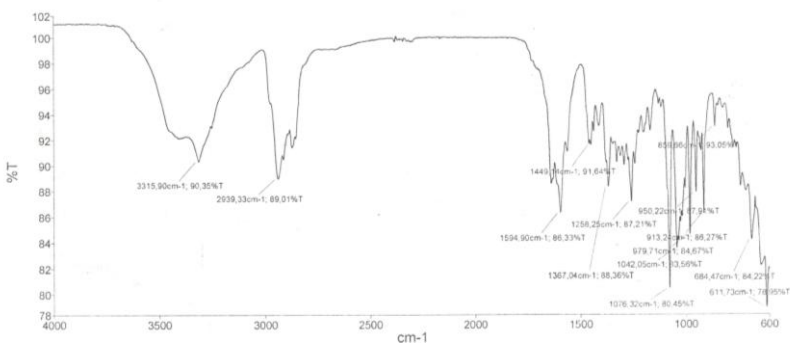
Ин маълумотҳои спектралӣ мавҷудияти пайвастаҳои аминокислотаҳо (гидрокси-пропилметокситриптофан) дар молекулаи кислотаи холанро тасдиқ мекунанд.

Дар спектри РМП  $^{13}\text{C}$  2-оксипропилметокситриптофан сигналҳо дар соҳаҳои  $\delta = 50.30$  х.м. ( $\text{CH}_2$ ) ва  $\delta = 7.10$  х.м. ( $\text{CH}_3$ ) ошкор шуданд.

Ҳамин тариқ, таҳқиқотҳои гузаронидашуда дар соҳаи синтез, табдил ва омӯзиши хосиятҳои ҳосилаҳои мухталифи кислотаҳои холан имкон дод, ки истифодаи онҳо ҳамчун моддаҳои фармакологӣ, танзимкунандаи афзоиши растаниҳо, инчунин навсозӣ ва доираи ваҷеи реактивҳои нави химиявӣ нишон дода шавад.



Расми 15. РМП 1,3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -кислотаи холан



Расми 16. Спектри инфрасурхи 1,3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -кислотаи холан

## Таҳқиқи соҳаҳои имконпазир ва истифодаи баъзе натиҷаҳои ба дастмада

Бо мақсади ошкор намудани хосиятиҳои фоидабахш ва соҳаҳои имконпазир истифодаи пайвастаҳои стероидӣ баъзе кислотаҳои холанин (моддификатсияшуда)-ро санҷишҳои пешақӣ гузаронида, як қатор хосиятиҳои онҳоро ба монандӣ: липолитӣ, гипохолестеринӣ, гиполипедимӣ, гепатопротективӣ антилемикробӣ ва флотатсионӣ дида баромада, омӯхтем.

Бо мақсади омӯзиши хосияти гипохолестеринемӣ ва талхаронӣ дар 80-адад миримушони ҷинсҳои гуногун, бо вазни 55-70 гр таҷриба гузаронидем. Миримушон ба гурӯҳҳои зерин ҷудо карда шуданд: 1-муқоисавӣ, ки дар вивария хуроки муқаррари меҳуранд; 2- миримушони табобатнашудае, ки муддати 3- моҳ парҳези холелитогениро истеъмол намудаан; 3-таҷрибавӣ, ки 3-моҳ дар баробари истеъмоли ПХЛ ҳар рӯз дохилимеъдагӣ эфири пропан -1,2-диол, 3 $\alpha$ -7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -кислотаи холанро бо меъёри 50мг/кг ворид менамудем ва 4-миримушони, ки ПХЛ-ро бо «Урсофалк» якҷоя қабул менамуданд.

Ҳисоби қум дар талхадон зери лупа гузаронидем андозаи онҳоро бо қоғазии миллиметрии чен кардем.

Дар натиҷаи таҷрибаҳои дар талхарони 4-то (аз 5-адад) миримушон (80%), ки муддати 3-моҳ ПХЛ-и хушкро истеъмол карданд конкрементҳои андозаашон гуногун пайдо карда шуд. Бо ҳисоби миёна 5,6 $\pm$ 0,13 (P<0,001) ба муқобили 0,25 $\pm$ 0,04 дона дар ҳайвонотҳои муқоисавӣ (ҷадвали 7).

Ҳангоми дида баромадани талхарони ҳайвонҳои муқоисавӣ танҳо дар 3-тои онҳо 2-6 мм буда, миқдори миёнаашон 0,25 $\pm$ 0,04 ададро ташкил мекард. Дар айни замон суммаи консентратсияи кислотаҳои холан низ 3-маротиба (P<0,001) барои ҳайвонҳои назоратӣ бошад 2,5-маротиба (камтар гардидааст КХХ (P<0,01)). “Урсо-слит» бо меъри 50мг/кг, ки дар як рӯз 1-маротиба муддати 3-моҳ, ворид карда мешавад, аз рӯи ҳамаи нишондодҳои биохимиявӣ дар бораи пайдоиши тағйиротҳои талхадон, ки аз миримушон таҷрибавӣ ва назорати вобаста аз ранг ва намуди онҳо қонуниятҳои зерин ёфта шуд.

Ҳамин тавр, «Урсо-слит» нисбат ба «Урсофалк» 3-4 маротиба фаъолтар авҷгирӣ холелиттазаро дар миримушон таҷрибавӣ пешгуй мекунад. Пайдо намудани сангҳои барзиёди андозаашон гуногун дар бораи дараҷаи хурди самарабахши «Урсофалк» ҳангоми бемории холелитаза доштани ин дору нисбат «Урсо-слит» шаҳодат медиҳад.

“Урсофалк” аз ҳамаи нишондодҳои таҳқиқотиамон нисбат ба “Урсо-слит” заифтар мебошад. Ин нишондодҳо бо ҳисоби миёна: эффекти гипо-холестеринӣ 70%; баландшавии ки-22,2%; консентратсияи фосфолипидҳо -17%; КХХ-50% ташкил доданд.

Суръати рушди холелитаз ва хусусияти калкулёзи дар мирмушони солим ва тачрибавӣ, ки дар давоми 6 моҳ парҳези холелитогенӣ-гиперлипидемия гирифтааст (ПХЛ)

Силсилаи тачрибаҳо ва вояи бо миқдори мг / кг (шумораи ҳайвонҳо)	Шумора ва % ҳайвонҳо бо доштани санг дар талхадон дар тачриба будаанд.	Шумораи миёнаи сангҳо барои як ҳайвон, аз ҷумла.		
		Ҷамъ:	Сангҳои регии 2-6мм	рег
Солим (парҳези муқаррарӣ) (5)	1 (20 %)	0,25±0,04	0,125±0,2	—
Назоратӣ +ПХЛ(5)	4 (80 %)	$\frac{5,6 \pm 0,13}{0,005}$	$\frac{3,8 \pm 0,08}{0,0035}$	2,2±0,2
ПХЛ+«Урсослит» 50мг/мл 1- дар як рӯз як маротиба дар давоми 3-моҳа (5)	1 (20 %)	0,025	0,025	—
ПХЛ+Урсофалк дар мейёри 50мг/кг 1- дар як рӯз як маротиба дар давоми 3-моҳа (5)	2 (60 %)	$\frac{1,45 \pm 0,01}{0,005}$	$\frac{2,1 \pm 0,3}{0,003}$	$\frac{1,1 \pm 0,3}{0,01}$

Химизми заҳра, ки дар муддати 3 моҳ ҳангоми диетиаи холитогенни дар миримушон карда шуд ва таввасути пропан -1,2-диоли 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холан (Урсослит) (ба ҳисоби миёна 4-5 миримушон дар ҳар гурӯҳ ) табобат гирифтаанд

Гурӯҳи хайвонҳо мг/кг вазн	Нишондодҳои химизми заҳра <u>M+m</u> P<0,06				
	холестерин умуми ммоль/л	билирубин умумии , мкмоль/л	Суммаи кислотаҳои талха, г/л	Фосфолипид умуми , г/л	Холато-холестр. коэффициент (ХХК)
Солим	<u>6,9±0,001</u> 100%	<u>7,1±0,02</u> 100%	<u>3,5±0,23</u> 100%	<u>1,9±0,033</u> 100%	<u>0,50±0,0005</u> 100%
Муқоисавӣ +ПХЛ	<u>9,2±0,02</u> +33,3%	<u>9,9±0,01</u> +39,4%	<u>1,0±0,05</u> -42%	<u>1,2±0,01</u> -36%	<u>0,20±0,015</u> -60%
Пропан -1,2 –диолиҳои эфирӣ 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-кислотаи холан «Урсослит»	<u>4,5±0,0073</u> -51%	<u>3,7±0,03</u> -62%	<u>4,5±0,022</u> +28%	<u>1,8±0,039</u> +50%	<u>0,35±0,003</u> +70%
3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-кислотаи холан «Урсофалк»	<u>5,4±0,05</u> -41%	<u>4,0±0,018</u> -59%	<u>2,7±0,04</u> +22,2%	<u>1,4±,01</u> +17%	<u>0,30±0,02</u> +50%

## **Таҳқиқи миқдори марговари баъзе аз моддаҳои синтезкардашуда ва омӯзиши фаъолияти зиддимикробии онҳо**

Ба даст овардани маводи зиддибактериявӣ барои муолиҷаи бемориҳои аз ҷониби микробҳо баамаловаранда, яке аз дастовардҳои муҳимтарини химияи органикӣ ва фармасевтӣ мебошад. Бинобар ин, тавассути як қатор усулҳои стандартӣ мо скрининги пайвастаҳои синтезшудаи сохташон гуногуноро гузарондем.

Таҳқиқоти мо дар самти мазкур ба омӯзиши фаъолияти зиддимикробии баъзе аз моддаҳои синтезкардашуда бахшида шудааст.

Таҳқиқоту таҷрибаҳо оид ба муайян намудани миқдори марговари пайвастаҳои синтезкарда шуда дар ҳайвонҳои озмоиши (мушон) муофиқ ба стандартҳои маъмул гузаронида шуд. Таҷрибаҳои 3 маротибагӣ тақрибан гузаронидем. Таҷрибаҳо нишон доданд, ки меъёри максималии ба организм мувофиқ омадани он ВМГ дар пайвасти барои мушҳои ба ММ<sub>50</sub> (меъёри марговар) 820мк/кг ММ<sub>100</sub> -965мг/кг ташкил медиҳад.

Барои 3-Z-глитсил-глитсилпропан-2-ол-3α -7β-дигидроокси 5β кислотаи ҳолан меъёри марговари ММ<sub>100</sub> -1370мг/кг мебошад. Барои 3-Z-глитсил-глитсилпропан-2-ол-3α -7β-дигидроокси 5β кислотаи ҳолан ММ<sub>50</sub> -450мк/кг, ММ<sub>100</sub> -600мг/кг аст. ММ 100 -980мг/кг аст.

Муайян карда шуд, ки ин пайвастаҳо дар меъёри 0,014мг/кг аз меъёри физиологӣ берун намегардад.

Дар ҳарду маврид ҳангоми буридани паталогӣ-анатомӣ тағйироти макроскопӣ дар чигар, сиёҳлабак (сипурз), гурдаҳо, мушақҳо, ғадуди болои гурда ва гирехҳои лимфатӣ ба ҷашм нарасидааст.

## **Омӯзиши хосияти гепатопротектори “Урсослит” ва “Гепосаф” ҳангоми гепатити токсикӣ (CCl<sub>4</sub>)**

Дар замони муосир ба маводи гепатопротективӣ талабот хеле зиёд аст. Онҳо резистенсияи чигарро нисбат ба таъсири агентҳои химиявӣ баланд намуда, дар шароити шиддатнокии функсияи детоксиронии чигар метаболизми онро мӯътадил менамояд. Тағйир ёфтани ё кам гардидани фаъолияти ферментҳои чигар ба пастшавии функсияи детоксикатсияи чигар мегардад. Дар баробари ин як қатор моддаҳои табиати химиявӣ дошта метавонанд таъсири зиёдеро на танҳо ба чигар, балки ба дигар узвҳо (мисол, ба ғадуди зери меъда), ки ба вучуд омадани шаклҳои осеби захролудшавӣ мегарданд, оварда расонанд.

Таҳқиқотро дар 90-каламӯшҳои безот, ки 210-220г вазн доранд, гузаронидем. Ба сифати модели эксперименталии осеби захролудшавии чигар чорхлориди карбон (CCl<sub>4</sub>) интиҳоб карда шуд, зеро онро ҳамчун гепатотоксини хуб ва ҳамаҷиҳата омӯхташуда, қабул гардидааст.

Мувофиқагии маводи таҳқиқшавандаи “Урсослит” ва “Гепосаф”-ро бо маводи “Урсофалк”, ки ба меъда ҳамаҷуз ба меъёри 0,25-0,5, 0,02г/кг муддати 45 рӯз ворид намудем, омӯхта шуд. Ба сифати маводи муқоисавӣ маводи гепатопротектории “Урсофалк”-ро истифода намудем бо меъёри 0,2г/кг.

Воридкунии маводи таҳқиқшавандаро пеш аз 24-соати таҷриба қат намуда ҳайвонҳоро ба муддати 15 соат гурусна нигоҳ медорем ва гирифтани биомаводро оғоз менамоем, яъне бо ин таҷрибаро ҷаъмбаст менамоем.

Таъсири Урсослит ва Гепосаф ба нишондодҳои биохимиявии хун ҳангоми таҷрибаи дарозмуддат зери таъсири гепатит токсикӣ (n=15)

Гурӯҳи ҳайвонҳо дар воли г/кг	Нишондодҳо			
	АЛТ - Ед/л	АСТ - Ед/л	ФИ - Е/л	Бил-н. мкмолл/л
Солим	$\frac{40,7 \pm 1,6}{100}$	$\frac{37,9 \pm 1,1}{100}$	$\frac{130 \pm 0,03}{100}$	$\frac{13,1 \pm 0,7}{100}$
СС14-2 мл/кг п/к 1 моҳ.				
Мукоисави	99,4±2,8	88,4±2,1	310±0,04	32,05±0,9
	p≤ 0,01 +145%	p≤ 0,001 +133%	p≤ 0,001 +138%	p≤ 0,001 +146%
Урсослит-0,25 г/кг	80,7±1,65	69,8±1,34	230±0,02	24,9±0,7
	p≤ 0,05 -18,3%	p≤ 0,05 -21,2%	p≤ 0,001 -25,8%	p≤ 0,05 -23,5%
Урсослит-0,5 г/кг	71,0±1,11	65,1±1,56	195±0,04	24,0±0,2
	p≤ 0,003 -28,3%	p≤ 0,001 -26,3%	p≤ 0,001 -37,4%	p≤ 0,001 -28,8%
Гепосаф-0,25-г/кг	78,0±1,07	64,5±1,2	220±0,03	23,67±0,3
	p≤ 0,001 -21,5%	p≤ 0,001 -27,3%	p≤ 0,001 -29,5%	p≤ 0,001 -28,3%
Гепосаф-0,5-г/кг	66,8±1,76	62,5±1,05	183±0,01	19,0±0,4
	p≤ 0,004 -32,5%	p≤ 0,001 -29,4%	p≤ 0,001 -40,9%	p≤ 0,001 -40,6%
Карсил-0,2 г/кг	70,07±2,1	65,8±1,3	198±0,05	24,6±0,2
	p≤ 0,02 -29,5%	p≤ 0,05 -25,3%	p≤ 0,001 -36,1%	p≤ 0,05 -23,1%

Мувофиқи нишондоди чадвали 10 ворид намудани гепатотоксини дар муддати як моҳ фаъолияти маркерҳои синдроми ситолитӣ ва холестазаро нисбат ба ҳайвонҳои мукоисавӣ баланд мекунад. Фаъолнокии АЛТ АСТ нисбат ба ҳайвонҳои мукоисавӣ ба 144,6-132,6% нишондоди ФИ 93,33% меафзояд. Дар баробари ин, баландшавии сатҳи билирубини зардоби (P≤0,001) низ ба амал меояд.

Барои гурӯҳҳои бо “Урсослит” таъабатшуда бо меъёри 0,25 ва 0,5г/кг, бо “Гепосаф” 0,025г/кг ва “Гепосаф”-и меъёраш 0,5г/кг ва 0,002г/кг ҳангоми воридкунии гепатотоксин, фаъолнокии АЛТ нисбат ба ҳайвонҳои назоратӣ ба 19,8%, 29,3%, 21,8% ва 33,2% фаъолнокии АсАТ ба 19,6%, 23,9%, 24,9% ва 26,3% мувофиқан паст мешавад.

Чи тавре, ки дар чадвали 11 нишон дода шудааст, хангоми гепатити захрнок концентрасияи ФИ ( $P \leq 0,02$ ) зиёд мешавад, аммо дар намудҳои маводи таҳқиқшавандаро истифода намуда он 26,6% , 37,4%, 29,2%, 41,3% мувофиқан паст мегардад. Маводи таҳқиқшаванда тахти таъсири  $CCl_4$  ба осеб гирифтани чигар низ мусоидат мекунад. Дар ин маврид нишондоди концентрасияи билирубин нисбат ба каламушӯҳои назоратӣ 23,3%, 26,1%, 33,73%, 39,59% паст мешавад.

Чадвали 11

Таъсири маводи “Урсослит” ва “Гепосаф” ба мубодилаи сафедаҳо, липидҳо дар калламушӯҳои сафед, хангоми осеби захролудшавии чигар бо  $CCl_4$  дар муддати се моҳ (бо ҳисоби миёна 15-адад калламушӯҳо дар ҳар намуд).

Гурӯҳи ҳайвонҳо дар воия г/кг	Нишондодҳои мубодилаи липидҳо			
	Холестерин	Триглицерид	Сафедаи умумӣ	Албумин
Солим	<u>1,38±0,01</u> 100%	<u>2,25±0,01</u> 100%	<u>59,8±1,2</u> 100%	<u>39,9±1,54</u> 100%
CCl <sub>4</sub> -2 мл/кг з/п 1 моҳ.				
Мукоисавӣ	1,12±0,03	1,4±0,03	46,6±1,2	25,0±1,21
	p ≤ 0,001 -18,9%	p ≤ 0,001 -62%	p ≤ 0,05 -22%	p ≤ 0,001 -37,4
Урсослит-0,25 г/кг	<u>1,29±0,01</u>	<u>1,65±0,01</u>	<u>50,4±1,4</u>	<u>27,8±1,4</u>
	p ≤ 0,001 +15,9%	p ≤ 0,001 +17,8%	p ≤ 0,001 +15,8%	p ≤ 0,001 +11,3%
Урсослит-0,5 г/кг	<u>1,3±0,02</u>	<u>1,58±0,04</u>	<u>54,0±1,3</u>	<u>33,1±1,3</u>
	p ≤ 0,001 +16,9%	p ≤ 0,001 +12,8%	p ≤ 0,016 +15,8%	p ≤ 0,05 +32,4%
Гепосаф-0,25-г/кг	<u>1,32±0,01</u>	<u>1,65±0,01</u>	<u>56,1±1,8</u>	<u>36,5±1,0</u>
	p ≤ 0,001 +17,9%	p ≤ 0,001 +17,2%	p ≤ 0,05 +20,2%	p ≤ 0,05 +46,4%
Гепосаф-0,5-г/кг	<u>1,3±0,03</u>	<u>1,73±0,01</u>	<u>55,9±1,18</u>	<u>36,3±1,5</u>
	p ≤ 0,001 +16,1%	p ≤ 0,001 +23,5	p ≤ 0,05 +19,9%	p ≤ 0,05 +45,4%
Карсил 0,2 г/кг	<u>1,28±0,15</u>	<u>1,6±0,015</u>	<u>54,4±1,2</u>	<u>33,8±1,1</u>
	p ≤ 0,001 +24%	p ≤ 0,001 +14,3%	p ≤ 0,001 +16,6%	p ≤ 0,05 +35,2%



## ХУЛОСА

### *Натиҷаҳои асосии илмӣ диссертатсия:*

1. Коркарди роҳҳои синтез ва усулҳои бадастории ҳосилаҳои нави алифатӣ, ароматӣ ва гетеросиклӣ кислотаҳои ҳолан дар асоси атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин таҳқиқ карда шуданд, ки ин метавонад самти нав дар синтези маҳини органикӣ бошанд [ 1-A, 2-A, 3-A ].

2. Бори аввал шароити оптималии синтез, ҳосиятҳои физикӣ-химиявӣ ва биологӣ ҳосилаҳои нави кислотаҳои ҳолан дар асоси атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин омӯхта шуданд, ки ин пайвастаҳои ҳосилшуда метавонад дар химияи координатсионӣ ба сифати лиганд саҳм гузорад [ 4-A, 5-A, 6-A ].

3. Аввалин маротиба омӯзиши характери рафтори ҳосилаҳои нави кислотаҳои ҳолан, ки молекулашон аз боқимондаҳои атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин иборатанд дар зери таъсири зарбаи электронӣ таҳқиқ карда шудаанд [ 7-A, 8-A, 9-A ].

4. Бори аввал муайян карда шуд, ки дар мавриди истифодаи изофаи дукаратаи агентӣ атсилронӣ, дар фосилаи бештари вақт ва баланд кардани ҳарорати реаксия, гуруҳи гидроксилӣ дар мавқеи 7-β қарордошта ба атсилронӣ дучор мегардад [10-A, 11-A, 12-A ].

5. Бори аввал омӯзиши мунтазами реаксияи боҳамтаъсиркунии кислотаҳои ҳолан бо N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин омӯхта шуд. Муайян карда шуд, ки рафти реаксия аз таносуби моддаҳои боҳамтаъсиркунанда, ҳарорат, сохти моддаҳои сараввал ва интиҳоби ҳалкунандаи 1,4-диоксан вобастагӣ дорад [13-A, 14-A, 15-A, 16-A ].

6. 85 пайвастаҳои нав синтез ва ҳосил карда шуданд, ки дар рафти таҳқиқотҳои фармакологӣ дар байни онҳо 23 модда таъсири ҳосиятҳои литолитӣ ва гепатопротективӣ, антимиқробӣ ва захрнокии паст доранд. Нишон дода шудааст, ки онҳо фаъолнокии баланди биологӣ доранд. Дар байни моддаи ҳосилкардашуда пайвастасое ошқор гардиданд, ки таъсири холелитикӣ ва гиполлипидимӣ доранд [17-A, 18-A, 19-A, 20-A, 21-A ].

7. Таркиб ва тозагии пайвастаҳои ҳосилкардашуда бо усулҳои таҳлили элементӣ, спектрҳои ИС, РМЯ, ХМҚ ва ХГМ, инчунин бо ёрии таҳлили спектрҳои дучонибаи РМЯ <sup>1</sup>H ва <sup>13</sup>C, тасдиқ карда шуданд [22-A, 23-A, 24-A, 25].

8. Дар рафти скрининги аввала муайян карда шуд, ки 3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи ҳолан ва 3-хлорбензо /в/тиофен -2-карбоксихидрозид-3α, 7 α дигидрокси -12-кето кислотаи ҳолан нисбат ба штамҳои микробиологӣ ва осорхонагии омӯхта шуда, ҳосиятҳои зиддимикроби омӯхта шудаанд. Пайвастҳои мазкур дар консентратсияҳои 0.52-8.92 мкг/мл ба нобудшавии штамҳои таҳқиқшуда оварда мерасонад [26-A, 27-A, 29-A-30A].

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

1. Моддаҳои ба дастодаи ҳосилаҳои нави алифатӣ, ароматӣ ва гетеросиклӣ кислотаҳои ҳолан, ки дар асоси атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин синтез карда шуданд, ҳамчун реагенти химиявӣ дар синтези маҳини органикӣ ва ли-

гандҳои органикӣ истифодан бӯрдан мумкин аст. Инчунин роҳҳои имконпазири моддаҳои синтезкардашуда дар моделҳои гуногуни фармакологӣ дар муқоиса бо маҷмуъи гиёҳи Гепосаф тавсия карда мешавад.

2. Роҳҳои имконпазири моддаҳои синтезкардашуда ҳосиятҳои литолитӣ ва гепатопротективӣ баъзе ҳосилаҳои нави кислотаҳои ҳолан дар моделҳои гуногуни фармакологӣ дар муқоиса бо маҷмуъи гиёҳи Гепосаф тавсия карда мешавад.

3. Натичаҳои ба дастовардари бари ташхис ва муолиҷаи самараноки паталогияҳои гуногуни ҷигар ва системаҳои талхаҳосилкунанда истифода бӯрдан мумкин аст.

4. Натичаҳои ба дастовардари оид ба муайян намудани газохроматографии таркиби кислотаҳои ҷарбҳои оӣ, ва ҳолан дар зардоби хун метавон бари ташхис ва табобати босамари беморони санги талха ва дигар паталогияҳои ҷигар истифода намуд.

## ИНТИШОРОТ АЗ РҶӢИ МАВЗУИ ДИССЕРТАТСИЯ:

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

[1-М]. Самандаров, Н.Ю. Получение некоторых сложных эфиров 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигирокси холановой кислоты. / Н.Ю. Самандаров, А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов // Вестник ТНУ, 2013, 1/1 (102)-С. 142-144.

[2-М]. Самандаров, Н.Ю. Синтез ацилпроизводных сложных эфиров 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигироксихолановой кислоты./ А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов, Н.Ю. Самандаров // Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов. Курск, 2012, №11,-с 118-120.

[3-М]. Самандаров, Н.Ю. Влияние антилипидной фитонастойки гиполипид на некоторые биохимические показатели почек в хроническом эксперименте. /Самандаров Н.Ю. // Т.М. Зубайдова., Ш.Н. Шамсудинов // Вестник АМН № 1г. Душанбе 2014. С. 102-104.

[4-М]. Самандаров, Н.Ю. Гиполипидем действ. нового растительного сбора / Т.М. Зубайдова., Ш.Н. Шамсудинов Н.Ю. Самандаров Д.У.Шерматова, К.М.Курбанов, Х.Ш.Джураев, Ш.Шамсудинов // Журнал Здравоохранения Таджикистана №3// Душанбе, 2009. С. 122-124.

[5-М]. Самандаров, Н.Ю. Некоторые реакции глицидного эфира 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ , 12 $\alpha$  - тригидрокси -5 $\beta$ - холановой кислоты./ А.Х. Кадыров, Н.Ю. Самандаров, С.И. Раджабов // Вестник ТНУ, 2012, 1/3 (85), -С.208-210.

[6-М]. Самандаров, Н.Ю. Влияние растительного сбора на некоторые биохимические показатели печени в хроническом эксперименте./ Н.Ю.Самандаров, И.З.Алимов// SCIENCE AND WORLD International scientific journal, № 10 (86), 2016 The journal is founded in 2013 (September) ISSN 2308-4804 стр. 96-98.

[7-М]. Самандаров, Н.Ю. Синтез тозилоксиэфиров некоторых производных холановых кислот./ А.Х. Кадыров, Б.Х. Махкамова, Н.Ю. Самандаров // Вестник ТНУ .2013 № 1/3 (140) стр 145-147. С. 166-169.

[8-М]. Самандаров, Н.Ю. Синтез пропан-1,2-диолевых эфиров холановых кислот./ А.Х. Кодиров, И.В. Заварзин, Н.Ю.Самандаров, Ш.А. Кодиров // Вестник ТНУ. Научный журнал (216), 2016,-С.231-234.

[9-М]. Самандаров, Н.Ю. Разработка состава и фармакологические исследования холере-тических свойств бальзама из растительных экстрактов./ А.Х.Кодиров, Н.Ю. Самандаров, З.Н.Расулова,Г.З. Пилов, С.Р.Усманова // Актуальная биотехнология г.Ялта, № 3 (26) 2019. С. 264-266.

[10-М]. Самандаров, Н.Ю. Изменение содержания желчных кислот при лечение жировой болезни печени. / Ё.К.Холов, А.Х.Кодиров, Н.Ю. Самандаров, Б.Х.Махкамова // «Авчи зухал», №4, 2018. -С.73-78.

[11-А]. Самандаров, Н.Ю. Синтез на основе 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты / Н.Ю.Самандаров, Х.С. Рахимова, А.Х. Кодиров, И.В. Заварзин, Б.Х. Махкамова // Colloquium –journal 5 (29), 2019, С.83-85 (ПОЛША – Варшава).

[12-М]. Самандаров, Н.Ю. Синтез гидразидов и их гидрохлоридов на основе метиловых эфиров холановых кислот. / Н.Ю. Самандаров, А.Х. Кодиров, З.Д.Назарова, М.М.Муродова, М.П. Султонмамадова. // Наука и инновация ISSN 2312-3648 2018/ № 2. -С.234-237.

[13-M]. **Samandarov, N.** Investigation obtain reaction of n-(5-alkil-1.3.4-tiadiazolsubstituted) 3-clorbenzo /b/тифен-2-карбоксамидов и их окисление. /N. **Samandarov, A. KH. Kadyrov, KH.S.Rakhimova, B.KH. Makhamova** // Colloquium-Journal ISSN 2520-6990 № 8.(32), 2019, -С.58-62. Warsawa. Poland.

[14-M]. **Самандаров, Н.Ю.** Антимикробная активность новых производных глицирина с остатками эфиров аминокислот и дипептидами / С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев, Р.А. Мустафокулова, **Н.Ю. Самандаров** // Вестник Таджикского национального Университета. –Душанбе: 2017. – №1/2. – С. 148-151. С. 177-179.

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

[16-M]. **Самандаров, Н.Ю.** Гепатопротективного свойства нового растительного сбора “Тепосаф” при экспериментальном токсическом гепатите, вызванном  $CCl_4$ ./ **Н.Ю. Самандаров, А.Х. Кодиров, Г.Х. Давлатова** // Проблемы гастроэнтерологии №1 2021. –С.52-56.

[17-M]. **Самандаров, Н.Ю.** Синтез и свойства некоторых производных холановых кислот. / **Н.Ю. Самандаров, М. М. Муродова, А.Х. Кадилов, Ш.А.Кадилов** // Вестник Таджикского национального Университета. –Душанбе: Сино, 2021. – №1/2. – С. 168-171.

[18-M]. **Самандаров, Н.Ю.** Синтез и некоторые холитические свойства нового аналогов урсодезоксихолевая кислоты «Пропан -1,2-диолового эфира»-а / **Н.Ю. Самандаров**. // Международный научный журнал «Вестник науки» №4 (49)Т.1. С. 156-158.

[19-M]. **Самандаров, Н.Ю.** Синтез и изучение физико- химической 3а, 7р-дигидрокси – 5р-холановой кислоты. / **Н.Ю. Самандаров** // Наука и Мир ISSN 2308-4804 Международный научный журнал «Наука и Мир» (№ 8 (96), С. 26-30.

[20-M]. **Самандаров, Н.Ю.** Получений и изучений нового растительного сбор «Тепосаф» при экспериментальном токсическом гепатите, вызванном  $CCl_4$ . / **Н.Ю. Самандаров** // Науки и инновация 2021 №3 С. 126-130.

[21-M]. **Самандаров, Н.Ю.** Разработка состава и фармако-биохимические исследования холеритических свойства настойки из растительных экстрактов / **Н.Ю. Самандаров** //Науки и инновация 2021 №4 С. 64-69.

[22-M]. **Самандаров, Н.Ю.** Значение жирных кислот при жировой болезни печени / **Н.Ю. Самандаров** // SCIENCE AND WORLD International scientific journal. Науки и инновация 2021 №12 С 67-69.

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

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

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

[26-М]. **Samandarov, N.Yu.** Synthesis and biochemical study of cholelytic, hepatoprotective preparations “ursoslita”. / **N.Yu. Samandarov** // “Вестник науки” №10 (55) 2022 г. С. 106-116.

[27-М]. **Самандаров, Н.Ю.** Хосил кардани пропан-1,2 –эфирҳои диоловии кислотаи линолеви ва урсодезок-сихолеви ва омӯзиши хосиятҳои литоликии онҳо. / **Н.Ю Самандаров** // Авҷи-зуҳал №2 (2022сол) С. 153-156.

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

[29-М]. **Самандаров, Н.Ю.** Синтез ва омӯзиши сохтори рибOVERин бо кислотаи холан. / **Н.Ю. Самандаров** // Илм ва фановарӣ 2022 №3 стр 176-182.

### **Мақолаҳо дар маводи конференсияҳо:**

[30-М]. **Самандаров, Н.Ю.** Исследование гепатопротективных свойств урсослита. /А.Х. Кадыров, **Н.Ю Самандаров,** Б.Х. Махкамова, Ш.А. Кадыров // Медицинская наука и образование. Мат. 62-ой годичной научно практической конференции ТГМУ им Абуали ибни Сино посв. 20-летию Конституции РТ, Душанбе – 2014- С.218-219.

[31-М]. **Самандаров, Н.Ю.** Исследование гепатопротективных и холелитолитических свойств «Урсослит»-а./ А.Х.Кодиров, **Н.Ю.Самандаров,** Ш.А.Кодиров // «Внедрение достижений современной гастроэнтерологии в практическое здравоохранение» Респ. Научно-практ. Конференция, Душанбе, 2014. –С.46-47.

[32-М]. **Самандаров, Н.Ю.** Новые препараты эффективный фактор связи науки с производством./А.Х. Кадыров, **Н.Ю. Самандаров** // Сборник статей первого форума изобретателей Таджикистана. Изд. ГУ. НПИЦ, 2014 С. 36-38.

[33-М]. **Самандаров, Н.Ю.** Разработка технологии получения 3 $\alpha$ ,7  $\alpha$ , 12  $\alpha$ -тригидрокси -5 $\beta$ -холановой кислоты из желчи крупного рогатого скота./ А.Х. Кодиров, **Н.Ю. Самандаров,** Ш.А. Кодиров //Сборник научных статей региональной конференции на тему «Состояний науки в республике» Душанбе 2015. С. 109-116.

[34-М]. **Самандаров, Н.Ю.** Получение пропан-1,2-диоловых эфиров холановых кислот./ А.Х. Кодиров, **Н.Ю. Самандаров** // Материалы республиканской конференции: «Перспективы и развитие современной науки о нано химии, нанотехнологии и синтез биологически активных веществ» Душанбе-2015. С. 89-87.

[35-М]. **Самандаров, Н.Ю.** Фармакологические исследования 1-хлор-3-метилглицилопропан-2-ола /**Н.Ю. Самандаров,** С.Х. Одинаев, С.И. Раджабов, М.Б. Каримов// Материалы республиканской научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава и сотрудников ТНУ, посвященной «700-летию Мир Сайида Али Хамадони», «Году Семьи» и международному десятилетию действия «Вода для жизни» 2005-2015 годы. –Душанбе, 2015. – С. 522-523.

[36-М]. **Самандаров, Н.Ю.** Фармакологическая активность производных эпихлоргидрина и  $\alpha$ -монохлоргидрина глицерина /С.И. Раджабов, С.Х.Одинаев, **Н.Ю. Самандаров,** А.А.Гулов, М.Б.Каримов // Сборник материалов XII Нумановские чтения состояние и перспективы развития органической химии в республике Таджикистан.- Душанбе, 2015. С.187-188.

[37-М]. **Самандаров, Н.Ю.** Фармакологические исследования 1-хлор-3-метилтриптофало-пропан-2-ола /С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев, Р.А. Мустафокулова,

**Н.Ю. Самандаров**// Материалы международной научно-практической конференции «Химия алифатических и циклических производных глицерина и аспекты их применения», посвященной 75-летию памяти д.х.н., профессора, член-корр. АН РТ Кимсанова Б.Х. – Душанбе, 2016. С. 52-56.

**[38-М]. Самандаров, Н.Ю.** Синтез 1-хлор-3-метилфениланилопропан-2-ол /С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев, **Н.Ю. Самандаров**// Проблемы теории и практики современной медицины. Материалы 64-ой научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной 25-летию Государственной независимости Республики Таджикистан (18 ноября). Душанбе, 2016. С.530-531.

**[39-М]. Самандаров, Н.Ю.** Фармакологическая исследование производных аминокислотпропан-2-олов с остатками фуллерена C<sub>60</sub> при хроническом введении на белых крысах/ С.И. Раджабов, **Н.Ю. Самандаров** Р.А. Мустафокулова, С.Э.Асоев, С.Х. Одинаев, М.Б.Каримов // Материалы республиканский научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава и сотрудников ТНУ, посвященной «20-ой годовщине дня национального единства» и «Году молодёжи». – Душанбе, 2017. – С. 540.

**[40-М] Самандаров, Н.Ю.** Фармакологическая исследование новых производных глицерина с остатками фуллерена C<sub>60</sub> при хроническом введении на белых крысах/ С.И. Раджабов, **Н.Ю. Самандаров**, Р.А. Мустафокулова, А.А. Гулов, С.Х. Одинаев, М.Б.Каримов // Сборник материалов XIV Нумановские чтения вклад молодых учёных в развитие химической науки посвящённые «Году молодёжи». – Душанбе, 2017. – С. 212-213.

**[41-М] Самандаров, Н.Ю.** Модификационный синтез на основе 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$  – диацетокси -12 –кето -5 $\beta$ -холановой кислоты./ А.Х.Кодиров, Н.Ю.Самандаров, З.Дж. Назарова, М.М. Муродова,И. И.Курбоналиева // Сборник материалов международной научно-практической конф. «Перспективы использования материалов устойчивых к коррозии в промышленности Республики Таджикистан», Душанбе, 2018. С.143-145.

**[42-М]. Самандаров, Н.Ю.** Синтез дигидрокси кетохалонной кислоты и некоторых производных. /А.Х.Кадиров, **Н.Ю.Самандаров**. //Мат.научно-практич.конф.ТНУ “Синтез новых биологических активных производных глицерина на основе аминокислот”. 28-29.июня 2018г. С. 56-59.

**[43-М]. Самандаров, Н.Ю.** Газохромато-графическое исследование лечебного действия “Урослита” и “Урсофалька” при экспериментальном холелитазе. /**Самандаров Н.Ю.**, Б.Х.Махкамова, А.А.Халилов// Мат.научно-практич.конф.ТНУ “Синтез новых биологических активных производных глицерина на основе аминокислот”. 28-29.июня 2018г. С. 122-126.

**[44-М]. Самандаров, Н.Ю.** Синтез, свойства пропан- 1,2- диоловых эфиров холановых. /Б.Х.Махкамова, Н.Ю.Самандаров, Г.Х.Давлатова// Мат.научно-практич.конф. ТНУ “Синтез новых биологических активных производных глицерина на основе аминокислот”. 28-29. июня 2018г. С. 78-81.

**[45-М]. Самандаров, Н.Ю.** Использование содержания высших жирных кислот в диагностике жировой болезни печени./ А.Х.Кодиров, Н.Ю.Самандаров, З.Н.Расулова, Г.З.Пиров, Ш.А.Кодиров // Сборник мат. Междунар. Научно-практ. Конф. Душанбе, 2018, С. 132- 137.

[46-М]. Самандаров, Н.Ю. Фармакологические исследования 3-этилтриптофало-пропан-2-ола холевая кислота. / Б.Х.Махкамова, Х.А.Ганиев, Н.Ю. Самандаров, Н.Б.Бораджабова // Мат.год. 66-ой научно-практической конференции ТГМУ им. А.И. Сино «Роль и место инновационных технологий в современной медицине» 23 ноября 2018г. Душанбе. С. 378-379.

[47-М]. Самандаров, Н.Ю. Фаъолнокии зиддимикробии баъзе ҳосилаҳои глитсериний дорои бақияи аминокислотаҳо бо фуллерен C<sub>60</sub> / Н.Ю. Самандаров, С.И. Раҷабов, Р.А. Мустафоқулова, С.Х. Одинаев// Маводи конференсияи ҷумҳуриявии илмӣ-назариявии ҳайати устодону кормандони ДМТ бахшида ба Даҳсолаи байналмилалӣ амал «Об барои рушди устувор, солҳои 2018-2028», «Соли рушди сайёҳи ва хунарҳои мардумӣ», «140-солагии Қаҳрамони Тоҷикистон Садриддин Айни» ва «70-солагии ДМТ». – Душанбе, 2018. – С. 665-666.

[48-М]. Самандаров, Н.Ю. Использование содержания высших жирных кислот в диагностике жировой болезни печени / Г.З. Пиров, А.Х. Кодиров, Н.Ю. Самандаров, З.Н. Расулова, Ш.А. Кодиров // Сб. матер. Междунар. науч-практ. конф. «Перспект. исползов. устойчивых к коррозии в промышленности РТ». - Душанбе. - 2018. – С. 132-135.

[49-М]. Самандаров, Н.Ю. 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановая кислота в реакциях различного характера./ Х.С. Рахимова, Н.Ю.Самандаров, С.И.Раджабов, А.Х. Кодиров // Материалы Респ. науч. практ. конф.посв. Международному десятилетию дествия «Вода для устойчивого развития, 2018-2028 годы», «80-ой годовщине со дня рождения Юусупова Тилло Юсуповича» на тему: Синтез новых биологически активных производных глицерина на основе аминокислот, пептидов и фуллерена C<sub>60</sub>» (28-29 июня 2019г) ТНУ, Душанбе-2019, С.124-126.

[50-М]. Самандаров, Н.Ю. “Сравнительное газохроматографическое исследование лечебного действия «урсослит»- и «урсофальк»- при экспериментальном холелитазе”./ Кадилов А.Х., Самандаров, Н.Ю., Раджабов С..И., Махкамова Б.Х., Сафаров Б.И.// Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной), посвящённой 80 летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и “Годам развития села, туризма и народных ремёсел(2019-2021)”, Душанбе, 2019, С. 156.

[51-М]. Самандаров, Н.Ю. “Разработка состава и фармакологические исследования холеретических свойств бальзама из растительных экстрактов”. / Н.Ю. Самандаров, А.Х.Кадыров, С..И. Раджабов, Б.Х. Махкамова, Б.И. Сафаров // Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной), посвящённой 80 летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и “Годам развития села, туризма и народных ремёсел(2019-2021)”, Душанбе, 2019, С. 158.

[52-М]. Самандаров, Н.Ю. Исследование реакции циклизации некоторых производных3-хлорбензо/в/ тиофен-2-карбоксамида / А.Х. Кодиров, Н.Ю. Самандаров, Х.С. Рахимова, Б.Х. Махкамова, З.Д. Назарова// «Современное состояние химической науки и использование ее достижений в народном хозяйстве республики таджикистан» 24 октября 2019 г. С. 69.

[53-М]. Самандаров, Н.Ю. Лекарственные растения источник получения целебных средств./ А.Х.Кодиров, Н.Ю. Самандаров, З.Н.Расулова, Ш.А.Кодиров //Республиканская научно-практическая конференция (с участием международных специалистов). Роль химии в развитии экономики Узбекистана. Самарканд, 2019.- С.39-42.

**[54-М]. Самандаров, Н.Ю.** Синтез 1-хлор-3-метилфени-лаланилаланилопропанол дезоксихоловая кислота / С.М.Абдуллоев, **Н.Ю.Самандаров**, А.Ю. Самандаров// Материалы XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино «Современные проблемы и перспективные направления и инновационного развития науки». – Душанбе, 2020 24.04.2020г. С.19-20.

**[55-М]. Самандаров, Н.Ю.** Гипогликемическое действие настойки «Гепосаф» настойки в эксперименте./ **Н.Ю. Самандаров**, Б.Х. Махкамова, С. И. Рузиева, Н. Мирзоева// Материалы XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино «Современные проблемы и перспективные направления и инновационного развития науки». – Душанбе, 2020. С. 388-389.

**[56-М]. Самандаров Н.Ю.** 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. С. 388-389.

**[57-М]. Самандаров Н.Ю.** Некоторые реакции глицидного эфирахолоановой кислоты/ Ф.М. Махмадалиев, А.Ю. Самандаров, И.З. Алимов. // Конференсия XVII илмию амалии олимони чавон ва донишҷӯён”-и “ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино” дар мавзӯи «Маъсалаҳои ақтуалии тоҷикоти илмию муосир» Душанбе, 2022. С. 158-156.

## Патентҳо

**[58-М]. Самандаров, Н.Ю.** Способ диагностики жировой болезни печени./ А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов, М. Худжамуродов, А.А., Кодиров, **Н.Ю. Самандаров**, М.П. Султонмамадова, М.К.Абдурахимова // Патент РТ, ТЈ №525. 2012.

**[59-М]. Самандаров, Н.Ю.** Способ диагностики жировой болезни печени./ А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов, М. Худжамуродов, А.А., Кодиров, **Н.Ю. Самандаров**, М.П. Султонмамадова, М.Абдурахимова // Патент РТ, ТЈ №524. 2012.

**[60-М]. Самандаров, Н.Ю.** 3-хлорбензо/в/тиофен-2-карбоксии гидразид-3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -дигидрокси-12-кетохолоановой кислоты, обладающий антибактериальной активностью./ А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов, З.Д. Назарова, Б.Х. Махкамова, М.П. Султонмамадова, **Н.Ю. Самандаров**, М.К. Абдурахимова //Патент Республики Таджикистан № ТЈ 583 Приоритет изобретения от 30.09.2013 г.

**[61-М]. Самандаров, Н.Ю.** Пропан-1,2-диолювий эфир-3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси-холоановой кислоты в качестве холелитолитического средства./ А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов, З.Д. Назарова, М.П. Султонмамадова, **Н.Ю. Самандаров**, М.К. Абдурахимова, Ш.А. Кодиров // Патент Республики Таджикистан № ТЈ 579 Приоритет изобретения от 18.09.2013 г.

**[62-М]. Самандаров, Н.Ю.** 12 $\alpha$ -тозилоксиэфир-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -диацетокси-5 $\beta$ -метилхолоановой кислоты в качестве противомикробного средства. / А.Х. Кадыров, **Н.Ю. Самандаров**, З.Д. Назарова, Ш.А. Кодиров, М.П. Султонмамадова // Патент РТ. № ТЈ 64 Приоритет от 2014 г.

**[63-М]. Самандаров, Н.Ю.** Бальзам «Фиталит» обладающий гипохолестеринемическим, литолитическим и гепатопротективным действием./ А.Х. Кадыров, Б.Х.



Махкамова, **Н.Ю. Самандаров**, Ш.А. Кодиров, З.Н. Расулова, М.П. Султонмамадова, Г.З. Пиров // Патент РТ № ТЈ 964 от 17 декабря 2018 г.

**[64-М]. Самандаров, Н.Ю.** Средство «Фитозид», обладающее бактериостатическим действием. / А.Х.Кадыров, Б. Х.Махкамова, **Н.Ю. Самандаров**, С.М. Ахмадзода, З.В. Табаров, Расулова З.Н. // Патент РТ № ТЈ 870. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 2014г.

**[65-М]. Самандаров, Н.Ю.** Средство «Гепатоман» с антивирусным HCV действием. / Г.К Мироджов., М.К. Курбанов., Т.М.Зубайдова., Ш.Шамсудинов., **Н.Ю. Самандаров** // Малый патент ТЈ №1200723 Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан 2012.

**[66-М]. Самандаров, Н.Ю.** «Средство обладающее антивирусным HCV и гепатопротектор-ным действием». / Г.К Мироджов., М.К. Курбанов., Т.М.Зубайдова., Ш. Шамсудинов., **Н.Ю. Самандаров** // Малый патент ТЈ №1200753 Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 04.12. 2012.

**[67-М]. Самандаров, Н.Ю.** «Фитосуман», обладающая бактериостатическим действием. / А.Х.Кадыров, Б. Х.Махкамова, **Н.Ю. Самандаров**, Холов Ё. К., Ш. А.Кадыров // Патент РТ № ТЈ 643. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 2014г.

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

**[69-М]. Самандаров, Н.Ю.** «Гепасаф» обладающее гипополипи-димический и гепатопротекторного действием. / **Н.Ю. Самандаров**, Б. Х.Махкамова, Г.Х. Давлатова Н.Б.Борачабова // Патент ТЈ №514 Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 04.12. 2018.

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

### Монографияҳо:

**[71-М]. Самандаров, Н.Ю.** Синтез и биологическая активность ряда производных холановых кислот. / **Н.Ю. Самандаров**., А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов / Изд. «Эр-Граф», 2016 (Монография на 116 стр.)

**[72- М]. Самандаров, Н.Ю.** Синтез и исследование производных глицерина с эфирами аминокислот и дипептидами /С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев, **Н.Ю. Самандаров**, Р.А. Мустафокулова, М.Б. Каримов // Душанбе: ООО «Эр-граф», 2018.-104 с. Монография.

[73- М]. Самандаров, Н.Ю. Синтез, изучение фармако-биохимического действия «Урсослит» и настойки «Фитолит» / Н.Ю. Самандаров., Б.Х. Махкамова., А.Х.Кадиров // Душанбе: «Нушбод». 2022. (Монография на 140-стр.).

Ба чоп \_\_.08.2023 иҷозат дода шуд. Андозаи 60x84<sup>1</sup>/16.  
Қоғаз офсет. Чопи офсет. Гарнитураи Times New Roman Tj.  
Қузьи чопи шартӣ 5,5.  
Табодди нашр \_\_ нусха. Супориши №\_\_.

На правах рукописи

УДК:547.7-678

ББК:24.2

С-17

**САМАНДАРЗОДА Насрулло Юсуф**

**СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
ХОЛАНОВЫХ КИСЛОТ И ИЗУЧЕНИЕ  
ИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ**

Специальность 02.00.03 - Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
доктора 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

**Научные консультанты:** **Кадыров Абдурахмон Хафизович** - доктор химических наук, профессор

**Раджабзода Сироджиддин Икром** - доктор химических наук, профессор, директор Научно-исследовательского института Таджикского национального университета

**Официальные оппоненты:** 1. **Пулатов Элмурод Холикулович** - доктор химических наук, главный научный сотрудник Института химии имени В.И. Никитина НАНТ

2. **Абдуллоев Шахобиддин Хасанбоевич** - доктор химических наук, профессор кафедры химии Андижонский национальный университет Республики Узбекистана

3. **Джумаев Бахшулло Бокиевич** - доктор биологических наук, профессор, член-коор. НАНТ, главный научный сотрудник Института ботаники, физиологии и генетики растений НАНТ.

**Ведущая организация:** Таджикский государственный педагогический университет им. С. Айни, кафедра органической и биологической химии

Защита диссертации состоится **«28» декабря 2023 г. в 10:00** на заседании диссертационного совета, главный корпус, зал методического совета 6Д.КОА-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 Ш.Р.**

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность работы.** С развитием науки и техники в современном мире проблема синтеза новых органических веществ и изучение биологически активных соединений протекает очень быстро. Одной из очень важных задач, стоящих перед органической и синтетической химией, является необходимость синтеза новых органических веществ и увеличения класса терапевтических веществ, для лечения заболеваний гепато-билиарной системы, желчевыводящих путей, вирусных (заболеваний) гепатитов, жировой прослойки печени, печёночной недостаточности, путем синтеза новых биологически активных веществ и регулярного изучения их полезных свойств.

Можно сказать, что холановые кислоты обладают широким спектром биологической активности и подходят для проведения химических реакций и дальнейшей модификации в качестве исходного материала.

Объектом исследования являются молекулы соединений, которые в будущем могут быть наиболее важными лекарственными средствами, используемыми для лечения различных заболеваний печени, желчевыводящих путей снижения конъюгации холестерина, билирубина и других типов липидов.

Следует отметить, что согласно анализу научной литературы, 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -дигидрокси,3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидроксик 5 $\beta$ -холановая кислота входит в состав большинства лекарственных средств, которые используют для лечения заболеваний печени и систем желчевыводящих путей (в основном как литолитический препарат). Кроме того, в научно-исследовательских работах профессоров: Заварзина И.В., Саломатина О.В. было высказано предположение, что многие производные холановых кислот обладают высокой способностью уничтожать злокачественные клетки.

В связи с этим, основываясь на данных научной литературы, мы поставили перед собой цель изучить физико-химические и биологические свойства эфиров холановых кислот на основе ацилпроизводных, глицидофильных соединений эфиров пропана-1,2-диолов.

**Степень изученности темы.** Изучена реакция взаимодействия холановых кислот со спиртами, фенолами, аминами, эфирами, карбоновыми кислотами и другими алифатическими и ароматическими производными углеводородов. Тем не менее, данные в научной литературе по синтезу и изучению холановых кислот: в том числе с атициллами, тенофавиром, энтекавиром, ледипасвиром, N-аминокислотно-пептидными производными пропана-2-ола, пропан 1,2 -диолы глицерина отсутствуют до конца не изучены. В связи с этим изучение реакции взаимодействия желчных кислот с указанными органическими классами не лишено значимости и имеет практические и теоретические возможности.

Таким образом, в данной диссертационной работе проведена разработка метода синтеза сложных эфиров холановых кислот, по синтезу, взаимодействию ацилпроизводных, тенофавира, энтекавира, ледипасавира, N-производных аминокислот-пептидов пропан- 2-ола, пропан-1,2-диолы глицерина и изучение их биологических свойств на разных фармакологических моделях в сравнении с растительным сбором «Гепасафом».

**Отношение исследований к программам (проектам) или научным темам.** Диссертация была выполнена в лаборатории «Химия глицерина» имени д.х.н., профессора, члена-корреспондента НААН 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 новых производных холановых кислот на основе ацилпроизводных, тенофавира, энтекавира, ледипасавира, N-аминокисотно-пептидных производных пропан-2-олов и пропан-1,2-диолов глицерина и с использованием современных методов анализа определения состава, строения синтезированных веществ и изучение их биологических свойств на разных фармакологических моделях в сравнении с лекарственным сбором «Гепасаф».

### **Задачи исследования:**

- синтез сложных эфиров холановых кислот и исследование влияния природы алкильных групп на выход соответствующих эфиров;
- исследование реакций ацилирования сложных эфиров холановых кислот;
- разработка оптимальных условий синтеза пропан-1,2-диоловых эфиров 5 $\beta$ -холановых кислот;
- синтез новых соединений за счет карбоксильной группы холановых кислот с соединениями тенофавира;
- синтез новых соединений за счет карбоксильной группы холановых кислот с энтекавириновыми соединениями;
- синтез и изучение холановых кислот с N-производными аминокисотно-пептидных пропан-2-олов и пропан-1,2-диолов глицерина;
- поиск возможных путей синтеза веществ в разных фармакологических моделях по сравнению с лекарственным сбором «Гепасаф» в целью поиска областей их практического использования.

**Объектом исследования** являются холановые кислоты, ацильные производные, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, аминокислотные N-производные пропан-2-олов и пропан-1,2-диола глицерина.

**Предмет исследования.** Синтез сложных эфиров холановых кислот на основе ацилпроизводных, тенофавира, энтекавира, ледипасавира, N-аминокислотного-пептидных производных пропан-2-олов и пропан-1,2-диолов глицерина, изучение физико-химических свойств полученных веществ, а также открытие биологически активных веществ.

### **Научная новизна исследования:**

1. Впервые определены оптимальные условия синтеза новых производных сложных эфиров холановых кислот на основе ацилпроизводных, тенофавира, энтекавира, ледипасавира, N-производных аминокислотного-пептидных пропан-2-олов и пропан-1,2-диола глицерина.
2. Изучены условия реакции этерификации под действием групп COOH холановых кислот. Выявлено, что выход продуктов ацилирования увеличивается в результате использования метиловых и этиловых эфиров соответствующих кислот.
3. Впервые обнаружен путь синтеза новых соединений за счет карбоксильных групп холановых кислот с соединениями тенофавира;

4. Впервые выявлены оптимальные условия синтеза новых соединений за счет карбоксильных групп холановых кислот и соединений энтекавира и изучены их физико-химические свойства.

5. Переработана и найдено свое практическое применение схема синтеза 1,2-диоловых эфиров за счет боковой цепи холановых кислот, содержащих натриевые соли соответствующих кислот и выявлено, что наличие молекулы пропан-1,2-диола приводит к появлению новой биологической активности, т.е. литолитическим (камнерастворяющим) свойствам.

6. Проведено изучение поведения новых производных холановых кислот, молекулы которых состоят из ацилпроизводных, тенофавира, энтекавира, ледипасавира, N-производных аминокислотно-пептидных пропан-2-олов и пропан-1,2-диолов глицерина под действием электронного удара.

7. Установлено наличие холановых кислот в сыворотке крови больных жировой дистрофией печени и выявлена важность их диагностики.

8. Впервые изучены исследования и применение литолитических и гепатопротекторных свойств некоторых новых производных холановых кислот в сравнении с растительным сбором «Гепасаф» в целом.

9. Рекомендованы возможные пути синтеза веществ в разных фармакологических моделях в сравнении с растительным сбором «Гепасаф».

**Теоретическая значимость исследования:** синтезирован ряд сложных эфиров холановых кислот, которые могут быть рекомендованы в качестве образцов для анализа холановых кислот в биологических источниках при гепатобилиарной патологии, а также данные результаты могут быть рекомендованы для диагностики заболеваний печени; в результате проведения реакции ацилирования через боковую цепь стероидов образуется холановая кислота. Это соединение обладает относительно низкой токсичностью и высокой антимикробной активностью; Синтезированы пропан-1,2-диоловые эфиры 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$  холановой кислоты, обладающие литолитическим, гипохолестерининовым и гепатопротекторным действием при выраженном холестазае, а по эффективности – более высоким, чем урсодезоксихолановая кислота и растительного сбора «Гепасаф».

**Практическая значимость исследования** заключается в том, что разработан удобный метод синтеза новых производных холановой кислоты с ацилпроизводными, тенофавиром, энтекавиром, ледипасавиром, N-производными аминокислотно-пептидных пропан-2-олов и пропан-1,2-диолов обработанных глицерином;

- новые производные холановых кислот, молекулы которых содержат ацильные производные, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-производные аминокислотно-пептидных пропан-2-олов и пропан-1,2-диолов глицерина в дальнейшем могут найти применение в фармацевтической промышленности;

- возможно создание широкого спектра новых производных холановой кислоты из относительно доступных и дешевых продуктов: ацилпроизводных, тенофавира, энтекавира, ледипасавира, аминокислотно-пептидных N-производных пропан-2-олов и пропан-1,2-диолов глицерина;

- результаты полученных веществ могут рассматриваться как справочный материал для специалистов, занимающихся синтезом органических веществ, и могут быть широко использованы в учебном процессе при проведении лекций по органической, биоорганической химии и спецкурсов.

- применены результаты, полученные в учебном процессе на кафедре органической химии химического факультета ТНУ и ГОУ Таджикского государственного медицинского университета им. Абуал ибн Сино при чтении спецкурсов, выполнении курсовых, магистерских и научно-исследовательских работ, студенты, магистранты и соискатели могут использовать результаты этой работы.

***На защиту выносятся следующие положения:***

- результаты синтеза и исследования реакций на основе группы COOH холановых кислот с ацилпроизводными, тенофавиром, энтекавиром, ледипасавиром, N-производными аминокислотно-пептидных пропан-2-олов и пропан-1,2-диолов глицерина;

- сведения о синтезе новых производных холановых кислот на основе ацилпроизводных, тенофавира, энтекавира, ледипасавира, N-производных аминокислотно-пептидных пропан-2-олов и пропан-1,2-диолов глицерина;

- методы изучения синтеза новых производных холановых кислот на основе ацилпроизводных, тенофавира, энтекавира, ледипасавира, аминокислотно-пептидных N-производных пропан-2-олов и пропан-1,2-диолов глицерина;

- результаты связывания ацилпроизводных, тенофавира, энтекавира, ледипасавира, N-аминокислотно-пептидных производных пропан-2-олов и пропан-1,2-диолов глицерина за счет действия (COOH)карбоновой группы холановых кислот ;

- связь строения с биологической активностью, результаты последовательных исследований методики проведения различных реакций, основанных на использовании карбоксильных, гидроксильных, глицидных и кетонных групп некоторых холановых кислот;

- биологическая активность пропан-1,2-диолевых эфиров холановых кислот по сравнению с растительным сбором «Гепасаф»: их антимикробные, холелитолитические, литолитические, гипохолестеринемические и гепатопротекторные свойства;

- результаты количественного газохроматографического анализа холановых кислот в сыворотке крови здоровых людей и больных острым холециститом, хроническим холециститом, гепатитом и циррозом печени, стеатозом печени в разных стадиях с стеатогепатитом.

***Степень достоверности результатов:*** полученные данные были представлены и обоснованы современными физико-химическими методами исследования, статистической обработкой результатов. В ходе исследований нами получено 68 наименований соединений, 52 из которых являются новыми синтезированными соединениями. Чистоту веществ проверяли методом тонкослойной хроматографии и на ГЖХ приборе «Хром-5» производства Чехии. Количество углерода, водорода, кислорода и азота определяли на приборе «Варио» MICRO CUBE. Хлор определяли растворным методом. ИК-спектры синтезированных соединений изучали в полях 400-4000 см<sup>-1</sup> на приборе "Спекорд ИР-75" и спектрометре "ШИМАДЗУ", в виде суспензии в вазелине и таблетки к КБр. Состав и строение синтезированных соединений определяли с помощью масс-спектров (на приборе www.Chromatec.ru 5000.2) и ФМА (на приборе «Брукер-500 Мгс», раствор в ампулах 50 мл, ампулы Норелл-508- УП и Норелл-С-5-500") были подтверждены. Биохимический анализ проводили на аппаратах Stat-Fax 1904, Biohem, гематологическом анализаторе микрос-20+, хроматографе типа Хром-5 с пламенно-ионизационным детектором.



**Соответствие диссертации паспорту научной специальности:** Диссертация соответствует нескольким пунктам паспорта специальности 02.00.03 – «Органическая химия»: По п.1. Изучение строения и свойств органических соединений с помощью химических, физико-химических, физических методов исследования и теоретических расчетов. - глава 2.3.4.; По п.2. Изучение реакционной способности и механизмов реакций органических соединений. Теоретическое описание взаимосвязей между строением, свойствами и реакционной способностью органических соединений - главы 1.2. и 2.3.4.; По п. 3. Открытие новых реакций органических соединений и методы их исследования - глава 2.3.4.5.; По 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:** это исследование, поиск, анализ и обобщение научных данных о химических, биологических и биохимических опытах, хроматографическом разделении реакционной смеси, разделении и очистке новых синтезированных и растительных продуктов. Структуру полученных веществ определяли методом физико-химического анализа. Он осуществил синтез производных холановой кислоты с целью получения соединений с лучшими биологическими свойствами. Автор непосредственно способствует разработке плана исследования, подготовке статей и выдержек к публикации и их отчетности.

**Утверждение и внедрение результатов диссертации (Апробация работы).** Материал диссертационной работы был представлен и обсужден на ряде конференций, симпозиумов различной степени. Среди них: на международной Всероссийской научной конференции с участием фармакологической нейтропротекции в Санкт-Петербурге 2013 г. 61-я научно-практическая конференция ДДТТ им. Сино «Вклад медицинской науки в практическое обеспечение здоровья с международным участием» (Душанбе. 2013 г.); 62-я научно-практическая конференция (с международным участием) Китайского медицинского научно-образовательного института. 20-летие Конституции (Душанбе. 2014). Сборник статей первого форума таджикских изобретателей. (Душанбе. 2014)., Научно-практический журнал «Частная промышленность и рынок» (Душанбе. 2014). Научно-практическая конференция «Применение достижений современной гастроэнтерологии в практике сохранения здоровья (Душанбе-2014). Научно-практическая конференция, посвященная 1150-летию со дня рождения ученого, таджикско-персидского энциклопедиста, врача-алхимика и философа Абу Бакра Мухаммада ибн Закария Рази (Душанбе. 2015). Республиканская конференция «Состояние химической науки и ее преподавания в образовательных учреждениях Республики Таджикистан» (Душанбе. 2015 г.). Образцовые чтения XIII, Достижения химической науки к 25-летию независимости Республики Таджикистан, посвященные 70-летию образования Института химии имени В.И. Никитин АИ ЮТ. (вс. 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 Зухридина

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. ДДТТ во имя Абу Али ибн Сина Маг. Научно-теоретическое собрание ППС и сотрудников ИИТ ДМТ, 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 73 научных работ, 3 монографий, 29 статей в научных журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Президенте Республики Таджикистан и опубликованных в других международных научных журналах, а также в 12 малых патентах Республики Таджикистан и 29 тезисов опубликованных в других научных изданиях и материалах конференций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационное исследование состоит из 277 страниц компьютерной распечатки и состоит из 19 таблиц, 26 графических изображений и планов. Диссертация состоит из 5 глав и содержит предисловие, обзор и анализ литературы, экспериментальную часть, обзор результатов экспериментов, основные выводы работы, количество использованной литературы включает 300 наименований.

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

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

На современном этапе развития науки особое внимание уделяется совершенствованию методов, путей и синтезу новых эффективных лекарственных средств.

В связи со сложностью их синтеза в литературе имеется определенное количество исследований, направленных на поиск полезных соединений на основе полифункциональности холановых кислот.

Поэтому особое внимание уделяется производным холановой кислоты на основе эфиров аминокислот и пептидов с остатками глицерина, так как они содержат ряд функциональных групп, способных изменять химическую структуру в соответствии с назначением, а также синтезировать новые соединения проявляющие различную биологическую активность.

В качестве исходного материала мы исследовали следующие соединения, которые перечислены в таблице 1.

Таблица 1

## Характеристика холановых кислот

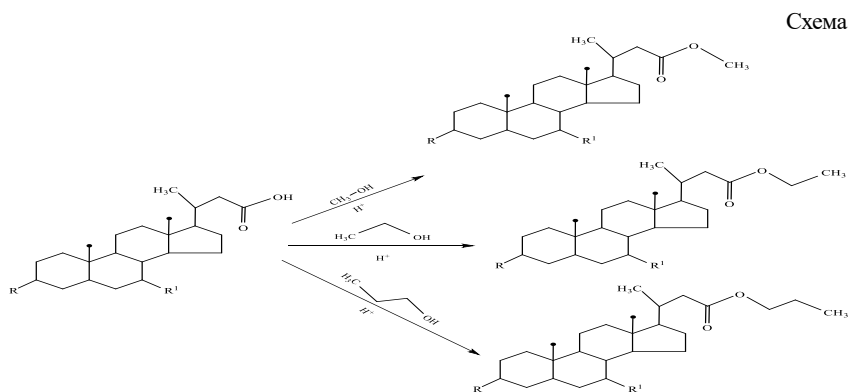
Холановые кислоты ты и их сложные эфиры	Выход %	Темп. плавл. °С	Найд. Выч. С %	Найд. Выч. Н %	Брутто- формула
3 $\alpha$ -гидр окси-	89	184-185	<u>76.39</u> 76.46	<u>10.56</u> 10.68	C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> O <sub>3</sub>
3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -дигидрокси-	74	177-178	<u>73.31</u> 73.36	<u>10.11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

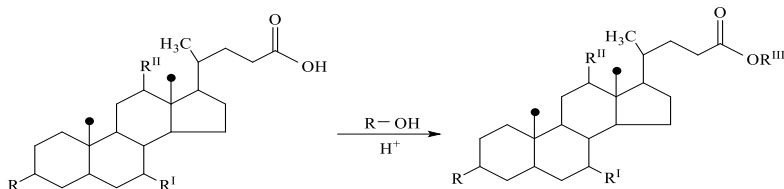
## Синтез сложных эфиров холановых кислот

Эта реакция протекает через карбоксильную группу холановой кислоты с абсолютными спиртами. Проведение реакции этерификации по карбоксильной группе всегда эффективно для получения метиловых эфиров, этиловых эфиров, других низших спиртов, а также высших спиртов нормального строения.

В результате реакции этерификации нами синтезирован ряд подходящих сложных эфиров на основе указанных выше спиртов и холановых кислот. Реакцию проводили при кипячении спиртов с холановыми кислотами в присутствии концентрированной серной кислоты.

Выход сложных эфиров холановой кислоты составляет до 80-92%.





Где:  $R=OH$ ,  $R^1=H$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=CH_3$  (7);  $R=OH$ ,  $R^1=H$ ,  $R^2=OH$ ,  $R^3=CH_3$  (8);  $R=R^1=OH$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=CH_3$  (9);  $R=R^1=OH$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=CH_3$  (10);  $R=R^1=R^2=OH$ ,  $R^3=CH_3$  (11);  $R=R^1=R^2=O$ ,  $R^3=CH_3$  (12);  $R=OH$ ,  $R^1=H$ ,  $R^2=OH$ ,  $R^3=C_2H_5$ ; (13)  $R=R^1=OH$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=C_2H_5$  (14);  $R=R^1=OH$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=C_3H_7$  (15);  $R=R^1=OH$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=C_4H_9$  (16);  $R=OH$ ,  $R^1=R^2=H$ ,  $R^3=C_3H_7$  (17);  $R=R^2=OH$ ,  $R^1=H$ ,  $R^3=C_3H_7$  (18);  $R=R^1=OH$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=C_3H_7$  (19);  $R=R^1=OH$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=C_3H_7$  (20);  $R=R^1=R^2=OH$ ,  $R^3=C_3H_7$  (21);  $R=R^1=R^2=O$ ,  $R^3=C_3H_7$  (22);  $R=CH_2CO$ ,  $R^1=OH$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=C_3H_7$  (23);

Их идентификацию проверяли методами тонкослойной и газо-жидкостной хроматографии. Анализы проводили на пластинках Silufol, в качестве детектора использовали пары йода. Для анализа веществ синтеза сложных эфиров использовали систему элюентов  $CHCl_3:CH_3OH$  в соотношении (8:2). Степень чистоты веществ определяли методом газожидкостной хроматографии с использованием компьютерной программы на приборе Agilent 7890В.

Наличие эфирной группы в полученных соединениях определяли с помощью ИК-спектра и ПМР, элементного анализа, а также химическим методом.

Исследования их инфракрасного спектра подтверждают переходный фактор реакции, с появлением в спектрах всех соединений интенсивных линий в области  $1290-1160\text{ см}^{-1}$ , что характеризует наличие в исследуемых молекулах сложных эфирных групп. В инфракрасном спектре соединений обнаружены широкие линии поглощения в диапазоне  $3165-3456\text{ см}^{-1}$ , что соответствует всплескам валентности  $OH$ -группы.

На рис. 3 в качестве примера показан инфракрасный спектр этилового эфира  $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси- $5\beta$ -холана.

Степень чистоты полученных эфиров подтверждена методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ), что можно увидеть на рисунке 1.

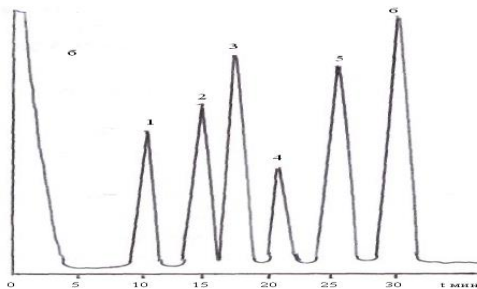


Рис. 1. Хроматограмма смеси 1-метилового, 2-этилового, 3-пропилового, 4-изопропилового и 5-изобутилового эфиров  $3\alpha$ -кислоты. 7  $\beta$ -дигидрокси- $5\beta$ -холана

На рис. 2 представлен масс-спектр этилового эфира 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты. На основании полученных данных установлено, что масс-спектр фрагментации основания (разделения на части) этилового эфира 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты приводит к молекулярному производному и подтверждает массу этого вещества. В результате дальнейшего разложения этого вещества встраивается химическая связь между атомами углерода, содержащими гидроксильную группу (т. е. удлиняется углеродная цепь). В дальнейшем оставшиеся 146 (60,8%) эфиров получают после ионного разложения.

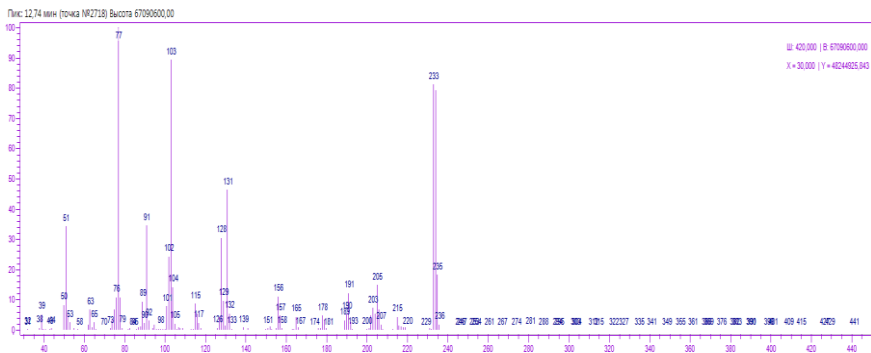


Рис. 2 Масс-спектр этилового эфира 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты

В инфракрасном спектре эфира (рис. 3) области 1600 см<sup>-1</sup> видно интенсивное поглощение валентного влеса полосы C=O замещенного остатка –COOH, а поглощение в области 3200- 2400 см<sup>-1</sup> относится к первичной OH-группе циклогексанового цикла холановой кислоты.

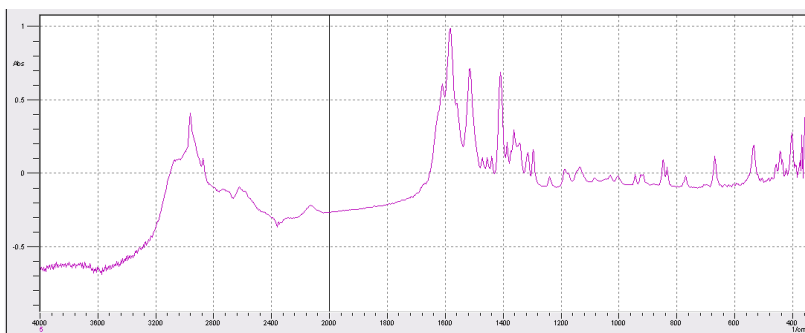


Рисунок 3. ИК- спектр этилового эфира 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холевой кислоты

На рис. 4 показан ЯМР-спектр метилового эфира 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты (9). Как видно из этого рисунка, в пределах  $\delta = 0,87, 0,98, 1,15$  и  $3,68$  м.д. сигналы протонов -CH<sub>3</sub>-18, -CH<sub>3</sub>-21, -CH<sub>3</sub>-19 и -CH<sub>3</sub>-25 холановой кислоты проявляются в

синглетной форме. Сигналы экзоциклических и эндоциклических метиленовых протонов находятся в диапазоне 1,05-2,5 м.д. можно увидеть в виде дублета (d), мультиплета (m), дублета-дублета (dd), дублета-дублета (dm), дублета-дублета-дублета (ddd) и дублета-дублета-дублета (dddd), сигналы протонов -ОН стероидного цикла также в пределах 3,5 м.д. видны в виде широкого синглета, который подробно описан в экспериментальной части работы.

В заключении следует отметить, что данные ИК- спектроскопии, масс-спектра, ЯМР-спектра и газо-жидкостной хроматографии подтверждают протекание реакции этерификации между холяновыми кислотами и спиртами в виде региоселективного замещения ОН-группы карбоксильной группой.

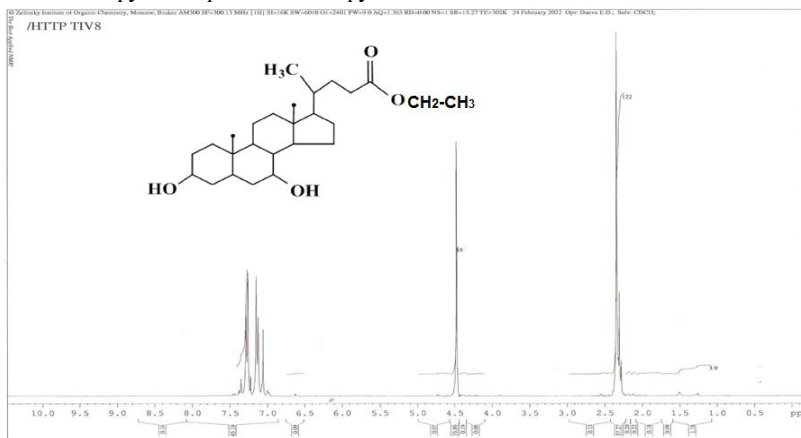


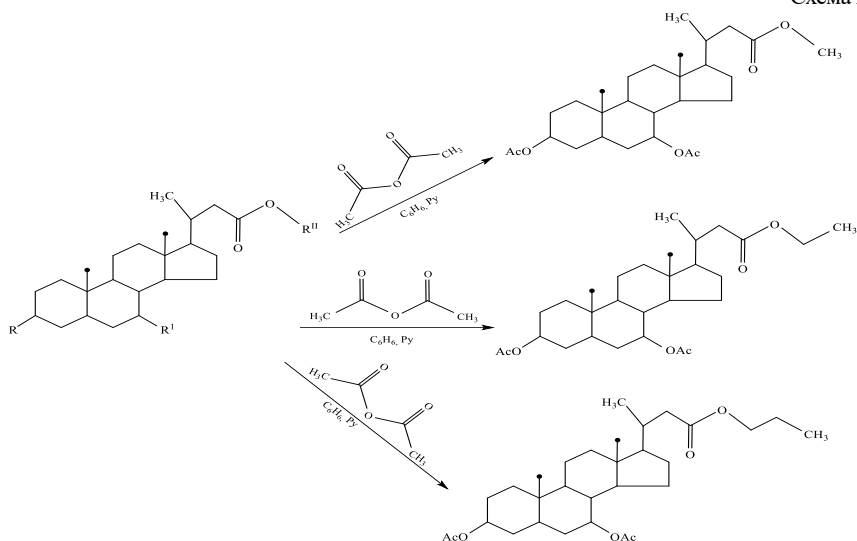
Рисунок 4. ПМР- спектр этилового эфира  
3α,7β-дигидрокси-5β-холевой кислоты

### Синтез ацилпроизводных сложных эфиров холяновой кислоты

Существует несколько способов разработки целевой программы синтеза нового лекарства, который ведет к подходу и синтезу потенциальных лекарств-препаратов. Прежде всего, это был весьма эффективный метод изменения структуры синтезированных (синтетических) или природных лекарственных веществ (например, стероидов типа холяновой кислоты), позволивший получить ряд противомикробных, литолитических и гепатопротекторных веществ.

По синтезу производных холевой кислоты с гидроксильной группой опубликовано крайне мало научных работ. Их реакции с двойным количеством уксусного ангидрида показали, что при температуре 25 °С в течение 19-20 часов в бензольном растворителе с участием пиридина образуются сложные эфиры 3α,7β-диацетокси-5β-холяновой кислоты образуется с почти количественным выходом, независимо от используемых сложных эфиров.

Схема 2



В этих условиях проводили ацилирование метил-, этил-, пропил-, изопропил- и изобутиловых эфиров  $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты. Оказывается, если реакцию ацилирования различных сложных эфиров  $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты проводить в течение 20 часов, то независимо от положения гидроксильной группы в  $\alpha$ - или  $\beta$ -состоянии они будут ацилированы. Таким образом удалось установить, что каталитическая активность зависит от продолжительности реакции.

Для решения этой задачи мы использовали реакцию гидролиза 30% раствором гидроксида калия, подкисление  $3\alpha,7\beta$ -диацетоксихолановой кислотой и реакцию одностороннего ацилирования  $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холана с использованием двойного количества фактора ацилирования и пиридина, а также изучено метилирование  $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты.

Спектральный анализ, инфракрасные показатели элементного анализа ацилпроизводных показали, что при реакции ацилирования сложных эфиров  $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты не происходит никаких дополнительных реакций. В инфракрасном спектре рис. 5 производных соответствующих стероидных молекул наблюдается особая линия поглощения валентных групп в области  $1343\text{--}1350\text{ см}^{-1}$  и интенсивные линии поглощения COOR-групп в области  $1290\text{ см}^{-1}$  и  $1250\text{ см}^{-1}$ , а также исчезновение линий поглощения. В диапазоне  $3150\text{--}3450\text{ см}^{-1}$  наблюдался всплеск валентности гидроксильных групп.

В результате исследований РМП на рисунке 6 от 1,0-1,7 м.д. можно видеть появление сигналов  $\text{CH}_3$ -ацильных и метильных протонов в областях 1,8-3,1 ч.м. протонов  $-\text{CH}_2$ -экзоциклического метилена и 3,5-3,8 м.д. а протоны  $-\text{CH}_2$ -пять колец. Сигналы  $-\text{CH}_2$ -циклогексила как основного вещества, находятся в диапазоне 6,5-7,5 м.д.

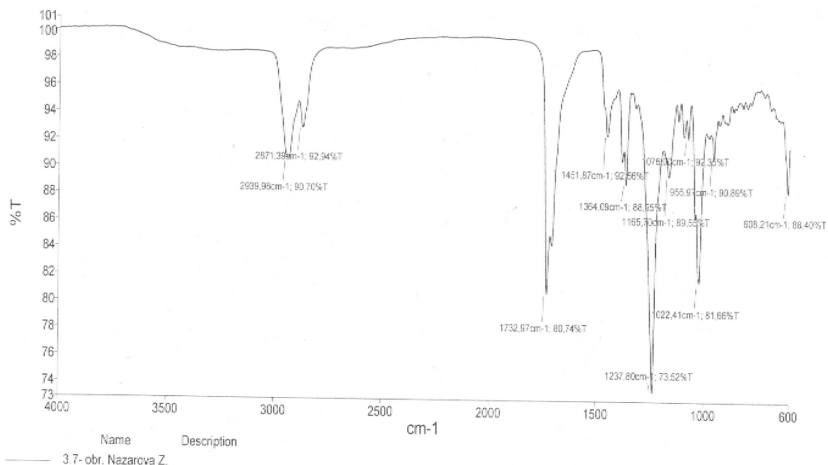


Рисунок 5. ИК-спектр 3α, 7α -диацетокси-5β-холовой кислоты

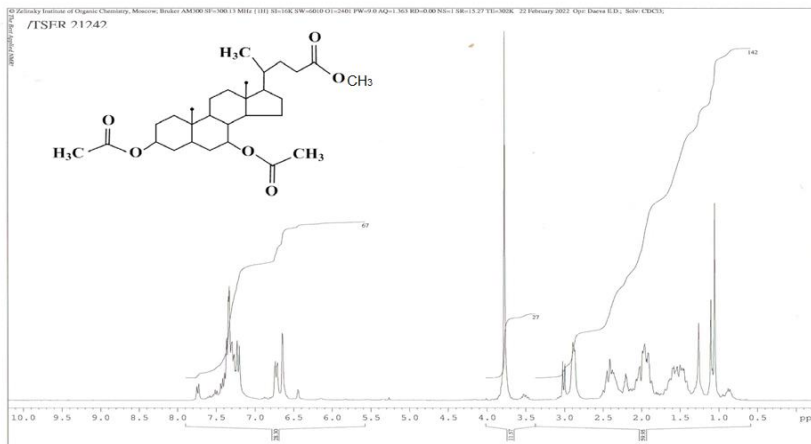
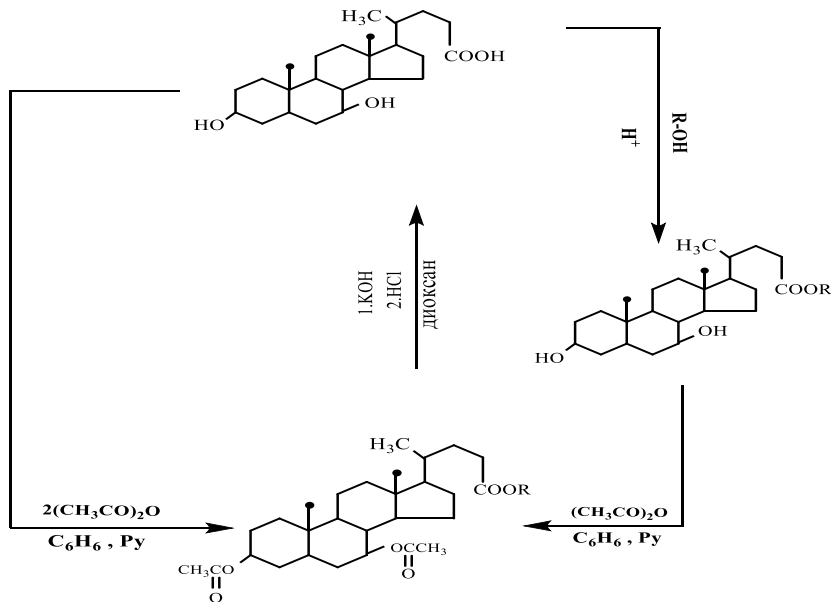


Рисунок 6. ЯМР - 3α, 7α -диацетокси-5β-холовой кислоты

В результате этих исследований было установлено, что эти соединения были определены, а у следующих соединений были подтверждены их структура и состав, помимо физико-химических методов, мы использовали реакцию встречного синтеза для изучения и протекания этой реакции.



Схема 3



### Синтез и изучение структуры пропан-1,2-диоловых эфиров холановых кислот

Все синтезированные натриевые соли холановых кислот использовали в качестве исходных соединений для синтеза пропан-1,2-диоловых эфиров холановых кислот. Эфиры пропан-1,2-диола 3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -дигидрокси-, 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -дигидрокси-, 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси-, 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -тригидрокси- и 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -дигидрокси-12-кето-5 $\beta$ -холановых кислот, при взаимодействии натриевых солей соответствующих кислот с  $\alpha$ -монохлоргидрином глицерина, по следующей схеме:

Схема 4

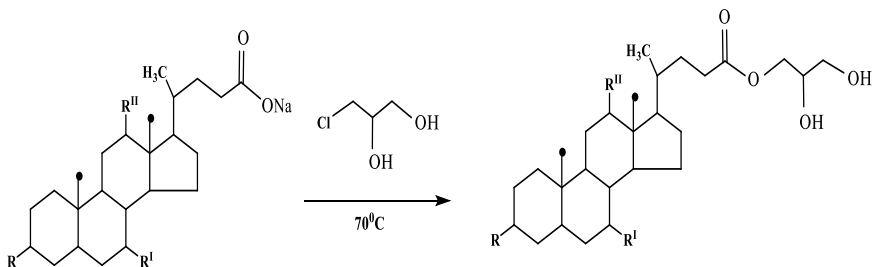


Таблица 2.

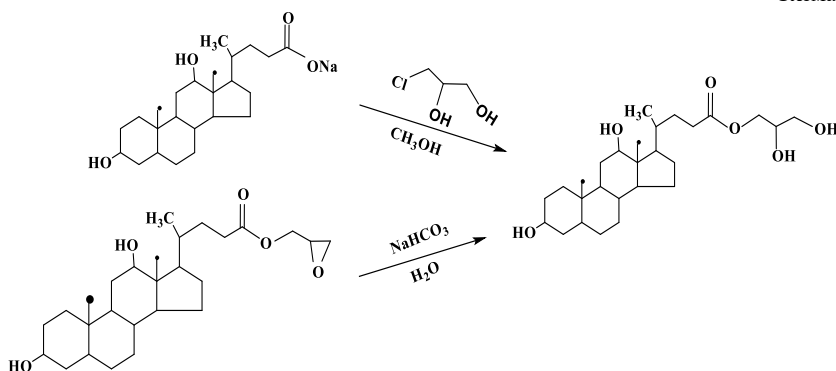
Физико-химические константы первичных соединений

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

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

В процессе изучения этих соединений мы использовали метод газожидкостной хроматографии, подтвердивший чистоту синтезированных веществ. В спектре выявлено наличие полос в областях, отнесенных к полосам растяжения гидроксильных групп (3150-3450 см<sup>-1</sup>). В инфракрасном спектре соединения вместо поля присутствуют низкие полосы (1700-1720 см<sup>-1</sup>), присутствие С=О влияет на углеродные группы С-12. В табл. 2 приведены физико-химические характеристики, результаты элементного анализа и продуктивность полученных пропан-1,2-диоловых эфиров холановых кислот. Позже мы попытались провести тест на перекрестную реактивность, чтобы установить структуру сложного эфира пропан-1,2-диола 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -холана дигидроксида.

Схема 5



Пропан-1,2-диолевый эфир 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты, полученный разными путями, оказался полностью идентичным по свойствам (особенности инфракрасного спектра, смешанный тест).

В спектре ПМР соединения рис. 8, новые сигналы метиленового эфира замещенных протонов 1,2-пропандиола в области 3,5-3,8 м.д. были обнаружены, а протоны -ОН образца глицида были обнаружены в виде широкого синглета в области 3,6-4,2 м.д. Сигналы протонов первичных метильных групп -CH<sub>3</sub> сохраняются для групп C-18, 19, 21 и 25 и -CH<sub>2</sub>-метиленов.

Таким образом, интерпретация спектральных исследований на примере соединений подтверждает замещение фрагмента 1,2-пропандиолового эфира в молекуле натриевой соли холановой кислоты.

Таким образом, мы изучили поведение натриевых солей полифункциональных холановых кислот в реакции образования пропан-1,2-диола и доказали, что такие реакции вполне возможны, а также по ним, многочисленные производные холановых кислот, могут быть получены, проявляя себя как желчегонные, гипохолестеринемические, гиполипидемические и гепатопротекторные средства.

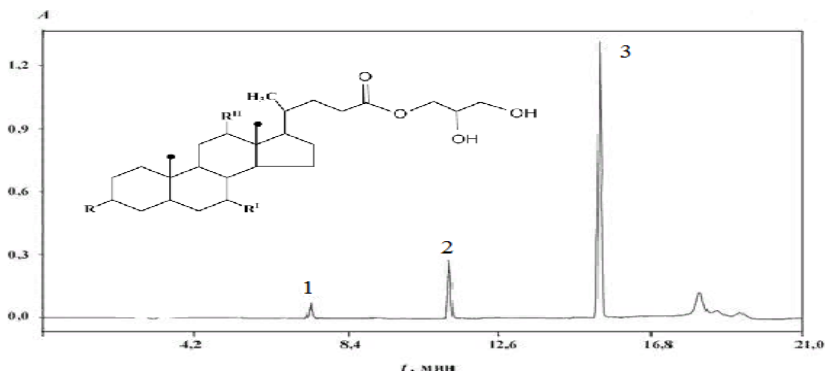


Рисунок 7. Хромограмма пропан-1,2-диоли 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси холевой кислоты

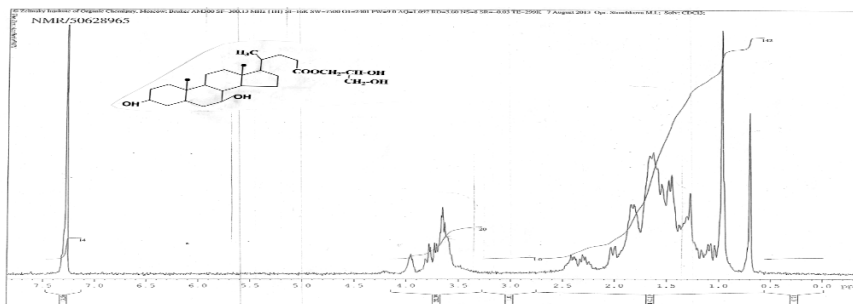


Рисунок 8. Спектры ЯМР пропан-1,2-эфир диоли 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холевая кислота

Таблица 3

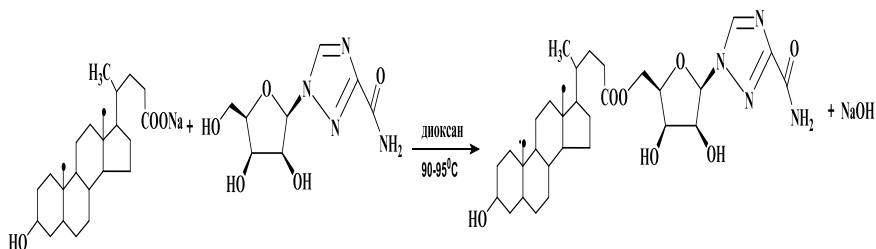
Название соединений	Выход %	Темп, шт. °С	Найд. Вычислено.		Брутто- формула.
			% С	% Н	
Пропан -1,2- диоловый эфир 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ – дигидрокси-5 $\beta$ – холановой кислоты	91	183-184	<u>69.59</u> 69.47	<u>9.56</u> 9.95	C <sub>27</sub> H <sub>46</sub> O <sub>6</sub>
Пропан -1,2- диоловый эфир 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ – дигидрокси-5 $\beta$ –холановой кислоты	89	149-150	<u>70.09</u> 69.47	<u>9.36</u> 9.95	C <sub>27</sub> H <sub>46</sub> O <sub>6</sub>
Пропан -1,2- диоловый эфир 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ – дигидрокси-5 $\beta$ –холановой кислоты	90	210-211	<u>69.27</u> 69.47	<u>9.46</u> 9.95	C <sub>27</sub> H <sub>46</sub> O <sub>6</sub>
Пропан -1,2- диоловый эфир 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ – тригидрокси-5 $\beta$ – холановой кислоты	87	210-211	<u>67.33</u> 67.22	<u>9.58</u> 9.54	C <sub>27</sub> H <sub>46</sub> O <sub>7</sub>
Пропан -1,2- диоловый эфир 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ , дигидрокси 12-кето-5 $\beta$ – холановой кислоты	86	127-128	<u>67.18</u> 67.28	<u>9.36</u> 9.41	C <sub>27</sub> H <sub>46</sub> O <sub>7</sub>

## Синтез и структурное исследование 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид в соединении с холановой кислотой

Особый интерес представляет синтез и изучение биологической активности производных холановой кислоты, состоящих из соединений рибаверина.

Одной из актуальных проблем современной органической химии является создание быстродействующих препаратов на основе синтетических аналогов биологически активных веществ, обладающих широким спектром физиологической активности и малой токсичностью. Схема реакции 6 используется для соединения следующих веществ. Изучено поведение солей холановой кислоты при связывании 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. Реакции с холановой кислотой проводили при температуре 90-95°C в течение 4-4,5 часов с использованием в качестве растворителя 1,4-диоксана, что приводило к образованию ряда синтезированных: 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид-3-дигидрокси-5В-холановая кислота, 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид-3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси-, 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидрокси-, 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси-, 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$  трикетон-, 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-. Ниже мы приводим схему реакции на примере синтеза.

Схема 6



Перечень соединений, выход в %, температура плавления и данные элементного анализа приведены в табл. 4. Как видно из этой таблицы, выход полученных соединений находится в пределах 80-87%, степень чистоты веществ определяли методом газовой хроматографии. На основании анализа инфракрасного спектра синтезированных соединений установлено, что в диапазоне 400-4000 см<sup>-1</sup> имеется ряд спектральных полос разной интенсивности, входящих в состав валентных и деформационных химических полос.: в диапазоне  $\delta$ , 710-745 см<sup>-1</sup> полосы C-H валентности; 1790 см<sup>-1</sup> валентная эмиссия CO; 2800-2840 см<sup>-1</sup> валентная эмиссия -CH<sub>2</sub>-; Всплески валентности OH наблюдались в областях 3200-3400 см<sup>-1</sup>. Выявлено исчезновение полос поглощения в области 2900-3000 см<sup>-1</sup> (валентный всплеск карбоксильных групп). Показано, что в инфракрасном спектре синтезированных соединений видны линии поглощения высокой и средней интенсивности, обнаружены основные функциональные группы.

На основании данных масс-спектра установлено, что основная фрагментация (разделение на части) соединений, например, вещества 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси приводит к образованию молекулярных

ионов и подтверждает массу этого вещества. Степень чистоты синтезированного вещества подтверждают при помощи ГЖХ рис. 9.

На рис. 10 представлен спектр РМП 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидроксихолановой кислоты в полях от 0,5 м.д. до 3,0 м.д. сигналов алкильных протонов и производных сигналов протонов, впервые обнаружено рибофуранозильное производное. Сигналы протонов стероидов, как обычно, находятся в полях 6,5–7,8 м.д. Данные спектров ИК-, масс- и ЯМР подтверждают строение и состав синтезированных соединений.

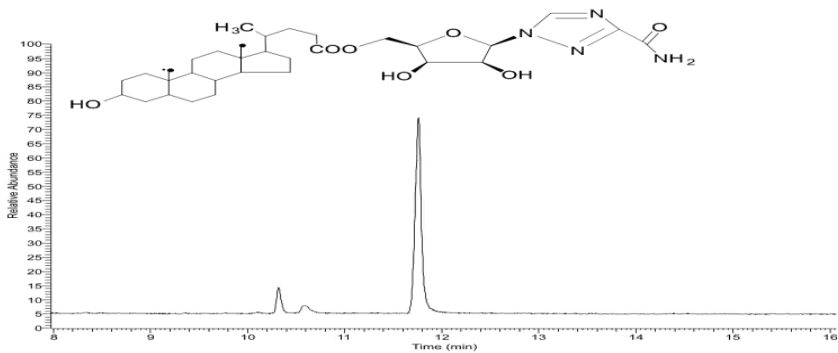


Рисунок 9. Хромограмма 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси холевой кислоты

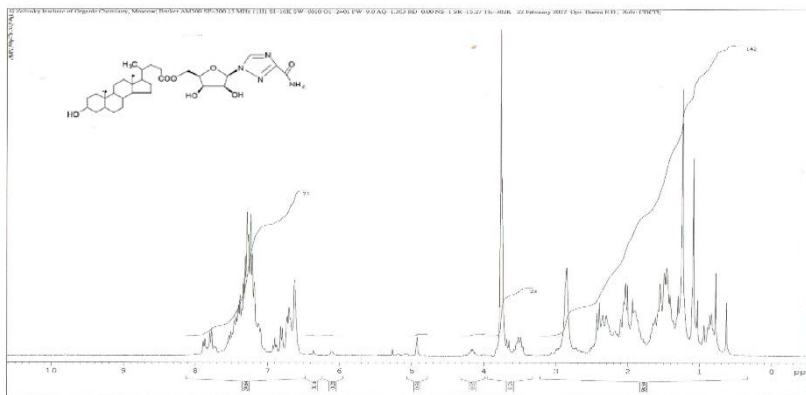


Рисунок 10. ЯМР-спектр 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси холевой кислоты

Так, в результате изучения взаимодействий 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 6 новых производных холановой кислоты, о которых ранее в литературе не сообщалось, были синтезированы и описаны.

Таблица 4

Важнейшие физико-химические свойства 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид в сочетании с холановыми кислотами

Название соединения	Выход, %	Темп.пл. °С	Найд. Выч. С %	Найд. Выч. Н %	Брутто-формула
1-ббета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3α-гидрокси-	89	177-178	<u>61,83</u> 62,94	<u>8,22</u> 8,38	C <sub>43</sub> H <sub>64</sub> N <sub>8</sub> O <sub>9</sub>
1-ббета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3α, 12α-дигидрокси-	84	140-141	<u>60,37</u> 60,41	<u>8,12</u> 8,38	C <sub>44</sub> H <sub>66</sub> N <sub>8</sub> O <sub>9</sub>
1-ббета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3α, 7α-дигидрокси-	86	198-199	<u>60,38</u> 60,52	<u>8,23</u> 8,33	C <sub>44</sub> H <sub>66</sub> N <sub>8</sub> O <sub>9</sub>
1-ббета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3α, 7α, 12α-тригидрокси-	87	207-208	<u>60,37</u> 60,43	<u>8,17</u> 8,24	C <sub>45</sub> H <sub>68</sub> N <sub>8</sub> O <sub>10</sub>
1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3α, 7α, 12α-трикетон-	84	203-204	<u>60,39</u> 60,44	<u>8,18</u> 8,30	C <sub>45</sub> H <sub>68</sub> N <sub>8</sub> O <sub>10</sub>
1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3α, 7β-дигидрокси-	89	189-190	<u>60,30</u> 60,36	<u>8,26</u> 8,36	C <sub>44</sub> H <sub>66</sub> N <sub>8</sub> O <sub>9</sub>

### Синтез и структурное исследование н-[4-[(2,4-диамино-6-птеридинил)-метил]метиламино]бензоил]-1-в сочетании с холановой кислотой

Из анализа литературы следует, что в медицинской практике соединения холановой кислоты, выделенные из биологических объектов, и их синтезированные эфиры нашли свое широкое применение в практической медицине.

Из вышеизложенного следует, что большое значение имеет изучение реакции взаимодействия н-[4-[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-1- с холановыми кислотами гетероциклического ряда.

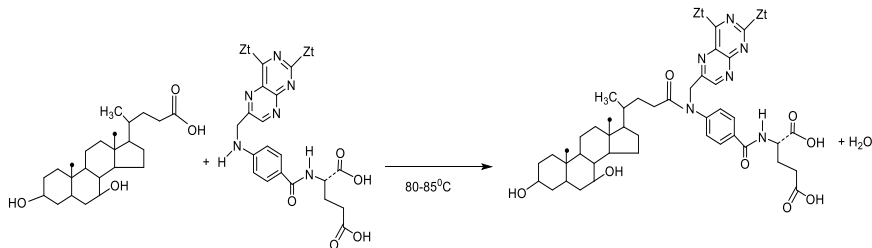
Настоящая работа посвящена изучению реакции н-[4-[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-1 с холановой кислотой. Реакция сочетания н-[4-[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-1 с холановыми кислотами по следующей схеме на примере синтеза н-[4-[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-1-3α, 7β-дигидрокси-5β-холановая кислота (51) была реализована.

Соотношение реагентов 1:1, продолжительность реакции 3,5-4,0 часа.

Выход производных: н-[4-[(2,4-диамино-6-птеридинил) метил] метиламино]бензоил]-1-холановой кислоты составил от 74 до 79%.

Состав и строение полученных соединений подтверждены ИК- и ЯМР-спектроскопией. В полученных соединениях новые линии в полях 2870-2900 см<sup>-1</sup>, СОО-, -СН<sub>2</sub>-, в полях 3200-3400 см<sup>-1</sup> характерны для группы -ОН, что свидетельствует о полном прохождении этого процесса.

Схема 7



В спектре ПМР этих соединений во всех случаях присутствуют также сигналы в областях 0,85, 1,10, 1,20 и 3,75 м.д., которые принадлежат метильным группам, а также в диапазоне 1,3-2,5 м.д. Сигналы -CH- и -CH<sub>2</sub> видны на (д), (м), (кв), (дд), (дм), (ддд) и (дддд). Около 2,17. видны протоны метила N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. В них спектр производного метиламинокислоты в виде нового сигнала в областях 3,5, 4,20 и 4,90 м.д. в широкой форме имеется синглет, принадлежащий протонам -ОН групп, который был приведен в качестве примера вещества n-[4-[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]-метиламино]бензоил]-1-3α,7β-дигидрокси-5β-холановая кислота.

В районе 6,5-6,9 г. до н.э. и были обнаружены два новых дублета, что эквивалентно 4 протонам, это сигналы пара ароматических производных, также в 7.85 ч.м. синглетный сигнал эквивалентен 1H, это протон группы NH.

Таблица 5  
Характеристика ([(2R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси)метил)фосфонат холановой кислоты

Название соединений	Выход, %.	Темп. пл, °C	Найдено Выч.		Брутто- формула
			% C	% H	
n-[4-[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]-метиламино]бензоил]-1-3α,12α-дигидрокси-5β-холановая кислота	79	187-188	63,33 63,84	8,17 8,32	C <sub>45</sub> H <sub>64</sub> N <sub>8</sub> O <sub>10</sub>
n-[4-[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]-метиламино]бензоил]-1-3α,7α дигидрокси-5β-холановая кислота	74	170-171	64,13 64,34	7,17 8,32	C <sub>45</sub> H <sub>64</sub> N <sub>8</sub> O <sub>10</sub>
n-[4-[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]-метиламино]бензоил]-1-3α,7β-дигидрокси-5β холановая кислота	76	198-199	64,38 64,42	8,23 8,29	C <sub>45</sub> H <sub>64</sub> N <sub>8</sub> O <sub>10</sub>
n-[4-[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]-метиламино]бензоил]-1-3α,7α- дигидрокси 12-кето-5β-холановая кислота	77	145-146	65,37 65,43	9,17 9,24	C <sub>46</sub> H <sub>66</sub> N <sub>8</sub> O <sub>11</sub>
n-[4-[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]-метиламино]бензоил]-1-3α- дигидрокси-5β-холановая кислота	75	197-198	65,37 65,43	9,17 9,24	C <sub>44</sub> H <sub>62</sub> N <sub>8</sub> O <sub>8</sub>



Спектральный анализ других синтезированных соединений представителей этой группы новых материалов приведен в специальной экспериментальной части. На основании спектральных исследований можно сделать вывод, что реакция  $n$ -[4-[[2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-1 с холановой кислотой обусловлена карбоксильной группой холановой кислоты и протон NH.-новый материал  $n$ -[4-[[2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-1-3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановая кислота представляет собой полученный из предыдущей аминогруппы (рис.11).

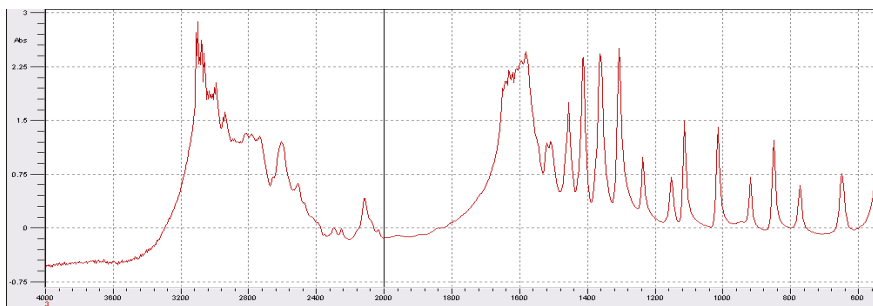
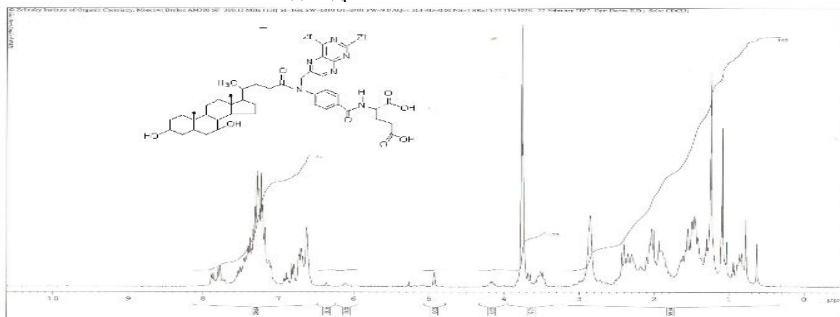


Рисунок 11 ИК-спектр  $n$ -[4-[[2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-1-3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси холановых кислот



Рисми 12 ЯМР-спектр  $n$ -[4-[[2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-1-3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты

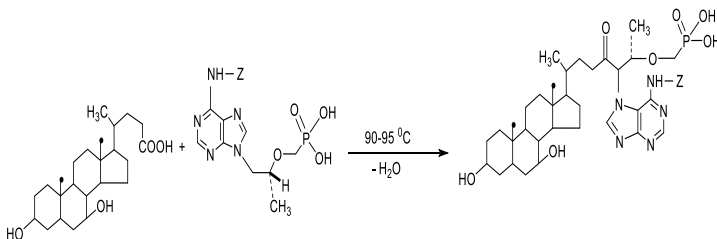
### Присоединение холановой кислоты с ((2R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метила)

В этом подразделе работы мы попытались совместить холановую кислоту с противовирусными средствами, применяемыми для лечения заболеваний гепатитами, одним из соединений представляет собой ((2R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил) фосфорную (фосфоновую) кислоту. ((2R)-1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)фосфоновая кислота представляет собой производное аденина, используемое для лечения некоторых заболеваний, вызванных вирусом гепатита. Это соединение не может быть использовано для лечения

холестаста. В связи с этим мы решили связать следующее соединение с холановыми кислотами посредством реакций нуклеофильного замещения и других теорий органической химии.

Синтез 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидроксихолановых кислот с ({{(2R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил)фосфоновой кислотой в 60 мл 1, 4-диоксановый растворитель абсолют 2,05 г 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидроксихолановых кислот и 1,09 г ({{(2R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил добавляли фосфоновую кислоту и смесь перемешивали на масляной бане, перемешивали и выдерживали 5,5 часов при температуре 90-95 $^{\circ}$ C. Затем при кипячении растворителя проводили синтез 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидроксихолановых кислот с ({{(2R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил)фосфоновой кислотой, кислоту помещают в реакционный сосуд, он остается в виде кристалла, после чего его кристаллизуют ацетоном. Синтезом 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидроксихолановых кислот с ({{(2R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил)фосфоновой кислотой получили в виде белого порошка.

Схема 8



Состав и строение синтезированных веществ подтверждены данными ИК-спектра, ПМР и элементного анализа. В ПМР-спектре вещества ({{(2R)-1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил) фосфонат -3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$  –холановая кислота также присутствуют сигналы в диапазонах 0,85, 1,10, 1,20 и 3,75 м.д., которые принадлежат метильным группам, а также в диапазоне 1,3-2,6 м.д. Сигналы -CH- и -CH<sub>2</sub> видны на (д), (м), (кв), (дд), (дм), (ддд) и (дддд). В областях 6.10-6.30 и 7.10-7.40 м.д. обнаружены новый дублет и новый мультиплет, что эквивалентно 5 протонам, это ароматические сигналы бензила, также при 7,75 м.д. синглетный сигнал эквивалентен 1H, это протон группы NH. ЯМР-спектр аминопурин-фосфонаткислотного производного представлен в виде нового сигнала в полях 3,18 ч.м. в широкой форме имеется синглет, принадлежащий протонам -ОН групп, как пример вещества ({{(2R)-1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил) фосфонат -3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$  –холановая кислота (рис.14).

Спектральные результаты других представителей этой группы новых материалов приведены в специальной экспериментальной части.

На основании спектральных исследований можно сделать вывод, что реакция ({{(2R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил)фосфоновой кислоты с холановой кислотой ведет за счет карбоксильной группы холана и протона метилена -CH<sub>2</sub>- группы фосфоновой кислоты - новое вещество ({{(2R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил)фосфонат 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидроксихолановая кислота.

Физико-химические свойства и важнейшие константы синтезированных соединений представлены в таблице 6.

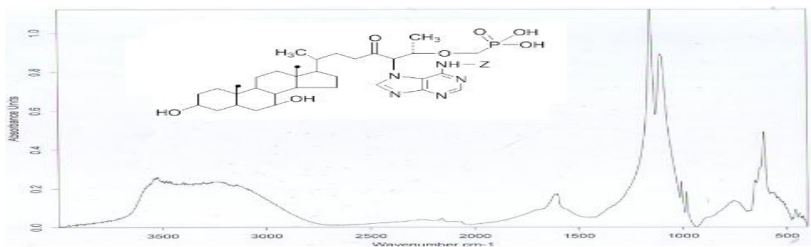


Рисунок 13 ИК-спектр 3α, 7β-дигидрокси холановых кислот ({{(2R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил) фосфонат

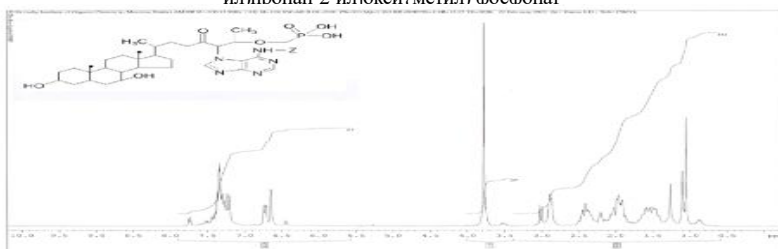


Рисунок 14 ПМР-спектр ({{(2R)-1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил)фосфонат 3α, 7β-дигидрокси холановой кислоты

Таблица 6

Некоторые важнейшие константы ({{(2R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил)фосфонат холановой кислоты

Название соединений	Выход, %	Темпл, °С	Эфта шуд		Брутто-формула
			Хисоб карда шуд	% Н	
			% С	% Н	
{{(2R)-1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил) фосфонат -3α,12α-дигидрокси-5β –холановая кислота	68	187-188	<u>65,89</u> 65,97	<u>8,89</u> 8,98	C <sub>33</sub> H <sub>54</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> P
{{(2R)-1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил)фосфонат -3α,7α- дигидрокси-5β –холановая кислота	72	154-155	<u>65,59</u> 65,77	<u>8,79</u> 8,98	C <sub>33</sub> H <sub>54</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> P
{{(2R)-1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил) фосфонат -3α,7β-дигидрокси-5β –холановая кислота	78	164-165	<u>65,89</u> 65,97	<u>8,89</u> 8,98	C <sub>33</sub> H <sub>54</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> P
{{(2R)-1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил) фосфонат -3α,7α- дигидрокси 12-кето-5β –холановая кислота	75	173-174	<u>66,69</u> 65,87	<u>7,89</u> 8,08	C <sub>33</sub> H <sub>53</sub> N <sub>5</sub> O <sub>9</sub> P
{{(2R)-1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил}окси}метил) фосфонат -3α- дигидрокси -5β – холановая кислота	77	187-188	<u>65,89</u> 65,99	<u>8,00</u> 8,18	C <sub>33</sub> H <sub>54</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> P

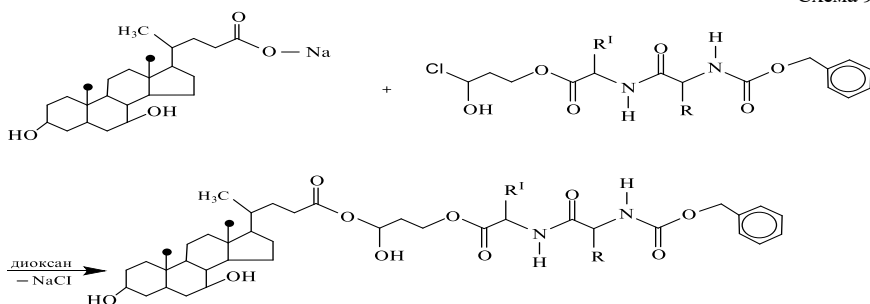
## Изучение реакции получения некоторых N-производных аминокислот и пептидов с холановой кислотой

Холановая кислота является одним из наиболее биологически активных соединений среди стероидов, и она создает новый способ связывания и получения новых аминокислот и пептидов для производства новых биологически активных соединений в органической химии. Кислоты в настоящее время используются в современной медицине как одно 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 для получения нового вещества с высокими терапевтическими свойствами нами был запущен направленный синтез.

В план этой части исследования входит изучение химических свойств глицидного эфира  $3\alpha,12\alpha$ -дигидроксихолановой кислоты при различных изменениях, происходящих при участии глицидной части в молекуле стероида. Данную реакцию мы инициировали с целью увеличения выхода целевого продукта из натриевой соли  $3\alpha,7\beta$ -дигидроксихолановой кислоты, аминокислоты и пептида.

Эксперименты по определению приемлемых условий протекания этой реакции показали, что ее следует кипятить при температуре  $70^\circ\text{C}$  в абсолютной смеси этанола и метанола в соотношении 2:1.

Схема 9



Установлено, что под влиянием аминогруппы эфиров аминокислот при реакции натриевой соли холановой кислоты с 1-хлор-3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-олом при температуре  $70-75^\circ\text{C}$  и эквимолярном соотношении реагентов 2:1 это занимает 2,5-3 часа.

Состав и строение полученных соединений подтверждены инфракрасными спектрами и ПМР-спектрами. В полученных соединениях наблюдается исчезновение полос поглощения связей C-C1 в области  $720\text{ см}^{-1}$  для исходных соединений и появление новых полос в области  $2870-2900\text{ см}^{-1}$ ,  $\text{COO}^-$ ,  $-\text{CH}_2-$ , в областях  $3200-3400\text{ см}^{-1}$  характерны OH-группы, свидетельствующие о полноте этого процесса.

Для соединения 3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-оли-3- $\alpha$ ,7- $\beta$ -дигидрокси-5- $\beta$ -холановой кислоты в области  $\delta = 6,9-7,1$  м.д. появились новые мультиплеты, равные пяти протонам, которые мы отнесли к протонам ароматического кольца аминокислот. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-оли-3- $\alpha$ ,7- $\beta$ -дигидрокси-5- $\beta$ -холановой кислоты сигнал протосов

R и R1 находится в области  $\delta = 2,2$  – Диапазон 2,3 промилле. были раскрыты. В области 3,2-3,5 м.д. кв. наблюдаются сигналы протонов –NH аминокислоты.

Эти спектральные данные подтверждают образование аминокислотных соединений (гидроксипропилметокситриптофана) в молекуле холановой кислоты.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  2-оксипропилметокситриптофана присутствуют сигналы в области  $\delta = 50,30$  ч.м. ( $\text{CH}_2$ ) и  $\delta = 7.10$  м.д. ( $\text{CH}_3$ ).

Таким образом, проведенные исследования в области синтеза, трансформации и изучения свойств различных производных эпихлоргидрина с холановыми кислотами позволили показать их использование в качестве фармакологических веществ, регуляторов роста растений, а также обновление и широкий спектр новых химических реагентов.

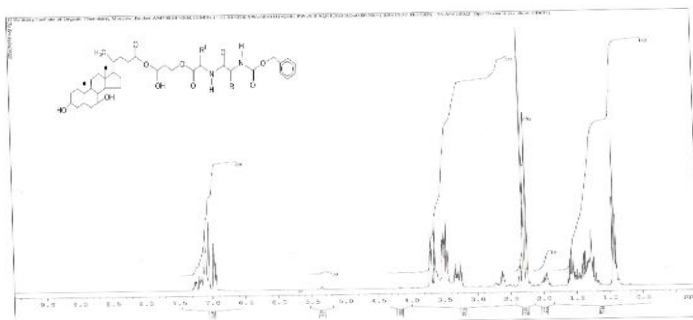


Рисунок 15. ПМР 1,3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты

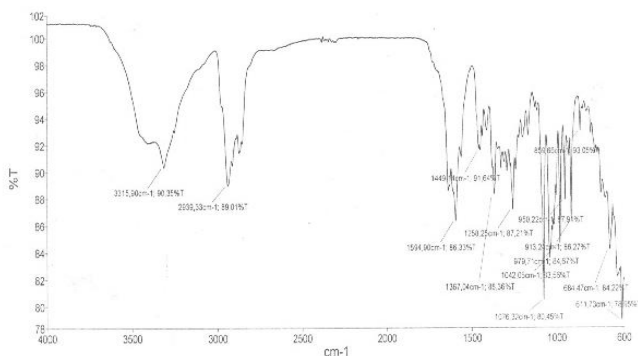


Рисунок 16. ИК-спектр 1,3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты

### Исследование возможных областей использования некоторых полученных результатов

С целью выявления свойств полезности и возможных областей применения стереоидных соединений некоторые холановые (модифицируемые) кислоты прошли предварительные испытания и изучены ряд их свойств, таких как: литолитические, ги-

похолестериновые, гипополипидимические, гепатопротективные антимиикробные и флота-ционные.

С целью изучения специфики мы экспериментировали с гипохолестеринемией и желчью на 80 хомяках разных полов, весом 55-70 г. Хомяки были разделены на следующие группы: 1-сравнительные, которые едят в виварии; 2 - нелеченные хомяки, которые употребляли холелитогенную диету в течение 3 - месячного периода.

3-экспериментальные, которым вводился с 3-х месяцев вместе с ежедневным приемом ДХГЛ пропан-1,2-диола-3 $\alpha$ -7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты в соотношении 50 мг/кг; 4-хомяка, которые принимали ДХГЛ и «Урсофалк» вместе.

Подсчет песка мы провели под лупой измерили их размер миллиметровой бумагой.

В результате экспериментов в 4-х (из 5-х особей) хомяков (80%), которые потребляли сухой ХГЛД в течение 6-месячного периода были обнаружены конкременты разного размера. В среднем  $5,6\pm 0,13$  ( $p<0,001$ ) против  $0,25\pm 0,04$  шт у сопоставимых животных (таблица 7).

Таблица 7

Скорость развития желчнокаменной болезни и характер конкрементов у здоровых и опытных хомяков. получавших холелитогенно-гиперлипидемическую диету (ХГЛД) в течение 6 мес.

Серия опытов и дозы мг / кг (количество животных)	Количество и % животных с наличием камней в желчном пузыре в эксперименте.	Среднее количество конкрементов из числа животных		
		Всего:	Песочные камни 2-6мм	песок
Интактные(5)	1 (20 %)	$0,25\pm 0,04$	$0,125\pm 0,2$	-----
Контрольные +ХГЛД(5)	4 (80 %)	$\frac{5,6\pm 0,13}{0,005}$	$\frac{3,8\pm 0,08}{0,0035}$	$2,2\pm 0,2$
ХГДЛ+«Урсослит» в дозе 50мг/мл 1- ежедневно, однократно 3-мес. (5)	1 (20 %)	0,025	0,025	_____
ХГДЛ+Урсофалк в дозе 50мг/мл 1- ежедневно, однократно 3-мес. (5)	2 (60 %)	$\frac{1,45\pm 0,01}{0,005}$	$\frac{2,1\pm 0,3}{0,003}$	$\frac{1,1\pm 0,3}{0,01}$

При наблюдении за сравнительными животными только у 3 из них камни имели размер 2-6 мм, средний размер которых составлял  $0,25\pm 0,04$  единицы. В настоящее время сумма концентрации холановых кислот в 3 раза ( $p<0,001$ ), а для контрольных животных будет в 2,5 раза уменьшено ХХК ( $p<0,01$ ). "Урсослит" вводится в дозе 50 мг/кг 1 раз в день в течении 3-месячного периода, по всем биохимическим показаниям и возникновении изменений желчных кислот, вызванных у экспериментальных хомяках в зависимости от их цвета и типа, были обнаружены следующие закономерности.

Таким образом, «Урсослит» в 3-4 раза активнее, чем «Урсофалк», предсказывает вспышку холелитиаза у хомяков. Обнаружение избыточных желчных камней разных размеров говорит о меньшей степени эффективности «Урсофалк» при наличии этого препарата по сравнению с «Урсослитом» при болезни холелитиаза.

Химизм желчи хомяков получавших 3-месячную холитогенную диету при введении им пропан -1,2-диол 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холан (Урсослит) (в среднем по 4-5 хомяков в группе) получавших терапию

Группа животных мг/кг	Нишондоддох химизми захра <u>M+m</u> P<0,06				
	Общий холестерин ммоль/л	Общий билирубин, мкмоль/л	Сумма желчных кислот, г/л	Общие фосфолипиды, г/л	Холато- холестр. коэффициент (ХХК)
Интактные	<u>6,9±0,001</u> 100%	<u>7,1±0,02</u> 100%	<u>3,5±0,23</u> 100%	<u>1,9±0,033</u> 100%	<u>0,50±0,0005</u> 100%
Контрольные +ХГЛД	<u>9,2±0,02</u> +33,3%	<u>9,9±0,01</u> +39,4%	<u>1,0±0,05</u> -42%	<u>1,2±0,01</u> -36%	<u>0,20±0,015</u> -60%
Пропан -1,2 -диолювий эфир 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси холановой кислоты «Урсослит»	<u>4,5±0,0073</u> -51%	<u>3,7±0,03</u> -62%	<u>4,5±0,022</u> +28%	<u>1,8±0,039</u> +50%	<u>0,35±0,003</u> +70%
3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси- холановой кислоты «Урсофалк»	<u>5,4±0,05</u> -41%	<u>4,0±0,018</u> -59%	<u>2,7±0,04</u> +22,2%	<u>1,4±0,01</u> +17%	<u>0,30±0,02</u> +50%

"Урсофалк "является более слабым из всех наших исследований, чем" Урсослит". Эти показатели в среднем: гипо-холестериновый эффект 70%; повышение -22,2%; конъюгация фосфолипидов -17%; ХХК-50%.

### Исследование острой токсичности некоторых синтезированных веществ и изучение их антимикробной активности

Получение антибактериальных веществ для лечения заболеваний, вызываемых микробами, является одним из важнейших достижений органической и фармацевтической химии. Поэтому с помощью ряда стандартных методов мы провели скрининг синтезированных соединений различного строения.

Наши исследования в этом направлении посвящены изучению антимикробной активности некоторых синтезированных соединений.

Исследования и опыты по определению летального количества синтезированных соединений проводили на подопытных животных (мышьях) в соответствии с общепринятыми стандартами. Эксперименты показали, что максимальная токсичность для организма, чтобы соответствовать этому МПД в связи с ЛД<sub>50</sub> (смертность) для мышей составляет 820 мкг/кг, ЛД<sub>100</sub>-965 мг/кг соответственно.

Для 3-Z-глицил-глицилпропан-2-ол-3 $\alpha$  -7 $\beta$ -дигидроокси 5 $\beta$  холановой кислоты ЛД<sub>100</sub> составляет 1370 мг/кг. Для 3-Z-глицил-глицилпропан-2-ол-3 $\alpha$  -7 $\beta$ -дигидроокси 5 $\beta$  холановой кислоты ЛД<sub>50</sub> составляет 450 мкг/кг, ЛД<sub>100</sub> составила 600 мг/кг. составляет ЛД<sub>100</sub>-980 мг/кг. Установлено, что изученные соединения в дозе 0,014 мг/кг находятся в пределах физиологической нормы.

В обоих случаях макроскопических изменений в печени, селезенке, почках, мышцах, надпочечниках и лимфатических узлах не наблюдалось.

### Изучение гепатопротекторного свойства «Урсолита» и «Гепасафа» при токсическом гепатите (СС14)

В современное время существует большой спрос на гепатопротекторные препараты. Они повышают устойчивость печени к воздействию химических агентов и стабилизируют ее метаболизм в условиях напряженности дезинтоксикационной функции печени. Изменение в сторону снижения активности печеночных ферментов приводит к снижению дезинтоксикационной функции печени. В то же время ряд химических веществ могут оказывать большое влияние не только на печень, но и на другие органы (например, на поджелудочную железу), что приводит к формированию различных форм токсического поражения.

Мы провели исследование на 90 бесплодных крысах массой 210-220 г. Четыреххлористый углерод (CCl<sub>4</sub>) был выбран в качестве экспериментальной модели токсического поражения печени, так как считается хорошо изученным гепатотоксином.

Влияние «Урсолита» и «Гепасафа» на биохимические показатели крови крыс под влиянием токсического гепатита (n=15)

Группа животных и дозы г/кг	Показатель			
	АЛТ- Ед/л	АСТ- Ед/л	ФИ- Е/л	Бил-н. мкмол/л
Интактные	<u>40,7±1,6</u> 100	<u>37,9±1,1</u> 100	<u>130±0,03</u> 100	<u>13,1±0,7</u> 100
СС14-2 мл/кг п/к 1 мес.				
Контрольные	99,4±2,8	88,4±2,1	310±0,04	32,05±0,9
	p≤ 0,01 +145%	p≤ 0,001 +133%	p≤ 0,001 +138%	p≤ 0,001 +146%
Урсолит-0,25 г/кг	80,7±1,65	69,8±1,34	230±0,02	24,9±0,7
	p≤ 0,05 -18,3%	p≤ 0,05 -21,2%	p≤ 0,001 -25,8%	p≤ 0, 05 -23,5%
Урсолит-0,5 г/кг	71,0±1,11	65,1±1,56	195±0,04	24,0±0,2
	p≤ 0,003 -28,3%	p≤ 0,001 -26,3%	p≤ 0,001 -37,4%	p≤ 0,001 -28,8%
Гепасаф-0,25-г/кг	78,0±1,07	64,5±1,2	220±0,03	23,67±0,3
	p≤ 0,001 -21,5%	p≤ 0,001 -27,3%	p≤ 0,001 -29,5%	p≤ 0,001 -28,3%
Гепасаф-0,5-г/кг	66,8±1,76	62,5±1,05	183±0,01	19,0±0,4
	p≤ 0,004 -32,5%	p≤ 0,001 -29,4%	p≤ 0,001 -40,9%	p≤ 0,001 -40,6%
Карсил-0,2 г/кг	70,07±2,1	65,8±1,3	198±0,05	24,6±0,2
	p≤ 0,02 -29,5%	p≤ 0,05 -25,3%	p≤ 0,001 -36,1%	p≤ 0,05 -23,1%



Изучали совместимость исследуемых материалов «Урсослит» и «Гепасаф» с препаратом «Урсофальк», который вводили внутрижелудочно ежедневно из расчета 0,25-0,5, 0,02 г/кг в течение 45 дней. Для сравнения использовали гепатопротекторный препарат «Урсофальк» из расчета 0,2 г/кг.

Введение исследуемых препаратов прекращаем до 24 часов эксперимента, держим животных голодными 15 часов и начинаем забор биоматериалов, то есть на этом эксперимент заканчиваем.

Согласно табл. 10 введение гепатотоксина в течение одного месяца повышает активность маркеров цитолитического синдрома и холестаза по сравнению с сопоставимыми интактными животными. Активность АЛТ АСТ повышается до 144,6-132,6% при показателе ФИ 93,33% по сравнению с сопоставимыми интактными животными. При этом также происходит повышение уровня билирубина сыворотки крови крыс ( $P \leq 0,001$ ).

Таблица 11

Влияние веществ «Урсослит» и «Гепасаф» на обмен белков, липидов у белых крыс при отравлении печени  $CCl_4$  в течение трех месяцев. В среднем 15 крыс на вид

Группа животных в дозе г/кг	Биохимические показатели			
	Холестерин	Триглицерид	Общего белок	Альбумин
Интактный	<u>1,38±0,01</u> 100%	<u>2,25±0,01</u> 100%	<u>59,8±1,2</u> 100%	<u>39,9±1,54</u> 100%
CCl <sub>4</sub> -2 мл/кг п/к 1 мес.				
Контрольные	1,12±0,03	1,4±0,03	46,6±1,2	25,0±1,21
	p ≤ 0,001 -18,9%	p ≤ 0,001 -62%	p ≤ 0,05 -22%	p ≤ 0,001 -37,4
Урсослит-0,25 г/кг	1,29±0,01	1,65±0,01	<u>50,4±1,4</u>	<u>27,8±1,4</u>
	p ≤ 0,001 +15,9%	p ≤ 0,001 +17,8%	p ≤ 0,001 +15,8%	p ≤ 0,001 +11,3%
Урсослит-0,5 г/кг	1,3±0,02	1,58±0,04	<u>54,0±1,3</u>	33,1±1,3
	p ≤ 0,001 +16,9%	p ≤ 0,001 +12,8%	p ≤ 0,016 +15,8%	p ≤ 0,05 +32,4%
Гепосаф-0,25-г/кг	1,32±0,01	1,65±0,01	56,1±1,8	36,5±1,0
	p ≤ 0,001 +17,9%	p ≤ 0,001 +17,2%	p ≤ 0,05 +20,2%	p ≤ 0,05 +46,4%
Гепосаф-0,5-г/кг	1,3±0,03	1,73±0,01	55,9±1,18	36,3±1,5
	p ≤ 0,001 +16,1%	p ≤ 0,001 +23,5	p ≤ 0,05 +19,9%	p ≤ 0,05 +45,4%
Карсил 0,2 г/кг	1,28±0,15	1,6±0,015	<u>54,4±1,2</u>	33,8±1,1
	p ≤ 0,001 +24%	p ≤ 0,001 +14,3%	p ≤ 0,001 +16,6%	p ≤ 0,05 +35,2%

Для групп, получавших «Урсослит» из расчета 0,25 и 0,5 г/кг, «Гепасаф» из расчета 0,025 г/кг и «Гепасаф» из расчета 0,5 г/кг и 0,002 г/кг на фоне введения гепатотоксина, активности АлАТ по сравнению с контрольными животными активность АСТ снижается до 19,6%, 23,9%, 24,9% и 26,3% соответственно.

Как видно из таблицы 11, при токсическом гепатите концентрация ШФ увеличивается ( $P \leq 0,02$ ), но в исследуемых видах материалов соответственно снижается на 26,6%, 37,4%, 29,2%, 41,3%. Тестируемое вещество также способствует повреждению печени под влиянием СС14. При этом концентрация билирубина снижается на 23,3%, 26,1%, 33,73%, 39,59% по сравнению с контрольными крысами.

## ВЫВОДЫ

### Основные научные результаты диссертации:

1. Разработка путей синтеза и способов получения новых алифатических, ароматических и гетероциклических производных холановых кислот на основе ацилпроизводных, тенофавира, энтекавира, ледипасавира, N-производных аминокислотно-пептидных пропан-2-олов и пропан-1,2-диолюв. глицерина, что может стать новым направлением в тонком органическом синтезе [1-А, 2-А, 3-А].

2. Определены оптимальные условия синтеза, физико-химические и биологические свойства новых соединений холановой кислоты на основе ацилпроизводных, тенофавира, энтекавира, ледипасавира, N-производных аминокислотно-пептидных пропан-2-олов и пропан-1,2-диолюв, эти производные соединения в будущем могут появляться в координационной химии в качестве лигандов [4-А, 5-А, 6-А].

3. Проведено и изучено поведение новых производных холановых кислот, молекулы которых состоят из ацилпроизводных, тенофавира, энтекавира, ледипасавира, N-производных аминокислотно-пептидных пропан-2-олов и пропан-1,2 диолов глицерина под действием электронного удара [7-А, 8-А, 9-А].

4. Установлено, что в случае использования двукратного избытка ацилирующего агента, при более длительном интервале времени и повышении температуры реакции ацилирования подвергается гидроксильная группа в положении 7- $\beta$  [10-А, 11-А, 12-А].

5. Проведено систематическое изучение механизмов и природа реакции взаимодействия холановых кислот с N-производными аминокислотно-пептидных пропан-2-олов и пропан-1,2-диолюв глицерина. Установлено, что ход реакции зависит от соотношения взаимодействующих веществ, температуры, состава исходных веществ и выбора растворителя 1,4-диоксана [13-А, 13-А, 15-А, 16-А].

6. Синтезировано и получено 85 новых соединений, среди которых 23 вещества обладают литолитическими, гепатопротекторными, антимикробными и малотоксичными свойствами при фармакологических исследованиях. Показано, что они обладают высокой биологической активностью. Среди полученных веществ обнаружены соединения, обладающие желчегонным и гипополипидемическим действием [17-А, 18-А, 19-А, 20-А, 21-А].

7. Состав и чистота полученных соединений подтверждены методами элементного анализа, спектрами ИС, ПМА, ГМХ и ГГМ, а также с помощью анализа двусторонних спектров ПМА 1Н и 13С [22-А, 23-А, 24-А, 25-А].

8. Во время первоначального скрининга было определено, что 3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановая кислота и 3-хлорбензо/v/тиофен-2-карбоксигидрозид- Антимикробные свойства 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$  дигидрокси-12-кетохолановой кислоты изучены в отношении микробиологических и музейных штаммов. Эти соединения в концентрациях 0,52-8,92 мкг/мл приводят к гибели исследуемых штаммов [26-А, 27-А, 28-А, 29-А, 30-А].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов исследования**

1. Полученные субстанции новых алифатических, ароматических и гетероциклических производных холановых кислот, которые были синтезированы на основе ацилпроизводных, тенофавира, энтекавира, ледипасавира, аминокептидных N-производных пропан-2-олов и пропан-1,2-диолов глицерин, как реагент химии, могут быть использованы в тонком синтезе органических соединений и органических лигандов. Также рекомендованы возможные способы синтеза веществ в разных фармакологических моделях по сравнению с установкой «Гепасаф» в целом.

2. Рекомендованы возможные пути синтеза литолитических и гепатопротекторных свойств некоторых новых производных холановой кислоты в разных фармакологических моделях в сравнении с растительным сбором «Гепасаф» в целом.

3. Полученные результаты могут быть использованы для диагностики и эффективного лечения различных патологий печени и желчевыводящих систем.

4. Полученные результаты по газохроматографическому определению состава высших жирных кислот, а также в сыворотке крови, могут быть использованы для эффективной диагностики и лечения больных с желчнокаменной болезнью и другими патологиями печени.

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНЫ В СЛЕДУЮЩИХ РАБОТАХ:

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

- [1-А]. Самандаров, Н.Ю. Получение некоторых сложных эфиров 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси холановой кислоты. / Н.Ю. Самандаров, А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов // Вестник ТНУ, 2013, 1/1 (102)-С. 142-144.
- [2-А]. Самандаров, Н.Ю. Синтез ацилпроизводных сложных эфиров 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидроксихолановой кислоты./ А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов, Н.Ю. Самандаров // Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов. Курск, 2012, №11,-с 118-120.
- [3-А]. Самандаров, Н.Ю. Влияние антилипидной фитонастойки гипополипид на некоторые биохимические показатели почек в хроническом эксперименте. /Самандаров Н.Ю. // Т.М. Зубайдова., Ш.Н. Шамсуддинов // Вестник АМН № 1г. Душанбе 2014. С. 102-104.
- [4-А]. Самандаров, Н.Ю. Гипополипидем действ. нового растительного сбора / Т.М. Зубайдова., Ш.Н. Шамсуддинов Н.Ю. Самандаров Д.У. Шерматова, К.М.Курбанов, Х.Ш. Джураев, Ш.Шамсуддинов // Журнал Здравooхранения Таджикистана №3// Душанбе, 2009. С. 122-124.
- [5-А]. Самандаров, Н.Ю. Некоторые реакции глицидного эфира 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$  , 12 $\alpha$  - тригидрокси -5 $\beta$ - холановой кислоты./ А.Х. Кадыров, Н.Ю. Самандаров, С.И. Раджабов // Вестник ТНУ, 2012, 1/3 (85), -С.208-210.
- [6-А]. Самандаров, Н.Ю. Влияние растительного сбора на некоторые биохимические показатели печени в хроническом эксперименте./ Н.Ю.Самандаров, И.З.Алимов// SCIENCE AND WORLD International scientific journal, № 10 (86), 2016 The journal is founded in 2013 (September) ISSN 2308-4804 стр. 96-98.
- [7-А]. Самандаров, Н.Ю. Синтез тозилоксиэфиров некоторых производных холановых кислот./ А.Х. Кадыров, Б.Х. Махкамова, Н.Ю.Самандаров // Вестник ТНУ .2013 № 1/3 (140) стр 145-147. С. 166-169.
- [8-А]. Самандаров, Н.Ю. Синтез пропан-1,2-диолевых эфиров холановых кислот./ А.Х. Кодиров, И.В. Заварзин, Н.Ю.Самандаров, Ш.А. Кодиров // Вестник ТНУ. Научный журнал (216), 2016,-С.231-234.
- [9-А]. Самандаров, Н.Ю. Разработка состава и фармакологические исследования холеретических свойств бальзама из растительных экстрактов./ А.Х.Кодиров, Н.Ю. Самандаров, З.Н.Расулова,Г.З. Пиров, С.Р.Усманова // Актуальная биотехнология г.Ялта, № 3 (26) 2019. С. 264-266.
- [10-А]. Самандаров, Н.Ю. Изменение содержания желчных кислот при лечение жировой болезни печени. / Ё.К.Холов, А.Х.Кодиров, Н.Ю. Самандаров, Б.Х.Махкамова // «Авчи зухал» ,№ 4, 2018. –С.73-78.
- [11-А]. Самандаров, Н.Ю. Синтез на основе 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты / Н.Ю.Самандаров, Х.С. Рахимова, А.Х. Кодиров, И.В. Заварзин, Б.Х. Махкамова // Colloquium –journal 5 (29), 2019, С.83-85 (ПОЛША – Варшава).
- [12-А]. Самандаров, Н.Ю. Синтез гидразидов и их гидрохлоридов на основе метиловых эфиров холановых кислот. / Н.Ю. Самандаров, А.Х. Кодиров, З.Д.Назарова,

М.М.Муродова, М.П. Султонмамадова. // Наука и инновация ISSN 2312-3648 2018/ № 2. –С. 234-237.

[13-A]. **Samandarov, N.** Investigation obtain reaction of n-(5-alkil-1,3,4-tiadiazolsubnsnited) 3-clorbenzo /b/tiophen-2-carboximides and their oxidation. /N. **Samandarov, A. KH. Kadyrov, KH.S.Rakhimova, B.KH. Makhamova** // Colloquium-Journal .ISSN 2520-6990 № 8.(32), 2019, -С.58-62. Warsawa. Poland.

[14-A]. **Самандаров, Н.Ю.** Антимикробная активность новых производных глицерина с остатками эфиров аминокислот и дипептидами / С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев, Р.А. Мустафокулова, **Н.Ю. Самандаров** // Вестник Таджикского национального Университета. –Душанбе: 2017. – №1/2. – С. 148-151. С. 177-179.

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

[16-A]. **Самандаров, Н.Ю.** Гепатопротективного свойства нового растительного сбора “Гепосаф” при экспериментальном токсическом гепатите, вызваном ССL<sub>4</sub>./ **Н.Ю. Самандаров., А.Х. Кодиоров, Г.Х. Давлатова** // Проблеманы гастроэнтерологии №1 2021. –С.52-56.

[17-A]. **Самандаров, Н.Ю.** Синтез и свойства некоторых производных холановых кислот. / **Н.Ю. Самандаров., М. М. Муродова., А.Х. Кадиоров., Ш.А.Кадиоров** // Вестник Таджикского национального Университета. –Душанбе: Сино, 2021. – №1/2. – С. 168-171.

[18-A]. **Самандаров, Н.Ю.** Синтез и некоторые холитигические свойства нового аналогов урсодезоксихолева кислоты «Пропан -1,2-диоолового эфира»-а / **Н.Ю. Самандаров.** // Международный научный журнал «Вестник науки» №4 (49)Т.1. С. 156-158.

[19-A]. **Самандаров, Н.Ю.** Синтез и изучение физико- химической 3α, 7ρ-дигидрокси – 5ρ-холановой кислоты. / **Н.Ю. Самандаров** // Наука и Мир ISSN 2308-4804 Международный научный журнал «Наука и Мир» (№ 8 (96), С. 26-30.

[20-A]. **Самандаров, Н.Ю.** Получений и изучений нового растительного сбор «Гепосаф» при экспериментальном токсическом гепатите, вызваном ССL<sub>4</sub>. / **Н.Ю. Самандаров** // Науки и инновация 2021 №3 С. 126-130.

[21-A]. **Самандаров, Н.Ю.** Разработка состава и фармако-биохимические исследования холеритических свойства настойки из растительных экстрактов / **Н.Ю. Самандаров** //Науки и инновация 2021 №4 С. 64-69.

[22-A]. **Самандаров, Н.Ю.** Значение жирных кислот при жировой болезни печени / **Н.Ю. Самандаров** // SCIENCE AND WORLD International scientific journal. Науки и инновация 2021 №12 С 67-69.

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

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

[25-A]. **Samandarov, N.Yu.** Synthesis and study of the structure of 1-beta-d-ribofuranosyl-1h-1,2,4-triazole-3-carboxamide in combination wtht cholic acid. /**N.Yu.**

**Samandarov, I.** Alimov, F. Makhamadiev, Sh. Olimova / "Путь науки" №10 (104) 2022 С. 16-19.

**[26-А]. Samandarov, N.Yu.** Synthesis and biochemical study of cholelytic, hepatoprotective preparations "ursoslita". / **N.Yu. Samandarov.** // "Вестник науки" №10 (55) 2022 г. С. 106-116.

**[27-А]. Самандаров, Н.Ю.** Хосил кардани пропан-1,2 –эфирҳои диоловии кислотаи линолеви ва урсодезок-сихолеви ва омӯзиши хосиятҳои литоликии онҳо. / **Н.Ю. Самандаров** // Авҷи-зухал №2 (2022сол) С. 153-156.

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

**[29-А]. Самандаров, Н.Ю.** Синтез ва омӯзиши сохтори рибоверин бо кислотаи холан. / **Н.Ю. Самандаров** // Илм ва фановарӣ 2022 №3 стр 176-182.

### Статьи в материалах конференций:

**[30-А]. Самандаров, Н.Ю.** Исследование гепатопротективных свойств урсослита. / **А.Х. Кадыров, Н.Ю. Самандаров, Б.Х. Махкамова, Ш.А. Кадыров** // Медицинка наука и образование. Мат. 62-ой годичной научно практической конференции ТГМУ им Абуали ибни Сино посв. 20-летию Конституции РТ, Душанбе – 2014- С.218-219.

**[31-А]. Самандаров, Н.Ю.** Исследование гепатопротективных и холелитолитических свойств «Урсослит»-а./ **А.Х. Кодиров, Н.Ю. Самандаров, Ш.А. Кодиров** // «Внедрение достижений современной гастроэнтерологии в практическое здравоохранение» Респ. Научно-практ. Конференция, Душанбе, 2014. –С.46-47.

**[32-А]. Самандаров, Н.Ю.** Новые препараты эффективный фактор связи науки с производством./ **А.Х. Кадыров, Н.Ю. Самандаров** // Сборник статей первого форума изобретателей Таджикистана. Изд. ГУ. НПИЦ, 2014 С. 36-38.

**[33-А]. Самандаров, Н.Ю.** Разработка технологии получения  $3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ -тригидрокси- $5\beta$ -холановой кислоты из желчи крупного рогатого скота./ **А.Х. Кодиров, Н.Ю. Самандаров, Ш.А. Кодиров** // Сборник научных статей региональной конференции на тему «Состояний науки в республике» Душанбе 2015. С. 109-116.

**[34-А]. Самандаров, Н.Ю.** Получение пропан-1,2-диоловых эфиров холановых кислот./ **А.Х. Кодиров, Н.Ю. Самандаров** // Материалы республиканской конференции: «Перспективы и развитие современной науки о нано химии, нанотехнологии и синтез биологически активных веществ» Душанбе-2015. С. 89-87.

**[35-А]. Самандаров, Н.Ю.** Фармакологические исследования 1-хлор-3-метилглицилопропан-2-ола / **Н.Ю. Самандаров, С.Х. Одинаев, С.И. Раджабов, М.Б. Каримов** // Материалы республиканской научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава и сотрудников ТНУ, посвященной «700-летию Мир Сайида Али Хамадони», «Году Семьи» и международному десятилетию действия «Вода для жизни» 2005-2015 годы. –Душанбе, 2015. – С. 522-523.

**[36-А]. Самандаров, Н.Ю.** Фармакологическая активность производных эпихлоргидрина и  $\alpha$ -монохлоргидрина глицерина / **С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев, Н.Ю. Самандаров, А.А. Гулов, М.Б. Каримов** // Сборник материалов XII Нумановские чтения состояние и перспективы развития органической химии в республике Таджикистан.- Душанбе, 2015. С.187-188.

[37-А]. Самандаров, Н.Ю. Фармакологические исследования 1-хлор-3-метилтриптофало-пропан-2-ола /С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев, Р.А. Мустафокулова, **Н.Ю. Самандаров**// Материалы международной научно-практической конференции «Химия алифатических и циклических производных глицерина и аспекты их применения», посвященной 75-летию памяти д.х.н., профессора, член-корр. АН РТ Кимсано-ва Б.Х. – Душанбе, 2016. С. 52-56.

[38-А]. Самандаров, Н.Ю. Синтез 1-хлор-3-метилфенилаланилопропан-2-ол /С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев, **Н.Ю. Самандаров**// Проблемы теории и практики современной медицины. Материалы 64-ой научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной 25-летию Государственной независимости Республики Таджикистан (18 ноября). Душанбе, 2016. С.530-531.

[39-А]. Самандаров, Н.Ю. Фармакологическая исследование производных аминокислотпропан-2-олов с остатками фуллерена C<sub>60</sub> при хроническом введении на белых крысах/ С.И. Раджабов, **Н.Ю. Самандаров** Р.А. Мустафокулова, С.Э.Асоев, С.Х. Одинаев, М.Б.Каримов // Материалы республиканский научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава и сотрудников ТНУ, посвященной «20-ой годовщине дня национального единства» и «Году молодёжи».– Душанбе, 2017. – С. 540.

[40-А] Самандаров, Н.Ю. Фармакологическая исследование новых производных глицерина с остатками фуллерена C<sub>60</sub> при хроническом введении на белых крысах/ С.И. Раджабов, **Н.Ю. Самандаров**, Р.А. Мустафокулова, А.А. Гулов, С.Х. Одинаев, М.Б.Каримов // Сборник материалов XIV Нумановские чтения вклад молодых учёных в развитие химической науки посвящённые «Году молодёжи».– Душанбе, 2017. – С. 212-213.

[41-А] Самандаров, Н.Ю. Модификационный синтез на основе 3α,7α – диацетокси -12 –кето -5β-холановой кислоты./ А.Х.Кодиров, Н.Ю.Самандаров, З.Дж. Назарова, М.М. Муродова,И. И.Курбоналиева // Сборник материалов международной научно-практической конф. «Перспективы использования материалов устойчивых к коррозии в промышленности Республики Таджикистан», Душанбе ,2018. С.143-145.

[42-А]. Самандаров, Н.Ю. Синтез дигидрокси кетохалонной кислоты и некоторых производных. /А.Х.Кадилов., **Н.Ю.Самандаров**. //Мат.научно-практич.конф.ТНУ “Синтез новых биологических активных производных глицерина на основе аминокислот”. 28-29.июня 2018г. С. 56-59.

[43-А]. Самандаров, Н.Ю. Газохромато-графическое исследование лечебного действия “Урослита” и “Урософалька” при экспериментальном холелитазе. /**Самандаров Н.Ю.**, Махкамова Б.Х., А.А.Халилов.// Мат.научно-практич.конф.ТНУ “Синтез новых биологических активных производных глицерина на основе аминокислот”. 28-29.июня 2018г. С. 122-126.

[44-А]. Самандаров, Н.Ю. Синтез, свойства пропан- 1,2- диоловых эфиров холановых. /Б.Х.Махкамова., Н.Ю.Самандаров., Г.Х.Давлатова.// Мат.научно-практич.конф. ТНУ “Синтез новых биологических активных производных глицерина на основе аминокислот”. 28-29. июня 2018г. С. 78-81.

[45-А]. Самандаров, Н.Ю. Использование содержания высших жирных кислот в диагностике жировой болезни печени./ А.Х.Кодиров, Н.Ю.Самандаров, З.Н.Расулова,

Г.З.Пиров, Ш.А.Кодиров // Сборник мат. Междунар. Научно-практ. Конф. Душанбе, 2018, С. 132- 137.

**[46-А]. Самандаров, Н.Ю.** Фармакологические исследования 3-этилтриптофало-пропан-2-ола холевая кислота. / Б.Х.Махкамова, Х.А.Ганиев, Н.Ю. Самандаров, Н.Б.Бораджабова // Мат.год. 66-ой научно-практической конференции ТГМУ им. А.И. Сино «Роль и место инновационных технологий в современной медицине» 23 ноября 2018г. Душанбе. С. 378-379.

**[47-А]. Самандаров, Н.Ю.** Фаъолнокии зиддимикробии баъзе ҳосилаҳои плитсеринӣ дорои бакии аминокислотаҳо бо фуллерен C<sub>60</sub> / **Н.Ю. Самандаров, С.И. Раҷабов, Р.А. Мустафоқулова, С.Х. Одинаев**// Маводи конференсияи ҷумҳуриявии илмӣ-назариявии ҳайати устодону кормандони ДМТ баҳшида ба Дахсолаи байналмилалии амал «Об барои рушди устувор, солҳои 2018-2028», «Соли рушди сайёҳи ва хунаркои мардумӣ», «140-солагии Қаҳрамони Тоҷикистон Садриддин Айнӣ» ва «70-солагии ДМТ». – Душанбе, 2018. – С. 665-666.

**[48-А]. Самандаров, Н.Ю.** Использование содержания высших жирных кислот в диагностике жировой болезни печени / Г.З. Пиров, А.Х. Кодиров, **Н.Ю. Самандаров**, З.Н. Расулова, Ш.А. Кодиров // Сб. матер. Междунар. науч-практ. конф. «Перспект. исползов. устойчивых к коррозии в промышленности РТ». - Душанбе. - 2018. – С. 132-135.

**[49-А]. Самандаров, Н.Ю.** 3α, 7α-дигидрокси-5β-холановая кислота в реакциях различного характера./ Рахимова Х.С., Самандаров Н.Ю., Раджабов С.И., Кодиров А.Х. // Материалы Респ. науч. практ. конф.посв. Международному десятилетию дествия «Вода для устойчивого развития, 2018-2028 годы», «80-ой годовщине со дня рождения Юосулова Тилло Юсуповича» на тему: Синтез новых биологически активных производных глицерина на основе аминокислот, пептидов и фуллерена C<sub>60</sub>» (28-29 июня 2019г) ТНУ, Душанбе-2019, С.124-126.

**[50-А]. Самандаров, Н.Ю.** “Сравнительное газохроматографическое исследование лечебного действия «урсослит»- и «урсофальк»- при экспериментальном холелитазе”./ Кадилов А.Х., **Самандаров Н.Ю.**, Раджабов С.И., Махкамова Б.Х., Сафаров Б.И.// Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной), посвящённой 80 летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и “Годам развития села, туризма и народных ремёсел(2019-2021)”, Душанбе, 2019, С. 156.

**[51-А]. Самандаров, Н.Ю.** “Разработка состава и фармакологические исследования холеретических свойств бальзама из растительных экстрактов”. / **Самандаров Н.Ю.**, Кадыров А.Х., Раджабов С.И., Махкамова Б.Х., Сафаров Б.И.// Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной), посвящённой 80 летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и “Годам развития села, туризма и народных ремёсел(2019-2021)”, Душанбе, 2019, С. 158.

**[52-А]. Самандаров, Н.Ю.** Исследование реакции циклизации некоторых производных 3-хлорбензо/в/ тиофен-2-карбоксамиды / А.Х. Кодиров, Н.Ю. Самандаров, Х.С. Рахимова, Б.Х. Махкамова, З.Д. Назарова// «Современное состояние химической науки и использование ее достижений в народном хозяйстве республики таджикистан» 24 октября 2019 г. С. 69.

**[53-А]. Самандаров, Н.Ю.** Лекарственные растения источник получения целебных средств./ А.Х.Кодиров, **Н.Ю. Самандаров**, З.Н.Расулова, Ш.А.Кодиров //Республиканская научно-практическая конференция (с участием международных



специалистов). Роль химии в развитии экономики Узбекистана. Самарканд, 2019. - С.39-42.

**[54-А]. Самандаров, Н.Ю.** Синтез 1-хлор-3-метилфенилаланилпропанол дезоксихолевоая кислота / С.М.Абдуллоев, **Н.Ю.Самандаров**, А.Ю. Самандаров// Материалы XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино «Современные проблемы и перспективные направления и инновационного развития науки». – Душанбе, 2020 24.04.2020г. С.19-20.

**[55-А]. Самандаров, Н.Ю.** Гипогликемическое действие настойки «Гепосаф» настойки в эксперименте./ **Н.Ю.Самандаров**, Б.Х. Махкамова, С. И. Рузиева, Н. Мирзоева// Материалы XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино «Современные проблемы и перспективные направления и инновационного развития науки». – Душанбе, 2020. С. 388-389.

**[56-А]. Самандаров, Н.Ю.** 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. С. 388-389.

**[57-А]. Самандаров, Н.Ю.** Некоторые реакции глицидного эфирахолановой кислоты/ Ф.М. Махмадалиев, Н.Ю. Самандаров, И.З. Алимов. // Конференция XVII илмино амалии олимони чавон ва донишчӯён<sup>7</sup>-и “ДДТТ ба номи Абуали ибни Сино” дар мавзуи «Масъалаҳои актуалии тадқиқоти илмии муосир» Душанбе, 2022. С. 158-156.

### Патенты

**[58-А]. Самандаров, Н.Ю.** Способ диагностики жировой болезни печени/ А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов, М. Худжамуродов, А.А., Кодиров, **Н.Ю. Самандаров**, М.П. Султонмамадова, М.К.Абдурахимова // Патент РТ, ТЖ №525. 2012.

**[59-А]. Самандаров, Н.Ю.** Способ диагностики жировой болезни печени/ А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов, М. Худжамуродов, А.А., Кодиров, **Н.Ю. Самандаров**, М. Султонмамадова, М.Абдурахимова // Патент РТ, ТЖ №524. 2012.

**[60-А]. Самандаров, Н.Ю.** 3-хлорбензо/в/тиофен-2-карбоксии гидразид-3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -дигидрокси-12-кетохолановой кислоты, обладающий антибактериальной активностью./ А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов, З.Д. Назарова, Б.Х. Махкамова, М.П. Султонмамадова, **Н.Ю. Самандаров**, М.К. Абдурахимова //Патент Республики Таджикистан № ТЖ 583 Приоритет изобретения от 30.09.2013 г.

**[61-А]. Самандаров, Н.Ю.** Пропан-1,2-диоловый эфир-3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидроксихолановой кислоты в качестве холелитолитического средства./ А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов, З.Д. Назарова, М.П. Султонмамадова, **Н.Ю. Самандаров**, М.К. Абдурахимова, Ш.А. Кодиров // Патент Республики Таджикистан № ТЖ 579 Приоритет изобретения от 18.09.2013 г.

**[62-А]. Самандаров, Н.Ю.** 12 $\alpha$ -тозилоксиэфир-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -диацетокси-5 $\beta$ -метилхолановой кислоты в качестве противомикробного средства. / А.Х. Кадыров, **Н.Ю. Самандаров**, З.Д. Назарова, Ш.А. Кодиров, М.П. Султонмамадова // Патент РТ. № ТЖ 64 Приоритет от 2014 г.

**[63-А]. Самандаров, Н.Ю.** Бальзам «Фиталит» обладающий гипохолестеринемическим, литолитическим и гепатопротективным действием./ А.Х. Кадыров, Б.Х. Махкамова, **Н.Ю. Самандаров**, Ш.А. Кодиров, З.Н. Расулова, М.П. Султонмамадова, Г.З. Пирив // Патент РТ № ТЖ 964 от 17 декабря 2018 г.

**[64-А]. Самандаров, Н.Ю.** Средство «Фитозид», обладающее бактериостатическим действием. / А.Х.Кадыров, Б. Х.Махкамова, **Н.Ю. Самандаров**, С.М. Ахмадзода, З.В. Табаров, Расулова З.Н. // Патент РТ № ТЈ 870. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 2014г.

**[65-А]. Самандаров, Н.Ю.** Средство «Гепатоман» с антивирусным HCV действием. / Г.К Мироджов., М.К. Курбанов., Т.М.Зубайдова., Ш.Шамсудинов., **Н.Ю. Самандаров** // Малый патент ТЈ №1200723 Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан 2012.

**[66-А]. Самандаров, Н.Ю.** «Средство обладающее антивирусным HCV и гепатопротекторным действием». / Г.К Мироджов., М.К. Курбанов., Т.М.Зубайдова., Ш. Шамсудинов., **Н.Ю. Самандаров** // Малый патент ТЈ №1200753 Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 04.12. 2012.

**[67-А]. Самандаров, Н.Ю.** «Фитосуман», обладающая бактериостатическим действием. / А.Х.Кадыров, Б. Х.Махкамова, **Н.Ю. Самандаров**, Холов Ё. К., Ш. А.Кадыров // Патент РТ № ТЈ 643. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 2014г.

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

**[69-А]. Самандаров, Н.Ю.** «Гепасаф» обладающее гипополипидическим и гепатопротекторным действием. / **Н.Ю. Самандаров**, Б. Х.Махкамова, Г.Х. Давлатова Н.Б.Борачабова // Патент ТЈ №514 Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 04.12. 2018.

**[70-А]. Самандарзода, Н.Ю.** 1-хлор-3-метокситриптофалопропан-2-ол-3α, 7β-дигидроксикислотаи холонати дорои таъсири зиддимикробӣ. /**Н.Ю. Самандаров**, С.И.Раджабзода, И.З. Алимов, Дж.М. Обидов// Заявка №2201666, на изобретение выдан малый патент № ТЈ 1371. МПК С07Ј9/00, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Республик Таджикистан 18 апреля 2023 г. -Душанбе, 2023.

## Монографии:

**[71-А]. Самандаров, Н.Ю.** Синтез и биологическая активность ряда производных холановых кислот. / **Н.Ю. Самандаров**, А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов / Изд. «ЭрГраф», 2016 (Монография на 116 стр.)

**[72-А]. Самандаров, Н.Ю.** Синтез и исследование производных глицерина с эфирами аминокислот и дипептидами /С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев, **Н.Ю. Самандаров**, Р.А. Мустафокулова, М.Б. Каримов // Душанбе: ООО «Эр-граф», 2018.-104 с. Монография.

**[73-А]. Самандаров, Н.Ю.** Синтез, изученные фармако-биохимической дествие «Урослит» и настойки «Фитолит» / **Н.Ю. Самандаров**, Б.Х. Махкамова., **А.Х.Кадыров** // Душанбе: «Нушбод». 2022. (Монография на 140-стр.).

## АНОТАТСИЯИ

диссертатсияи Самандарзода Насрулло Юсуф дар мавзун «Синтези ҳосилаҳои нави кислотаҳои холан ва омӯзиши хосиятҳои биологӣ онҳо» барои дарёфти дараҷаи илми доктори илмҳои химия аз рӯи ихтисоси

02.00.03 - Химияи органикӣ

**Калидвожаҳо:** Синтези, эфирҳои мураккаб, атсилҳосилаҳо, пропан-1,2-диолиҳо, стероидҳо, аминокислотаҳо, пептидҳо, 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, зиддимикробӣ, фаъолияти биологӣ.

**Мубрамиш мавзун таҳқиқот:** Дар марҳилаи кунунии рушди илм дар тамоми ҷаҳон оид ба усулҳои бехтар, роҳҳо ва синтези доруҳои нави таъсирбахш таваҷҷуҳи хоса дода мешавад. Дар робита ба ин, синтези мақсадноки синфҳои нави пайвастаҳои стероидҳо бо хосиятҳои биологӣ фаъол вазифаи таъхирнопазирӣ олимони соҳаҳои химия, дорусозӣ, фармакологҳо ва биохимикҳо мебошад. Аз сабаби мураккабии синтезҳои онҳо, дар адабиёт шумораи муайяни таҳқиқот мавҷуданд, ки ба ҷустуҷӯи пайвастаҳои муфид дар асоси бисёр функционалии кислотаҳои холан нигаронида шудаанд. Дар байни ҳосилаҳои синтезшудаи кислотаҳои холан амфибилҳои нави литолитикӣ, зиддииттиҳобӣ, микробҳо, зидди осмосӣ, поликатсионӣ ва дигар агентҳои амалан пурарзиш муайян карда шуданд. Ҳосилаҳои кислотаҳои холан, ки гурӯҳҳои гуногуни функционалӣ доранд, тавлиди як қатор дигар пайвастаҳо бо хосиятҳои дилхоҳи биологиро дар заминаи худ таваҷҷуҳи махсус медиҳанд.

Яке аз вазифаҳои ҳеле муҳиме, ки дар назди химияи органикӣ ва синтетикӣ гузашта шудааст, ин зарурати синтези моддаҳои нави органикӣ ва зиёд намудани маводи табиқатӣ, барои беморҳои системаи гепатобилиарӣ, роҳҳои талхагузар, беморҳои вирусии гепатит, чарбнокшавии ҷигар, чарбнокшавии ғайриалкаголии ҷигар, роҳҳои синтез намудани моддаҳои нави фаъоли биологӣ ва мунтазам омӯхтани хосиятҳои муфиди онҳо ба шумор меравад. Дар қорӣ диссертатсионӣ ба сифати объекти таҳқиқот мо стероидҳо, эфирҳои баъзе аминокислотаҳо пептидҳо, ҳосилаҳои глитсерин ва мачмуаи растанигии гепасафро мавриди таҳқиқ қарор додем. Объекти таҳқиқот мо яке синфҳои васеи пайвастаҳои органикӣ стероидҳо буда, аҳамияти онҳо дар химия, биохимия, тиб, саноати дорусозӣ ва дигар соҳаҳои илм дар тӯли даҳсолаҳои охир тамоюли афзоиш дорад. Аз ин рӯ, таваҷҷуҳи махсус ба чунин ҳосилаҳои кислотаҳои холан, ба монанди 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -тригидрокси-, 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -дигидрокси-, 3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -дигидрокси-, 3 $\alpha$ -гидрокси-, 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -гиркетохолан, ки дорои гурӯҳҳои гидроксилӣ ва карбоксилӣ мебошанд, дода шуд. Гурӯҳҳои функционалии ин ҳосилаҳо ба осонӣ ба гурӯҳҳои кето, инчунин ҳосилаҳои атсилонҳо оксид мешаванд, ки ин барои ба даст овардани ҳосилаҳои нави кислотаҳои холан як қатор имкониятҳоро фароҳам меорад.

Гуфтан мумкин аст, ки кислотаҳои мазкур доираи васеи фаъолияти биологӣ дошта, барои гузаронидани реаксияҳои химиявӣ ва модификатсияи минбаъда чун ашёи ибтидоӣ ҳеле мувофиқ мебошад. Объекти таҳқиқот мо дар худ молекулаҳои умедбахше доранд, ки дар оянда метавонад муҳимтарин маводи доруворихое, ки барои муолиҷаи беморҳои гуногуни ҷигар, роҳҳои талхагузар, кам ва паст намудани консертатсияи холестерин, билирубин ва дигар нави липидҳо мавриди истифода қарор гиранд. Таҳлили адабиёти илми нишон дод, ки маълумоти ҳеле кам онд ба таркиби миқдори кислотаҳои

холан дар талха ва зардоби хуни беморон дар марҳилаҳои гуногуни литогенез, инчунин ҳангоми бемориҳои дигари чигар ба монанди санги талхадон ва миқдори онҳо дар таркиби санги талхадон, ба таъб расидаанд. Бинобар ин дар асоси маълумоти адабиёти илмӣ хулоса бароварда, мо мақсад гузоштем, ки ба омӯзиши ҳосиятҳои физикӣ-химиявӣ биологӣ эфирҳои кислотаҳои холанро дар асоси атсилҳосилаҳо, глитсидпайвастаҳо, эфирҳои пропан-1,2-диолҳо, мавриди таҳқиқ қарор диҳем.

***Навгони илмӣ таҳқиқот:***

1. Аввалин маротиба шароитҳои оптималии методикаи синтези ҳосилаҳои нави эфирҳои мураккаби кислотаи холан дар асоси атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин дарёфт карда шуд.
2. Шароитҳои реаксияи этерефикатсияи зерӣ таъсири гурӯҳҳои COOH кислотаҳои холан омӯхта шуданд. Ошқор карда шуд, ки баромади маҳсулоти атсилронӣ дар натиҷаи истифодабарии эфирҳои метилӣ ва этилии кислотаҳои мувофиқ меафзояд.
3. Аввалин маротиба синтези пайвастаҳои нав аз ҳисоби гурӯҳҳои карбоксилӣ кислотаҳои холан бо тенофавир пайвастаҳо ошқор карда шуд;
4. Аввалин маротиба шароитҳои оптималии синтези пайвастаҳои нав аз ҳисоби гурӯҳҳои карбоксилӣ кислотаҳои холан бо энтекавир пайвастаҳо ошқор карда шуда, ҳосиятҳои физикӣ-химиявӣ онҳо омӯхта шудаанд.
5. Бори аввал нақшаи синтези эфирҳои пропан 1,2-диолҳо аз ҳисоби занҷири паҳлӯии кислотаҳои холан, ки намакҳои натригии кислотаҳои мувофиқро доранд, қорқард гардида, татбиқи амалии ҳудро ёфтаанд, ошқор гардид, ки молекулаи пропан-1,2-диол боиси хусусияти литолитикӣ гардид.
6. Аввалин маротиба омӯзиши характери рафтори ҳосилаҳои нави кислотаҳои холан, ки молекулашон аз боқимондаҳои атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин иборатанд дар зерӣ таъсири зарбаи электронӣ таҳқиқ карда шудаанд.
7. Аввалин маротиба дар таркиби зардоби хуни беморони чарбзержунии чигар мавҷуд будани кислотаҳои холан муқаррар карда шудаанд ва аҳамияти ташҳиси онҳо ошқор карда шуд.
8. Аввалин маротиба таҳқиқот ва татбиқи ҳосиятҳои литолитӣ ва гепатопротективии баъзе ҳосилаҳои нави кислотаҳои холан дар муқоиса бо маҷмӯъи гиёҳи Гепосаф, омӯхта шуд.
9. Роҳҳои имконпазири моддаҳои синтезкардашуда дар моделҳои гуногуни фармакологӣ дар муқоиса бо маҷмӯъи гиёҳи Гепосаф тавсия карда шудаанд.

### Аннотация

диссертации Самандарзода Н.Ю. на тему «Синтез новых производных холановой кислоты и изучение их биологических свойств» на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

**Ключевые слова:** Синтез, сложные эфиры, ацильные производные, пропан-1,2-диолы, стероиды, аминокислоты, пептиды, 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.

**Актуальность темы исследования:** На современном этапе развития науки во всем мире особое внимание уделяется совершенствованию методов, способов и синтезу новых эффективных лекарственных средств. В связи с этим целенаправленный синтез новых классов стероидных соединений с биологически активными свойствами является актуальной задачей ученых в области химии, фармацевтики, фармакологов и биохимиков. В связи со сложностью их синтеза в литературе имеется определенное количество исследований, направленных на поиск полезных соединений на основе полифункциональности холановых кислот. Среди синтезированных производных холановых кислот выявлены новые литолитические, противовоспалительные, противомикробные, противоопухолевые, поликатионные и другие практически ценные вещества. Производные холановых кислот с различными функциональными группами представляют особый интерес для получения ряда других соединений с различными биологическими свойствами.

Одной из важных задач, возлагаемых на органическую и синтетическую химию, является необходимость синтеза новых органических веществ и увеличения лечебных препаратов при заболеваниях гепатобилиарной системы, желчевыводящих путей, вирусных гепатитов, жировой дистрофии печени, неалкогольной жировой дистрофии печени, путей синтеза новых биологически активных веществ и последовательное изучение их полезных свойств. В диссертационной работе в качестве объекта исследованы: стероиды, эфиры некоторых аминокислот и пептидов, производные глицерина и растительный комплекс «Гепасаф». Объектом нашего исследования является один из широких классов органических соединений – стероиды, значение которых в химии, биохимии, медицине, фармацевтической промышленности и других областях науки в последние десятилетия возрастает. Поэтому особое внимание уделяется таким производным холановых кислот, как 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -тригидрокси-, 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -дигидрокси-, 3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -дигидрокси-, 3 $\alpha$ -гидрокси-3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -тиркетохолан, которые содержат гидроксильные и карбоксильные группы. Функциональные группы этих производных легко окисляются до кетогрупп, а также ацильных производных, что открывает ряд возможностей для получения новых производных холановой кислоты.

Можно сказать, что эти кислоты обладают широким спектром биологической активности и подходят для проведения химических реакций и дальнейшей модификации в качестве исходных материалов. Объект наших исследований содержит перспективные молекулы, которые в будущем могут быть использованы в качестве важнейших лекарственных материалов для лечения различных заболеваний печени, желчевыводящих путей и снижения концентрации холестерина, билирубина и других видов липидов. Ана-

лиз научной литературы показал, что опубликовано очень мало сведений о содержании холановых кислот в желчи и сыворотке крови больных на разных стадиях камнеобразования, а также при других заболеваниях печени, таких как желчнокаменная болезнь. Поэтому, делая выводы на основе данных научной литературы, мы поставили перед собой цель исследовать физико-химические и биологические свойства эфиров холановой кислоты на основе ацилпроизводных, глицидидов, эфиров пропан-1,2-диола.

Новое научное исследование было направлено на:

1. Определение оптимальных условий синтеза новых производных сложных эфиров холановых кислот на основе ацилпроизводных, тенофавира, энтекавира, ледипасавира, N-производных аминокислотно-пептидных пропан-2-олов и пропан-1,2-диолов.

2. Изучение условий протекания реакций этерификации под действием групп СООН холановых кислот. Выявлено, что выход продуктов ацилирования увеличивается в результате использования метиловых и этиловых эфиров соответствующих кислот.

3. Налаживание путей синтеза новых соединений за счет карбоксильных групп холановых кислот с соединениями тенофавира;

4. Выявление и установление оптимальных условий синтеза новых соединений за счет карбоксильных групп холановых кислот и соединений энтекавира, изучены их физико-химические свойства.

5. Разработано и нашло свое практическое применение схема синтеза эфиров пропана1,2-диола за счет боковой цепи холановых кислот, содержащих натриевые соли соответствующих кислот, выявлено, что молекула пропан-1,2-диола приводит к тому, что в биологическом отношении у этих соединений обнаружены литолитические свойства.

6. Проведение и изучение поведения новых производных холановых кислот, молекулы которых состоят из ацилпроизводных, тенофавира, энтекавира, ледипасавира, N-производных аминокислотно-пептидных пропан-2-олов и пропан-1,2-диола глицирина под действием электронного удара.

7. Впервые установлено наличие холановых кислот в сыворотке крови больных жировой дистрофией печени.

8. Изучено гепатопротекторное действие некоторых новых производных холановой кислоты по сравнению с растительным сбором «Гепасаф» в целом.

9. Рекомендованы возможные пути синтеза веществ в разных фармакологических моделях по сравнению с растительным сбором «Гепасаф».

**Annotation**  
**dissertations of Samandarzoda N.Yu. on the topic "Synthesis of new derivatives of cholanic acid and the study of their biological properties" for the degree of Doctor of Chemical Sciences in the specialty 02.00.03 - Organic Chemistry**

**Keywords:** Synthesis, esters, acyl derivatives, propane-1,2-diols, steroids, amino acids, peptides, cholanic acids, esterification reaction, glycerol derivatives, 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholanic acids, drugs, biochemical processes, carbohydrate residue, synthesized steroids, various derivatives of cholanic acid, litholytic, hepatoprotective, antiviral, antimicrobial, biological activity.

**Relevance of the research topic:** At the present stage of development of science all over the world, special attention is paid to the improvement of methods, methods and the synthesis of new effective drugs. In this regard, the targeted synthesis of new classes of steroid compounds with biologically active properties is an urgent task for scientists in the field of chemistry, pharmaceuticals, pharmacologists, and biochemists. Due to the complexity of their synthesis, there is a certain amount of research in the literature aimed at searching for useful compounds based on the polyfunctionality of cholanic acids. Among the synthesized derivatives of cholanic acids, new litholytic, anti-inflammatory, antimicrobial, antitumor, polycationic and other practically valuable substances have been identified. Derivatives of cholanic acids with various functional groups are of particular interest for obtaining a number of other compounds with desired biological properties.

One of the most important tasks assigned to organic and synthetic chemistry is the need to synthesize new organic substances and increase therapeutic materials for diseases of the hepatobiliary system, biliary tract, viral hepatitis, fatty liver, non-alcoholic fatty liver, ways of synthesis of new biologically active substances and regular study of their useful properties. Steroids, esters of some amino acids and peptides, glycerin derivatives and the plant complex of hepasaph were studied as an object of study in the thesis work. The object of our study is one of the broad classes of organic compounds - steroids, whose importance in chemistry, biochemistry, medicine, the pharmaceutical industry and other fields of science has been increasing in recent decades. Therefore, special attention is paid to such derivatives of cholanic acids as 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -trihydroxy-, 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -dihydroxy-, 3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -dihydroxy-, 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -thyrocketocholan, which contain hydroxyl and carboxyl groups. The functional groups of these derivatives are easily oxidized to keto groups, as well as acylion derivatives, which opens up a number of possibilities for obtaining new cholanic acid derivatives.

It can be said that these acids have a wide spectrum of biological activity and are very suitable for carrying out chemical reactions and further modification as starting materials. The object of our research contains promising molecules that in the future can be used as the most important medicinal materials for the treatment of various diseases of the liver, biliary tract, lowering and lowering the concentration of cholesterol, bilirubin and other types of lipids. An analysis of the scientific literature has shown that very little information has been published on the content of cholanic acids in the bile and blood serum of patients at different stages of stone formation, as well as in other liver diseases, such as cholelithiasis and their content in gallstones. Therefore, making a conclusion based on scientific literature data, we set ourselves the

goal of studying the physicochemical and biological properties of cholanic acid esters based on acyl derivatives, glycidides, and propane-1,2-diol esters.

**Scientific novelty research:**

1. For the first time, the optimal conditions for the synthesis of new derivatives of esters of cholanic acids based on acyl derivatives, tenofavir, entecavir, ledipasavir, N-derivatives of amino acid-peptide propan-2-ols and propan-1,2 were found diols of glycerol.

2. The conditions of the esterification reaction under the action of COOH groups of cholanic acids were studied. It was found that the yield of acylation products increases as a result of the use of methyl and ethyl esters of the corresponding acids.

3. For the first time, the synthesis of new compounds due to the carboxyl groups of cholanic acids with tenofavir compounds was discovered;

4. For the first time, the optimal conditions for the synthesis of new compounds due to the carboxyl groups of cholanic acids and entecavir compounds were revealed, and their physicochemical properties were studied.

5. For the first time, the scheme for the synthesis of propane 1,2-diol esters at the expense of the side chain of cholanic acids containing sodium salts of the corresponding acids was revised and found its practical application.

6. For the first time, a study was made of the behavior of new cholanic acid derivatives, the molecules of which consist of acyl derivatives, tenofavir, entecavir, ledipasavir, N-derivatives of amino acid-peptide propan-2-ols and propan-1,2 diols of glycerol under the action of electron impact.

7. For the first time, the presence of cholanic acids in the blood serum of patients with fatty degeneration of the liver was established.

8. The hepatoprotective effect of some new derivatives of cholanic acid was studied in comparison with the Hepasaf plant as a whole.

9. Possible pathways for the synthesis of substances in different pharmacological models are recommended in comparison with the herbal preparation "Hepasaf".



Подписано в печать \_\_ 08.2023. Формат 60x84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура Times New Roman Tj.  
Усл. печ. л. 5,5. Тираж \_\_ экз. Заказ №\_\_.