

На правах рукописи



СУЛТОНМАМАДОВА МАИНА ПАРВОНАЕВНА

**СИНТЕЗ НА ОСНОВЕ $3\alpha,12\alpha$ -ДИГИДРОКСИ- И
 $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -ТРИКЕТОХОЛАНОВОЙ КИСЛОТЫ**

Специальность 02.00.03-Органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Д у ш а н б е - 2015

Работа выполнена в лаборатории фармакологии Института химии им. В.И.Никитина Академии наук Республики Таджикистан.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Кадыров Абдурахмон Хафизович

Официальные оппоненты: **Заварзин Игорь Викторович**
доктор химических наук, профессор
заведующий лабораторией химии
стероидных соединений
ФГБУ Институт органической
химии
им. Н.Д.Зелинского Российской
Академия Наук

Саидов Самир Сангинмуродович
кандидат химических наук, доцент
декан факультета химии
Таджикского Национального
Университета

Ведущая организация: **Таджикский Государственный
Педагогический Университет им
С.Айни, кафедра органической и
биологической химии**

Защита состоится ____ в ____ часов на заседании
диссертационного совета Д 047.003.02 при Институте химии им. В. И.
Никитина АН Республики Таджикистан по адресу: 734063 г. Душанбе, ул.
Айни-299/2. **E-mail: qulchera@list. ru.**

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института химии им. В.И.
Никитина АН Республики Таджикистан.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2015 года.

**Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук**



Касымова Гульчера Файзиевна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Стероиды – это обширный класс органических соединений, значение которых в химии, медицине, биохимии, фармацевтической промышленности и ряде других областей особенно возросло за последние десятилетия.

Особый интерес представляют такие производные холановых кислот, которые содержат гидроксильные группы, легко окисляемые до кетогрупп, а также их ацилпроизводные, что дает возможность синтезировать ряд производных холановых кислот, которые могут служить исходным сырьём для получения литолитических, противовоспалительных, антимикробных препаратов и поликатионных амфифилов.

Анализ литературных данных показывает, что сведения в этом направлении незначительные, особенно о синтезе литолитических и антимикробных препаратов, включая их трансформацию и методы определения.

Одним из способов модификации химической структуры холановых кислот, является осуществление различных реакций, протекающих по гидроксильной, карбоксильной и кетонной группам.

В связи с этим разработана более приемлемых методов синтеза различных сложных эфиров, ацилпроизводных, кетопроизводных и замещенных гидразидов и глицидпроизводных холановых кислот, а также модификация их структуры с целью получения новых биологически активных соединений, представляет собой актуальную задачу, как в плане развития органического синтеза, так и для практической медицины.

Цель работы заключается в систематических исследованиях холановых кислот в реакциях различного характера в получении оксиаминопропиловых эфиров, гидразидпроизводных, ацилпроизводных, кетопроизводных и получении соединений с целью выявления их биологической активности, установлении строения полученных продуктов, а также нахождении областей применения синтезированных соединений.

Основными задачами настоящей работы являлись:

- изучение реакции образования сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидрокси- и 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановых кислот;
- исследование поведения сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты в реакции ацилирования;
- разработка условий реакции окисления ряда алкилпроизводных 3 α -ацето-12 α -гидроксихолановой кислоты;
- нахождение оптимальных условий синтеза оксиаминопропиловых эфиров на основе глицидного эфира 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты;
- изучение поведения гидразидпроизводных и глицидпроизводных некоторых холановых кислот в реакциях нуклеофильного замещения;
- газохроматографическое определение содержания холановых и высших жирных кислот в сыворотке крови;

-поиск путей практического применения синтезированных веществ;

Научная новизна диссертационной работы заключается в следующем:
-найденны пути синтеза сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидрокси- и 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановых кислот с использованием различных спиртов;

-проведены реакции ацилирования различных сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты, где было установлено, что гидроксильная группа в положении у С-12 не затрагивается, а выход продуктов ацилирования при использовании изопропилового и бутилового эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты повышается;

-впервые было исследовано поведение ацилпроизводных сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты в реакциях окисления и установлено, что выходы продуктов окисления увеличиваются при использовании изопропилового и н-бутилового эфиров;

-найденны и установлены оптимальные условия синтеза гидразидпроизводных холановых кислот, с целью рассмотрения поведения соответствующих гидразидов в реакциях нуклеофильного замещения с хлорангидридами различных кислот, где показано, что выход гидразидпроизводных увеличивается при использовании хлорангидридов высших жирных кислот.

Практическая значимость работы: ряд синтезированных эфиров используется в качестве эталонных образцов при анализе холановых кислот в сыворотке крови у больных с жировой болезнью печени, методом ГЖХ.

Результаты газохроматографического определения содержания холановых, высших и жирных кислот в сыворотке крови имеет важное значение при диагностике значение и эффективного лечения различных заболеваний жировой болезни печени.

Полученные 3-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоксихидразид-3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси- и 3-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоксихидразид 3 α ,7 α ,12 α -трикето-, 12 α -тозилокси эфир 3 α ,7 α -диацетокси-5 β -метил холановые кислоты проявляют низкую токсичность и выраженную антимикробную активность по отношению к полевым культурам: стафилококка, нокардии, пастереллы, коринбактерии, выделенных из животных с респираторными заболеваниями.

Пропан-1,2-диолювый эфир 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановая кислота проявляет холелитолитическое, гипохолестеринемическое и гепатопротективное свойства.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы докладывались и обсуждались на Республиканской научной конференции «Химия: исследования, преподавание, технология», посвященной «Году образования и технических знаний», Душанбе-2010; на Международной конференции «Химия производных глицерина; синтез, свойства и аспекты их применения», посвященной Международному году химии и памяти член-корр. АН РТ, д.х.н., проф. Кимсанова Б.Х. Душанбе-2011; на Республиканской конференции «Комплексообразование в растворах», Душанбе-2012; на Республиканской конференции «Перспективы синтеза в области химии и технологии гетеросоединений», посвященной 20-летию

кафедры высокомолекулярных соединений и химической технологии. Душанбе-2013.

Публикации. По результатам диссертационного исследования опубликовано 17 научных работ, в том числе 2 в рецензируемых журналах, включенных в список ВАК РФ, и получено 5 патентов Республики Таджикистана.

Вклад автора состоит в постановке задач исследований, выборе способов синтеза и их решений, в получении и обработке экспериментальных данных, в проведении физико-химических методов анализа и обобщении результатов эксперимента, в формулировке выводов и положений диссертации, а также в проведении фармакобиохимических исследований.

Структура и объём работы. Диссертационная работа состоит из введения, четырёх глав, основного текста, выводов, библиографии, экспериментальной части, списка использованной литературы из 171 наименования. Диссертационная работа изложена на 121 страницах компьютерного набора, включая 13 рисунков и 12 таблиц.

Основное содержание работы

Для успешного осуществления исследований проводили синтез и выделение исходных объектов некоторых стероидов типа холановых кислот.

Холановые кислоты относятся к одному из наиболее реакционно-способных классов органических соединений. Нами выделены 3 α -гидрокси-, 3 α ,12 α -дигидрокси-, 3 α ,7 α -дигидрокси-, 3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси- и 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановые кислоты, в качестве исходных для дальнейших превращений.

Характеристика эталонных образцов холановых кислот и их соответствующих метиловых эфиров представлены в табл.1. Чистоту полученных соединений контролировали методами тонкослойной и газовой хроматографии.

1. Синтез сложных эфиров 3 α , 12 α -дигидрокси-и 3 α , 7 α , 12 α -трикетохолановых кислот

Диапазон рассматриваемых областей применения продуктов органического синтеза необычайно широк. Особенно в области фармацевтической промышленности, которая развивается в нескольких важных направлениях. Главная сфера деятельности фармацевтической промышленности поиск новых лекарственных средств для лечения различных заболеваний.

Одним из способов модификации химической структуры некоторых стероидов типа холановых кислот, является рассмотрение их поведения в плане поиска противомикробных, противовоспалительных и литолитических препаратов и поликатионных амфифилов.

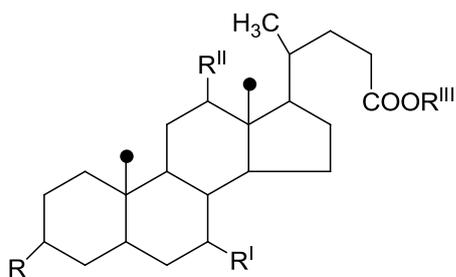


Таблица 1

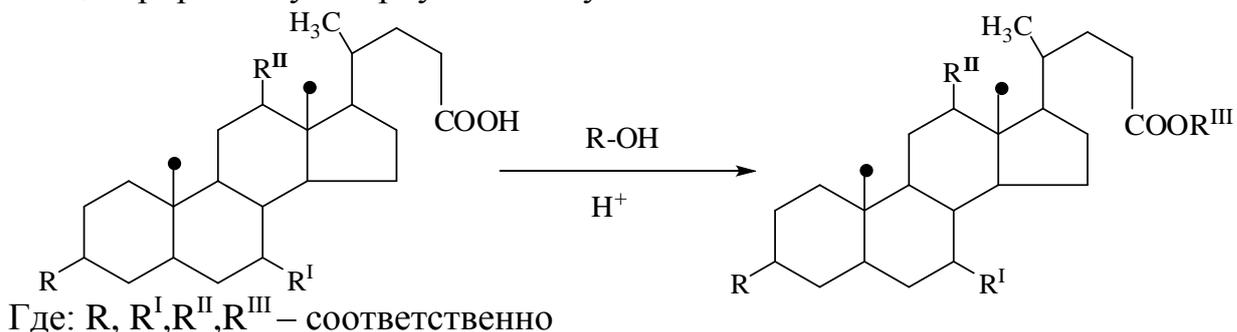
Характеристика холановых кислот и их метиловых эфиров

№ п/п	Холановых кислот	R	R ^I	R ^{II}	R ^{III}	Т.пл. °С	С, %		Брутто- Формула
							Найдено	Вычислено	
I	3 α -гидрокси-	ОН	Н	Н	Н	184-185	$\frac{76.53}{76.59}$	$\frac{10.61}{10.63}$	C ₂₄ H ₄₀ O ₃
II	3 α ,12 α - дигидрокси-	ОН	Н	ОН	Н	177-178	$\frac{73.39}{73.36}$	$\frac{10.16}{10.18}$	C ₂₄ H ₄₀ O ₄
III	3 α ,7 α -дигидрокси-	ОН	ОН	Н	Н	140-141	$\frac{73.31}{73.36}$	$\frac{10.12}{10.18}$	C ₂₄ H ₄₀ O ₄
IV	3 α ,7 α ,12 α - тригидрокси-	ОН	ОН	ОН	Н	198-199	$\frac{70.57}{70.58}$	$\frac{9.86}{9.80}$	C ₂₄ H ₄₀ O ₅
V	3 α ,7 α ,12 α -трикето-	О	О	О	Н	237-238	$\frac{71.06}{71.09}$	$\frac{9.97}{9.95}$	C ₂₄ H ₃₄ O ₅
VI	метиловый эфир- 3 α -гидрокси-	ОН	Н	Н	CH ₃	129-130	$\frac{76.92}{76.78}$	$\frac{10.48}{10.83}$	C ₂₅ H ₄₂ O ₃
VII	метиловый эфир 3 α ,12 α - дигидрокси-	ОН	Н	ОН	CH ₃	75-76	$\frac{73.78}{73.95}$	$\frac{10.25}{10.34}$	C ₂₅ H ₄₂ O ₄
VIII	метиловый эфир 3 α ,7 α -дигидрокси-	ОН	ОН	Н	CH ₃	42-43	$\frac{73.82}{73.95}$	$\frac{10.40}{10.34}$	C ₂₅ H ₄₂ O ₄
IX	метиловый эфир 3 α ,7 α ,12 α - тригидрокси-	ОН	ОН	ОН	CH ₃	156-157	$\frac{73.81}{73.89}$	$\frac{10.39}{10.34}$	C ₂₅ H ₄₂ O ₅
X	метиловый эфир 3 α ,7 α ,12 α -трикето-	О	О	О	CH ₃	241-242	$\frac{72.12}{72.11}$	$\frac{8.55}{8.65}$	C ₂₅ H ₃₆ O ₅

В качестве объектов исследований использованы следующие исходные вещества: 3 α ,7 β -дигидрокси-, 3 α ,12 α -дигидрокси- и 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановые кислоты; метиловый, этиловый, пропиловый, изопропиловый и бутиловые спирты, α -монохлорглицерин и TSCl, которые очищены и обезвожены по известной методике.

Следующим этапом являлся синтез сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидрокси и 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановых кислот, (XI-XXII) с целью обеспечения защиты карбоксильной группы, необходимой для проведения

последующих превращений. Синтез осуществили при взаимодействии спиртов с холановыми кислотами, а в качестве катализатора использовали концентрированную серную кислоту.



- XI. R=R^{II}=OH, R^I=H, R^{III}=CH₃,
 XII. R=R^{II}=OH, R^I=H, R^{III}=C₂H₅,
 XIII. R=R^{II}=OH, R^I=H, R^{III}=C₃H₇,
 XIV. R=R^{II}=OH, R^I=H, R^{III}=i-C₃H₇,
 XV. R=R^{II}=OH, R^I=H, R^{III}=C₄H₉,
 XVI. R=R^I=R^{II}=O, R^{III}=CH₃

- XVII. R=R^I=R^{II}=O, R^{III}=C₂H₅
 XVIII. R=R^I=R^{II}=O, R^{III}=C₃H₇
 XIX. R=R^I=R^{II}=O, R^{III}=i-C₃H₇
 XX. R=R^I=R^{II}=O, R^{III}=C₄H₉
 XXI. R=R^I=OH, R^{III}=CH₂-CHOH-CH₂OH
 XXII. R=R^I=OAc, R^{II}=n-CH₃C₆H₄O₂SO, R^{III}=CH₃,

Выходы сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидрокси- и 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановых кислот в пределах 84-96%. С целью получения новых биологически активных веществ, нами была предпринята попытка синтеза другого сложного эфира холановой кислоты пропан-1,2-дионового эфира 3 α ,7 β -дигидроксихолановой кислоты путем взаимодействия натриевой соли 3 α ,7 β -дигидроксихолановой кислоты с α -монохлоргидрином глицерина в растворе метанола при 65-70 $^{\circ}$ C. ИК-спектры полученных соединений подтверждают протекание реакции, что объясняется появлением в спектрах всех соединений интенсивных полос поглощения в области 1280-1150см⁻¹, характеризующих наличие эфирных групп в исследуемых молекулах.

Строение соединений (XI-XXII) было подтверждено методами ПМР- и ИК-спектроскопии. На рис. 1 в качестве примера приведен ПМР-спектр пропан-1,2-дионового эфира 3 α ,7 β -дигидроксихолановой кислоты.

Как видно из данных ПМР-спектра соединения (XXI) присутствуют полосы поглощения в области 0,68-0,70 м.д. и 0,95-1,00 м.д. в виде синглета эквивалентной к 3Н и 6Н протонам, которые отнесены к метильным группам в положениях 21, 18 и 19. Сигналы в виде мультиплета в области 1,0-2,0 м.д. отнесены к циклическим метиленовым протонам. Ациклические метиленовые протоны у С-20 и 23 проявляются в области 2,15-2,50 м.д. виде мультиплета. Для соединения (XXI) протоны ОН-групп проявляются в областях 3,7 и 4,0 м.д., метиленовые протоны С-25 и 27 обнаружены в пределах 3,5-3,7 м.д. Синглет в области 7,3 м.д. отнесен к протону в положении 23 соединения. Индивидуальность полученных соединений контролировалась методом газожидкостной хроматографии.

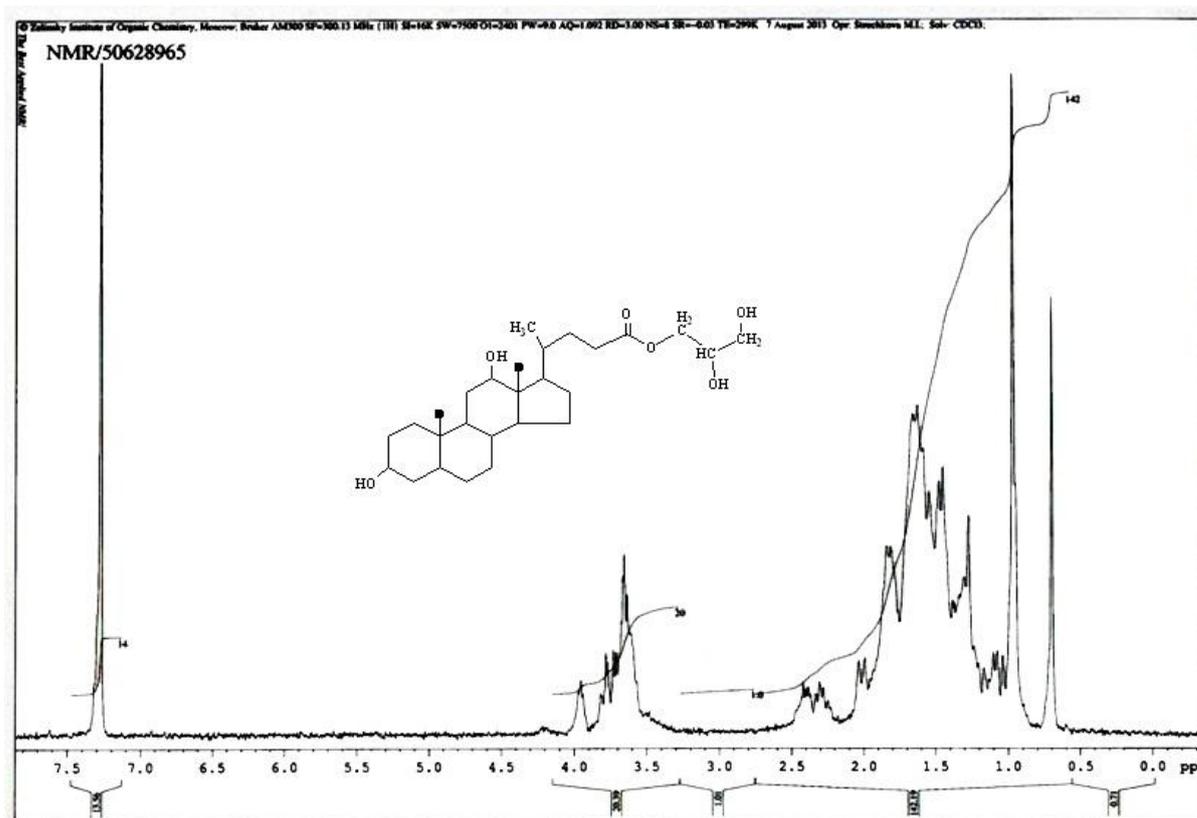
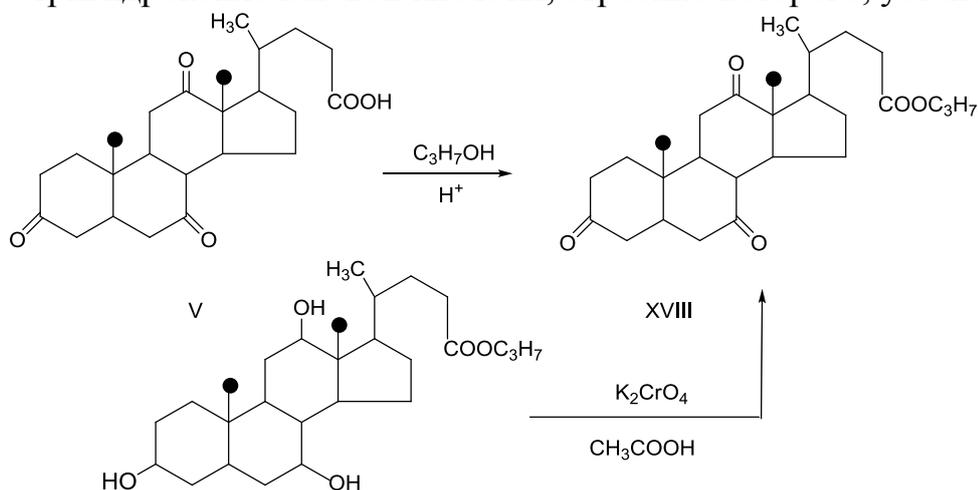


Рис.1. ПМР-спектры пропан-1,2-дионового эфира
3 α ,7 β -дигидроксициклоhexановой кислоты (XXI)

В литературе известен пропиловый эфир 3 α ,7 α ,12 α -тригидроксициклоhexановой кислоты, который был получен пропилированием 3 α ,7 α ,12 α -тригидроксициклоhexановой кислоты, строение которого, установлено.



Последний получен нами встречным синтезом, для чего была осуществлена реакция окисления пропилового эфира 3 α ,7 α ,12 α -тригидроксициклоhexановой кислоты, до пропилового эфира 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановой кислоты (XVIII).

Полученные различными методами пропиловые эфиры 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановой кислоты (XVIII), оказались идентичными по температуре плавления и спектральным данным.

ИК-спектральные анализы сложных эфиров (XI-XXII) показывают ей 1250 см^{-1} видны полосы поглощения сильной интенсивности, характерные эфирным группам, которые присутствуют во всех соединениях.

Широкие полосы поглощения в области $3160\text{-}3440\text{ см}^{-1}$, характеризуют наличие ОН-групп для соединений (XI-XV). В ИК-спектрах соединений (XI-XXI) найдены характерные полосы поглощения в области $1690\text{-}1705\text{ см}^{-1}$, свидетельствующие о наличии $>\text{C}=\text{O}$ группы у углеродах в положениях С-3, С-7 и С-12.

Результаты ИК-спектральных анализов позволяют сделать выводы, подтверждающие строение полученных нами сложных эфиров $3\alpha,12\alpha$ -дигидрокси- и $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -трикетохолановых кислот.

На рисунках 2 и 3 приведены в качестве примера хроматограммы смеси сложных эфиров $3\alpha,12\alpha$ -дигидрокси- и $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -трикетохолановых кислот, свидетельствующие о чистоте синтезированных соединений (XI-XXII).

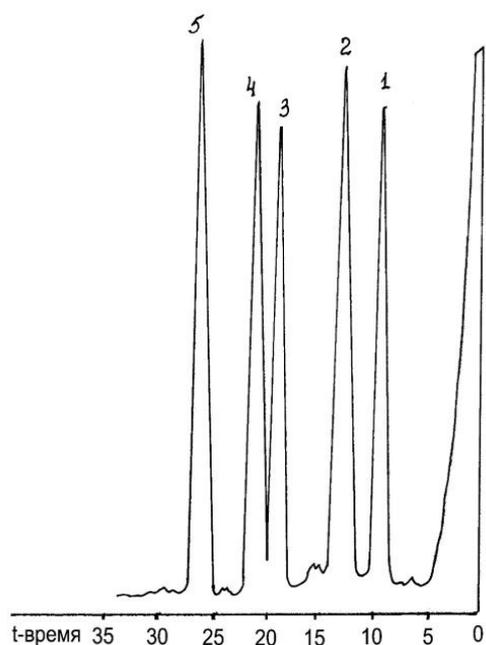


Рис 2. Хроматограмма сложных эфиров $3\alpha,12\alpha$ -дигидроксихолановой кислоты:
1.этиловый-; 2.метиловый-;
3. изопропиловый-; 4.бутиловый-;
5. пропиловый-.

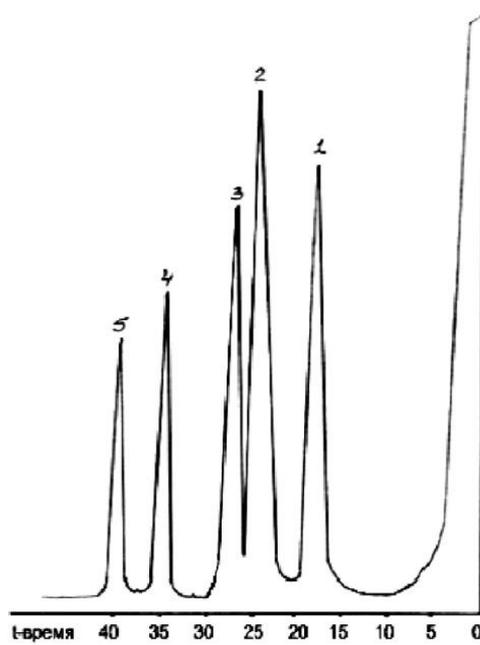


Рис 3. Хроматограмма сложных эфиров $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -трикетохолановой кислоты: 1-метиловый; 2-этиловый;
3.пропиловый-; 4. изопропиловый-;
5. бутиловый-.

Таким образом, нами было исследовано поведение $3\alpha,12\alpha$ -дигидрокси- и $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -трикетохолановых кислот в реакции этерификации и показано, что проведение таких реакций вполне осуществимо, а также посредством их в дальнейшем можно получать многочисленные производные этих стероидов.

2. Поведение сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты в реакции ацилирования

Большую перспективу имеют исследования по изучению химических свойств сложных эфиров изучаемых холановых кислот. Как известно по синтезу новых производных холановых кислот протекающих по гидроксильной и карбоксильной группам опубликовано ограниченное число работ.

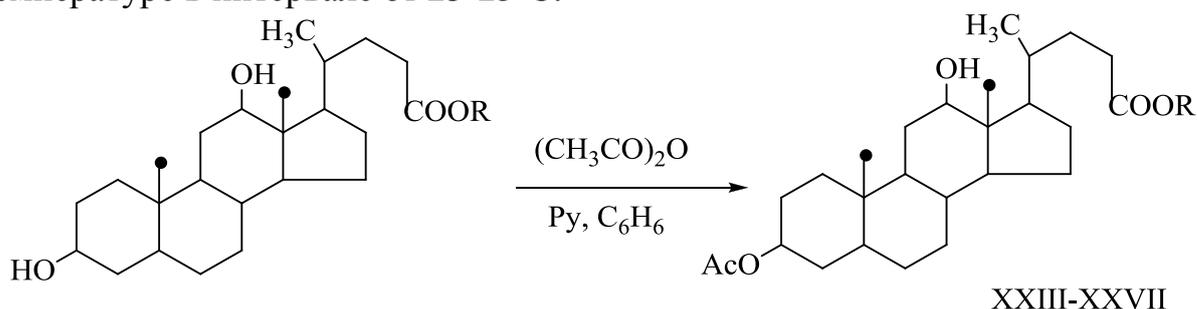
С целью получения исходных веществ, пригодных для синтеза литолитических, гепатопротективных, антимикробных препаратов нами осуществлен ряд реакций на основе новых эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты (XI-XV), с участием гидроксильной группы в положение С-3.

Теоретический интерес представляют исследования химических свойств сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты, с точки зрения реакционной способности и их поведения в реакции ацилирования.

Изучение реакции ацилирования в сложных эфирах 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты проводилась нами с позиции расширения арсенала производных холановых кислот, а также путем защиты гидроксильной группы в положении С-3, проведение различных модификационных синтезов по гидроксилу в положении С-12 стероида.

Эти реакции представляют интерес также и тем, что содержат гидроксильную группу, способную вступать в реакции ацилирования, окисления и восстановления, открывающих путь к синтезу новых соединений, в том числе с предполагаемой биологической активностью.

С целью поиска оптимальных условий ацилирования сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты было изучено их взаимодействие в эквимольном соотношении с уксусным ангидридом, а также при комнатной температуре в интервале от 23-25 $^{\circ}$ С.



XXIII. R=CH₃; XXIV. -C₂H₅; XXV. -C₃H₇; XXVI. -i-C₃H₇; XXVII. -C₄H₉.

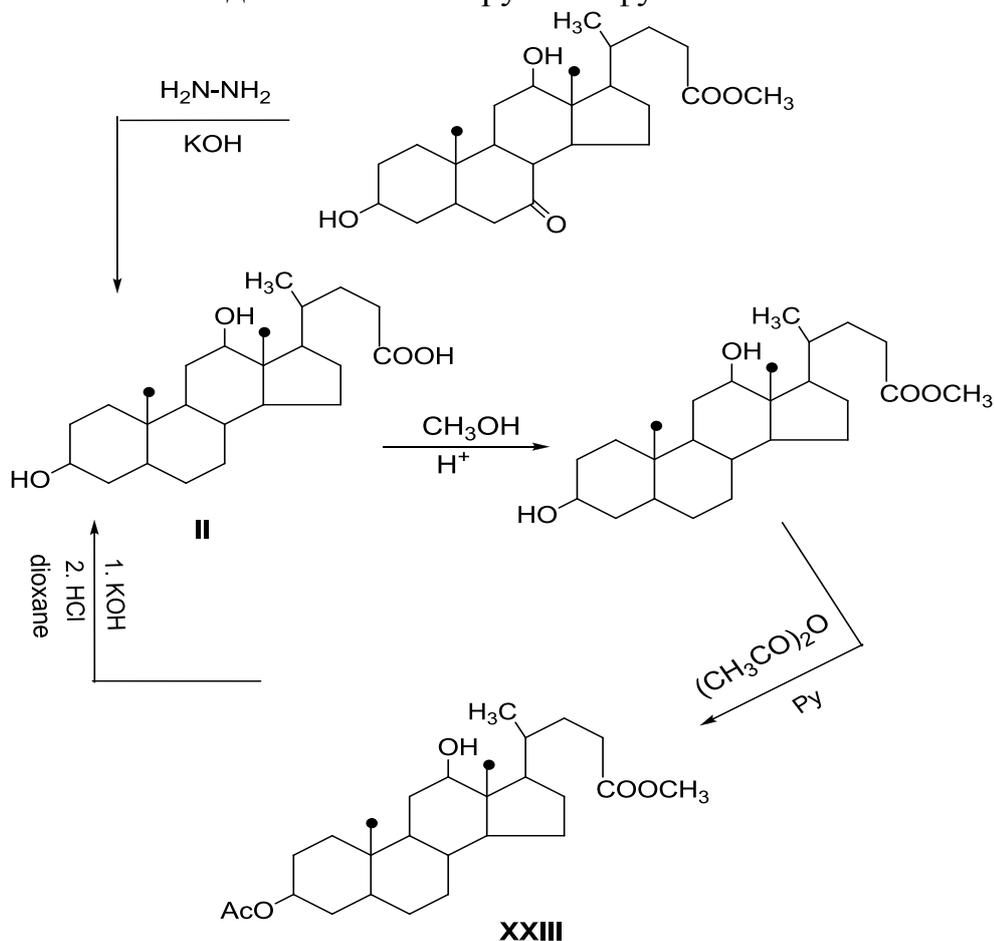
В указанных условиях было осуществлено ацилирование метилового (XXIII), этилового (XXIV), пропилового (XXV), изопропилового (XXVI) и бутилового (XXVII) эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты. Идентификация полученных сложных эфиров 3 α -ацето-12 α -гидроксихолановой кислоты проводилась сравнением их свойств.

Выход продуктов ацилирования повышается при использовании изопропилового и бутилового эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты. Во всех случаях мы имеем дело с вступлением одной ацильной группы в молекулу стероида в положении С-3.

Выходы ацилпроизводных колеблются в пределах 80-95%. Установлено, что выходы ацилпроизводных увеличиваются при использовании бутилового эфира 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты. Строение полученных соединений (XXIII-XXVII) подтверждено методом ИК-спектроскопии, а также элементным анализом. В ИК-спектрах соединений (XXIII-XXVII) наблюдаются полосы в области 1280-1150см⁻¹, свидетельствующие о присутствии сложноэфирной группы, а также в области 1340-1350см⁻¹ присутствует полоса поглощения характерная колебаниям ацильных групп.

В дальнейшем нами была предпринята попытка встречного синтеза с целью установления строения исходной 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты (II), для подтверждения чистоты выбранного исходного стероида. Для этого проводилась реакция гидролиза полученного метилового эфира 3 α -ацето-12 α -гидроксихолановой кислоты, раствором 30%-го едкого калия.

Для доказательства строения соединения (II) осуществлен их встречный синтез 3 α ,12 α -дигидрокси-7-кетометилхолата, путем восстановления последнего по Кижнеру-Вольфу.

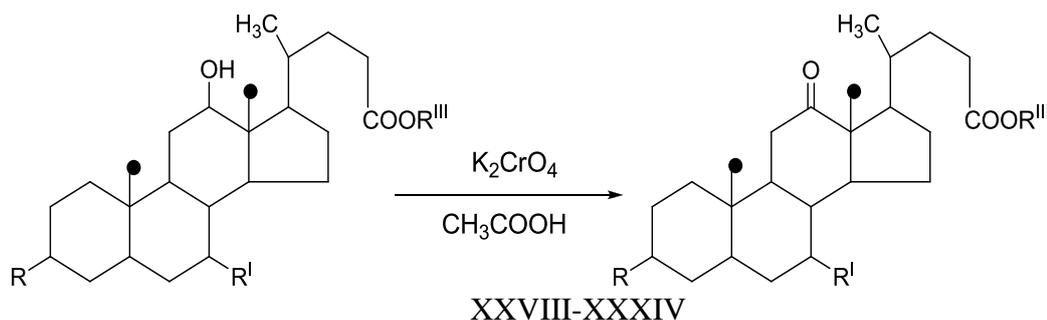


Полученная различными путями 3 α ,12 α -дигидроксихолановая кислота (II) оказалась идентична по свойствам, ИК- спектральным характеристикам, а также по отсутствию депрессии смешанной пробы плавления.

Таким образом, нами было исследовано поведение различных эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты в реакции ацилирования и показано, что проведение таких реакций вполне осуществимо, а также посредством их можно получать многочисленные производные холановых кислот, как потенциальные биологически активные соединения.

3. Окисление ацилпроизводных некоторых сложных эфиров холановых кислот

В дальнейшем наша программа целенаправленного синтеза в области химии холановых кислот, была посвящена изучению реакции окисления протекающей по гидроксильной группе с целью выявления реакционной способности гидроксильной группы в положении С-12 холановых кислот. С этой целью, нами был разработан метод и условия проведения реакции окисления.



где:

XXVIII. R=OAc, R^I=H, R^{II}=O, R^{III}= CH₃,
 XXVIX. R=OAc, R^I=H, R^{II}=O, R^{III}= C₂H₅,
 XXX. R=OAc, R^I=H, R^{II}=O, R^{III}= C₃H₇
 XXXI. R=OAc, R^I=H, R^{II}=O, R^{III}= i- C₃H₇,

XXXII. R=OAc, R^I=H, R^{II}=O, R^{III}= C₄H₉,
 XXXIII. R= R^I= OAc, R^{II}=O, R^{III}= CH₃,
 XXXIV. R= R^I= OAc, R^{II}=O, R^{III}= C₃H₇;

В плане нахождения приемлемых окислителей для проведения окисления гидроксильной группы в положении С-12 в молекулах синтезированных ацилпроизводных сложных эфиров (XXVIII-XXXIV), была выбрана смесь хромата калия и ледяной уксусной кислоты. Эти условия проведения реакции позволяют, выяснить поведение аксиального гидроксила в положении С-12 атома углерода в реакциях окисления.

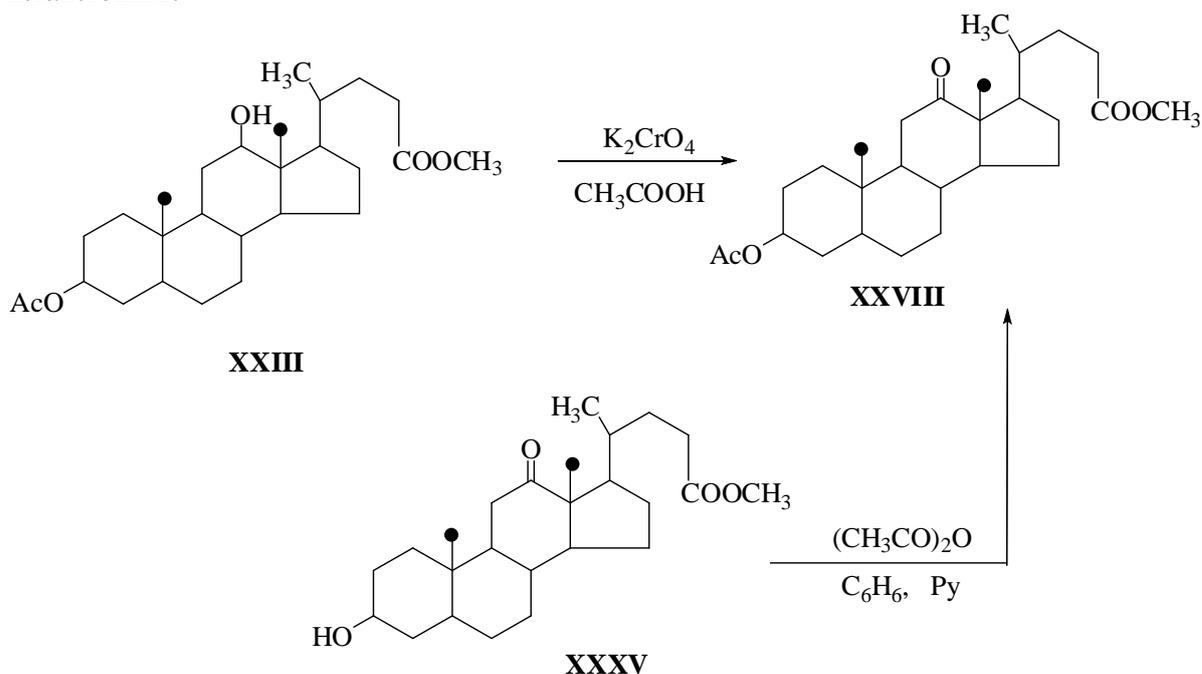
Опыты показали, что расчетное количество раствора хромата калия в уксусной кислоте при 25⁰С позволяет окислить гидроксильную группу в положении С-12 в молекулах стероидов, в течении 13-14 часов.

В ИК-спектрах полученных продуктов наблюдаются интенсивные полосы поглощения в области 1700-1710см⁻¹, свидетельствующие о наличии >C=O группы в молекулах изучаемых соединений (XXVIII-XXXIV).

Таким образом показано, что реакция окисления по гидроксильной группе в положение С-12 в молекуле исследуемых стероидов, возможна.

В дальнейшем нами была предпринята попытка провести встречный синтез с целью установления строения метилового эфира 3 α -ацето-12-кетохолановой кислоты (XXVIII). Для этого нами проводилось ацилирование известного метилового эфира 3 α -гидрокси-12-кетохолановой кислоты по 3 α -гидрокси группе.

Полученный различными путями метиловый эфир 3 α -ацето-12-кетохолановой кислоты (XXVIII) оказался идентичным по физико-химическим свойствам, а также по отсутствию депрессии смешанной пробы плавления.



4. Синтез оксиаминопропиловых эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты

В план данной части исследований входило изучение химических свойств глицидного эфира 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты в различных превращениях, протекающих с участием глицидного фрагмента в молекуле стероида.

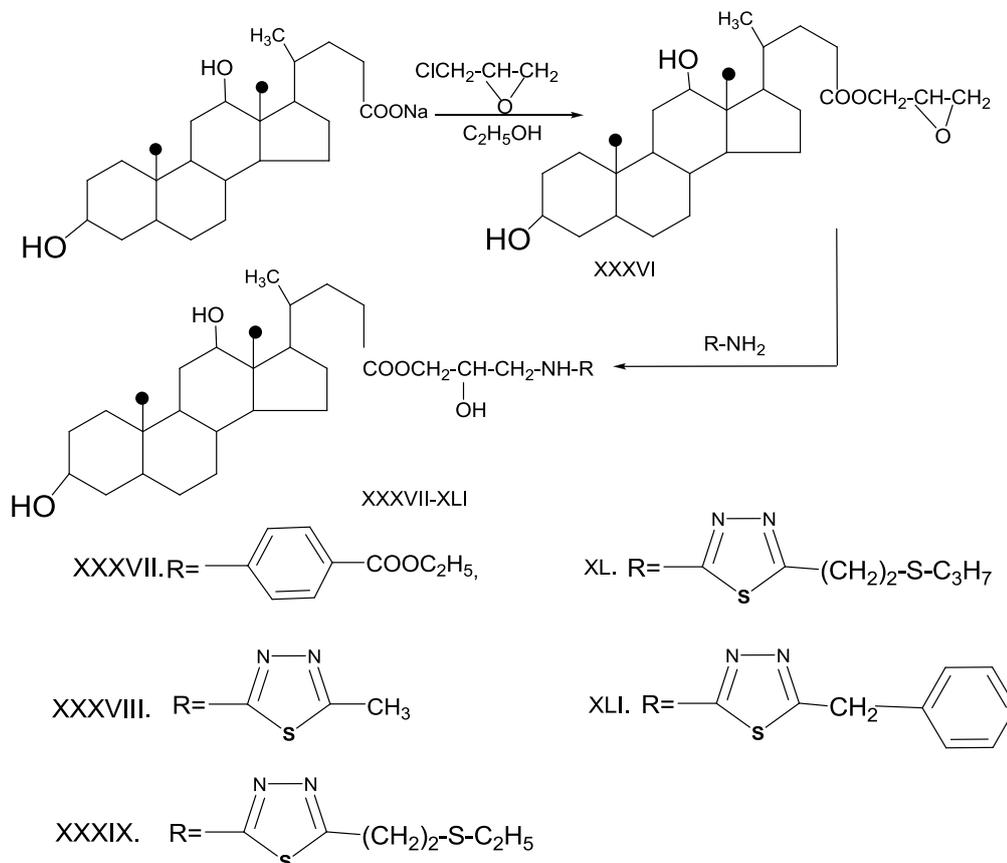
Данная реакция проводилась с целью повышения выхода целевого продукта, исходя из натриевой соли 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты и эпихлоргидрина с получением глицидного эфира 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты.

Результаты экспериментов показали, что наиболее приемлемыми условиями проведения данной реакции является кипячение при температуре 70 $^{\circ}$ C в среде смеси абсолютного этанола и метанола в соотношении 2:1.

Данные условия обеспечивают хороший выход (84%) моноглицидного эфира 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты, и высокую степень чистоты.

Строение соединения (XXXVI) было подтверждено методом ПМР-спектроскопии. ИК-спектр (XXXVI) характеризуется появлением интенсивных полос поглощения в области, отнесенной к валентным

колебаниям эпокси- группы (3010 см^{-1}). В ИК- спектре соединения (XXXVI) вместо этого найдены широкие сигналы в области $3150\text{-}3440\text{ см}^{-1}$, которые отнесены к валентным и деформационным колебаниям ОН- групп.



В спектре ПМР соединения (XXXVI) (^1H , 80 МГц, вн ст. ГМДС) снятого в дейтрированном хлороформе наблюдаются основные сигналы протонов, характеризующие строения (XXXVI). Так сигналы метильных протонов, находящихся в положениях С-25 и С-26, наблюдаются в виде синглета в области 0,60 м.д. и 0,82 м.д. соответственно. Сигналы метильных протонов в положении С-24 проявляются в области 1,21 м.д. в виде дублетов. Мультиплет в области 1,30-2,43 м.д. свидетельствует о присутствии протонов CH_2 циклической части эфиров, а мультиплет с центрами примерно при 3,60 м.д. о сигнале этиленовых протонов вне циклопентанофенантеновых фрагментов (Рис.4).

Помимо этого в спектре наблюдается сигнал в виде уширенного синглета в области 3,90 м.д., который относится к гидроксильным группам в положениях у С-3 и С-12 циклопентанофенантеновых фрагментов.

Приведенные данные ИК- и ПМР-спектров позволяют сделать вывод, подтверждающий строение указанного моноглицидного эфира 3 α ,12 α -дигидросихолоановой кислоты (XXXVI).

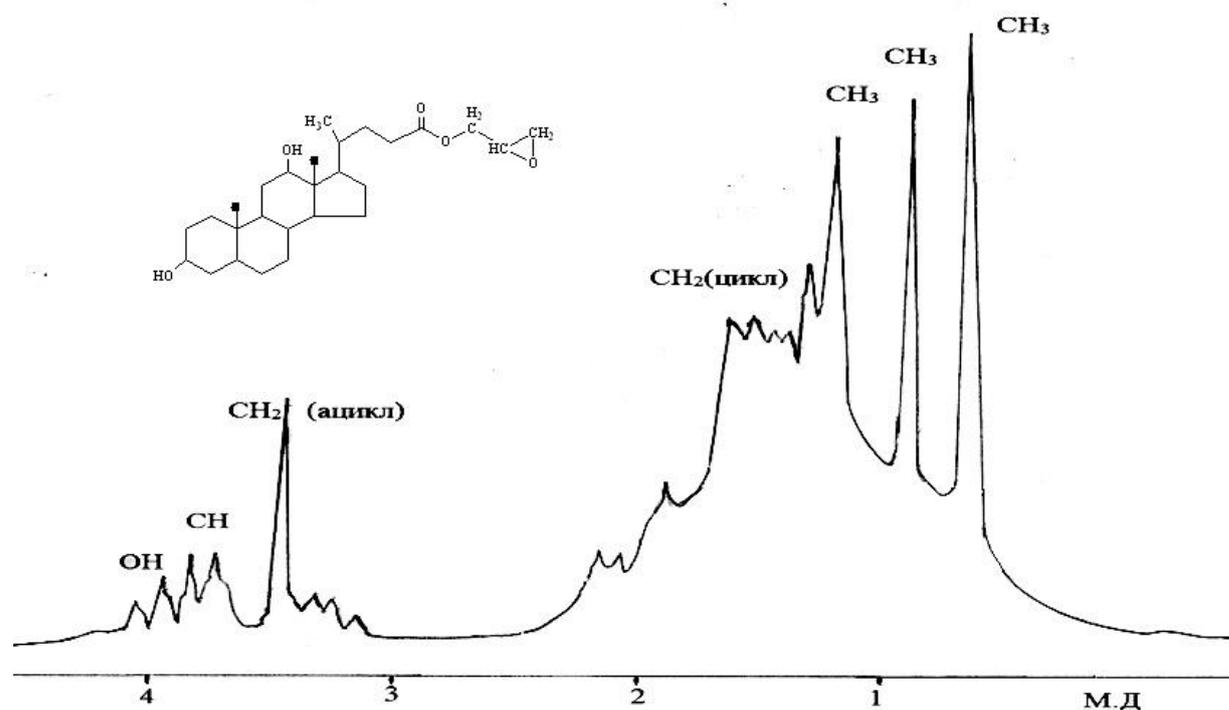


Рис.4.ПМР-спектр моноглицидного эфира 3 α ,12 α -дигидрокси-холановой кислоты (XXXVI).

Особый интерес представляет получение N-замещенных производных 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты на основе соответствующего глицидного эфира, с целью синтеза соединений, обладающих биологической активностью.

Продолжая исследования по изучению химических свойств 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты, нами были найдены оптимальные условия по разработке препаративных методов синтеза оксиаминопропиловых эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты, исходя из глицидного эфира последнего (XXXVI).

Нами был исследован характер глицидной группы в молекуле глицидного эфира 3 α ,12 α -дигидрокси-холановой кислоты. Взаимодействие последнего с различными аминами показало, что при температуре 70-80 $^{\circ}$ C за 4-5 часов в среде водного метанола наблюдается образование оксиаминопропиловых эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты (XXXVII-XLI) с количественным выходом.

Строение соединений (XXXVII-XLI) было подтверждено методами ИК-спектроскопии и элементного анализа. Индивидуальность их контролировалась методом тонкослойной хроматографии.

В ИК- спектрах полученных оксиаминопропиловых эфиров (XXXVII-XLI) появляются характерные полосы поглощения валентных колебаний гидроксильных групп при 3450-3460 см $^{-1}$, а также отсутствуют интенсивные полосы поглощения в областях, отнесенных к валентным колебаниям эпокси- групп (2900, 3000-3010 см $^{-1}$).

Таким образом, при изучении поведения эпокси- групп в молекуле 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты в реакции с различными аминами, показано, что проведение таких реакций вполне осуществимо.

5. Исследование некоторых гидразидов холановых кислот в реакциях нуклеофильного замещения.

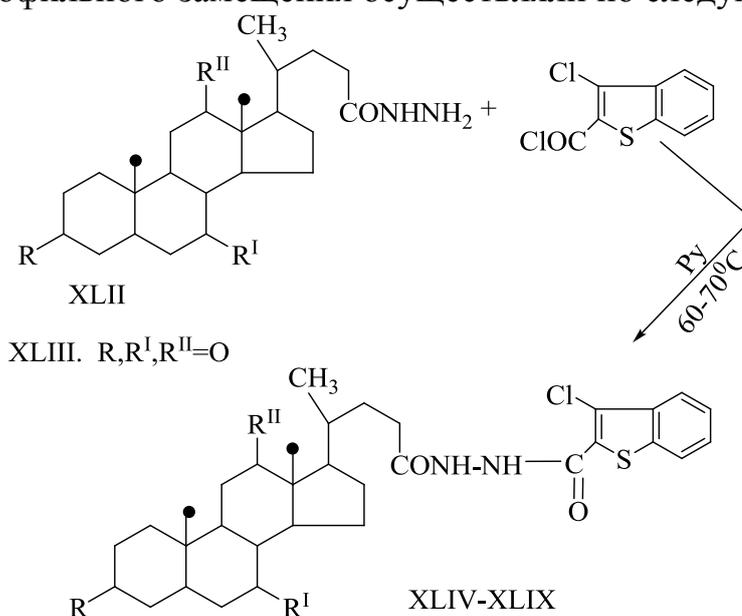
Рациональный подход к синтезу новых производных холановых кислот основывается на оценке возможного механизма их биотрансформации или на структурной аналогии с известными фармакологически активными соединениями.

Целью данной части экспериментов явилось изучение поведения гидразидов холановых кислот в реакциях нуклеофильного замещения с хлорангидридами-3-хлорбензо-(b)-тиофен-2-карбоновой- и некоторых высших жирных кислот.

В этом плане нам было интересно исследовать поведение гидразидов 3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси- и 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановых, кислот в реакциях нуклеофильного замещения с хлорангидридами 3-хлорбензо-(в)-тиофен-2-карбоновой и стеариновой кислот.

Какбыло показано, что атом водорода в исследуемых гидразидах подвижен, и возможность его замены на другие группы или остатки молекул, нами сделана попытка осуществить синтез соответствующих гидразидпроизводных холановых кислот. Кроме всего прочего, подобные N-производные холановых кислот весьма близки по своей структуре к холелитическим препаратам, например, глицериновому эфиру-3 α ,7 α -дигидроксихолановой кислоты, проявляющую определенную биологическую активность.

Для изучаемых гидразидов выявлено, что наиболее приемлемыми условиями такого взаимодействия являются: температура реакции 70-80 $^{\circ}$ C время 3-4 ч, соотношение реагирующих веществ - 1:1, среда пиридин. Реакцию нуклеофильного замещения осуществляли по следующей схеме.



Где: XLIV, XLV, XLVI R, R', R''=OH; XLVII, XLVIII, R, R', R''=O; XLIX R, R'=OH, R''=O

С использованием гидразидов 3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-, 3 α ,7 α -дигидрокси-12-кето- и 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановых кислот и хлорангидрида 3-хлорбензо-|b|-тиофен-2-карбоновой кислоты, а также хлорангидридов пальмитиновой, стеариновой кислот, нами синтезированы новые гидразидпроизводные холановых кислот.

Выходы гидразидпроизводных составляют 80-85%. Во всех случаях замещается только один атом водорода в молекулах гидразидов. Для подтверждения строения всех синтезированных соединений использованы ИК-спектроскопия, элементный анализ, для определения их индивидуальности и степени чистоты - хроматография на тонком закрепленном слое силикагеля АСК. В качестве элюента использовали систему хлороформ: этанол - 9:1, проявителем служили пары иода.

В ИК- спектрах исходных гидразидов присутствуют характерные полосы поглощения валентных колебаний ОН-групп при 3450-3460 см⁻¹, >С=О- групп 1770-1800 см⁻¹ а также NH₂- группы в области 3380-3550 см⁻¹.

В ИК-спектре хлорангидрида 3-хлорбензо|b|тиофен-2-карбоксихидразид-3 α ,7 α ,12 α -тригидроксихолановой кислоты (XLIV) присутствуют интенсивные полосы поглощения в области 3350-3320 и 1670-1690 см⁻¹ характеризующие наличие NH- и С =О группы в молекулах стероидов.

Таким образом, нами было исследовано поведение гидразидов некоторых холановых кислот в реакции нуклеофильного замещения с разными хлорангидридами и установлено, что гидроксильные группы в положениях у С-3 и С-12 не затрагиваются. Проведение таких реакций вполне осуществимо, а также посредством их можно получить многочисленные производные холановых кислот, обладающие противомикробную активность.

6. Изучение токсичности и противомикробной активности некоторых гидразидпроизводных холановых кислот

Разработка наиболее удобных методов синтеза новых производных стероидов типа холановых кислот имеющих фрагмент гетероциклических соединений приведена в данной части наших исследований.

Нами изучена противомикробная активность 3-хлорбензо|b|тиофен-2-карбоксихидразид-3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-(XLIV), и 3-хлорбензо|b|тиофен-2-карбоксихидразид-3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановых кислот (XLVIII).

Определение на токсичность соединения (XLIV) и (XLVIII) проводили на лабораторных животных. Эксперименты проведены на 40 белых мышах обоего пола весом 25-27гр и 25 беспородных белых крысах обоего пола весом 120-140гр.

В результате проведенных исследований установлено, что максимально переносимая доза соединения (XLIV) для белых мышей равна МПД₍₁₀₀₎-550 мг/кг, ЛД₅₀-650мг/кг. Смертельная доза ЛД₁₀₀-1020мг/кг. Для соединения (XLVIII) ЛД₁₀₀-450мг/кг, ЛД₅₀-600 мг/кг. Смертельная доза ЛД₁₀₀-980 мг/кг. Подкожное введение соединения (XLIV) однократно в течении 70 дней

морским свинкам в дозе 0,014г/кг живой массы не вызывает каких – либо отклонений от физиологической нормы. Также для соединения (XLVIII), в дозе 0,014г/кг живой массы оно не вызывает отклонений от физиологической нормы.

В обоих случаях при патологоанатомических вскрытиях макроскопических изменений в печени, селезенке, почках, мышцах, надпочечниках, и лимфатических узлах не зарегистрированы.

В табл. 2 приведены данные токсичности соединений (XLIV и XLVIII) и этония при подкожном введении мышам.

Таблица 2.

Токсичность соединений XLIV, XLVIII и этоний * для лабораторных животных

№ п/п Соединение	Параметры токсичности мг/кг.		
	МПД	ЛД ₅₀	ЛД ₁₀₀
XLIV	550	650	1020
XLVIII	450	600	980
Этоний*	265	510	990

Антимикробную активность соединений (XLIV) и (XLVIII) определяли in vitro методом серийных разведений по отношению к полевым культурам: стафилокока, нокардии, пастереллы, каринбактерий, выделенных от больных респираторным заболеванием животных.

Бактерицидность соединений (XLIV) и (XLVIII) изучали в сравнении с известным препаратом этонием*. опыты проводились в трех повторностях (табл.3).

Минимальная подавляющая концентрация соединения (XLIV) по отношению к стафилококку 72-107 мкг/мл; нокардии-120-200 мкг/мл; коринбактериям-90-110-мкг/мл; пастереллам 70-90 мкг/мл. Что касается соединения (XLVIII), то по отношению к стафилококку 80-120 мкг/мл; нокардии-130-225мкг/мл; коринбактериям-115-135 мкг/мл; пастереллам-90-115 мкг/мл.

Как видно из табл.3, оба соединения обладают выраженным бактерицидным действием по отношению к полевым штаммам стафилококка, нокардии, коринбактериям и пастареллам и не уступают известному препарату этонии.

Таким образом, была изучена острая токсичность, а также противомикробная активность некоторых гидразидпроизводных холановых кислот на примере 3-хлорбензо|b|тиофен-2-карбоксихидразид-3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси- (XLIV) и 3-хлорбензо|b|тиофен-2-карбоксихидразид-3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановой кислоты (XLVIII).

Таблица 3.

Бактерицидность соединений XLIV, X, XLVIII и XLIX

№ п/п	Название соединения	Вид бактерий			
		Стафилококка	Нокардии	Коринбактерии	Паста-Реллы
XLIV	3-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоксигидразид-3 α ,7 α ,12 α -тригидроксихолановой кислоты. мкг/мл	72-107	120-200	90-110	70-90
X	Этоний мкг/мл	30,2-66.5	66.5-133	66.5-133	192.5-441.7
XLVIII	3-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоксигидразид-3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановой кислоты. мкг/мл	80-120	130-225	115-135	90-115
XLIX	3-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоксигидразид-3 α ,7 α ,-дигидрокси-12 α -кетохолановой кислоты. мкг/мл	34,2-68,2	140-230	135-155	90-110

7. Исследование гепатопротективных и холелитолитических свойств пропан-1,2-диолового эфира 3 α ,7 β -дигидроксихолановой кислоты

Поиск наиболее эффективных и повышенной избирательностью, продолжительностью действия безвредных препаратов, остается одним из приоритетных направлений в развитии органической, фармацевтической химии.

Ингибирующие свойства пропан-1,2-диолового эфира-3 α ,7 β -дигидроксихолановой кислоты синтеза общих липидов, уменьшение концентрации холестерина, триглицеридов, суммарное повышение количества холановых, а также содержание фосфолипидов в состав желчи и сыворотке крови, послужили причиной для изучения его гепатопротективных и холелитолитических свойств при экспериментальном холелитазе.

Эксперименты были проведены на 20 -ти хомяках обоего пола массой тела 55-70г, и 25 белых крысах обоего пола массой 140-205г. Поставлено 25 серий опытов, проведено более 50 анализов биологических проб.

Предметом исследования явился образец пропан-1,2-диоловый эфир 3 α ,7 β -дигидроксихолановой кислоты.

Количественное содержание холестерина, холановых и высших жирных кислот в сыворотке крови определяли методом газожидкостной хроматографии. В сыворотке крови холестерина, изучали активность ферментов АсАТ, АлАТ и ЩФ.

При гиперинсулинемии в жировой ткани нарастает липолиз с высвобождением большого количества свободных жирных кислот, в печени идёт снижение скорости, окисления которых приводит к отложению триглицеридов в гепатоцитах, что способствует развитию её жировой

болезни. При взаимодействии с токсичными кислотами пропан-1,2-диолюый эфир 3 α ,7 β -дигидроксихолановой кислоты приводит к образованию особых частиц (смешанных мицелл), прекращающих вредное воздействие данных кислот на клеточные мембраны. За счет способности образования двойного слоя молекул, растворимых в жирах и в воде, сохраняется средство пропан-1,2-диолюый эфир 3 α ,7 β -дигидроксихолановой кислоты к мембранам клеток, поэтому встраивание в них мицелл происходит без разрушения клетки. Кроме того, пропан-1,2-диолюый эфир 3 α ,7 β -дигидроксихолановая кислота в процессии встраивания в клеточные мембраны препятствует их повреждению уже существующими токсичными мицеллами. При этом, происходит уменьшение очага воспаления и предотвращение гибели клеток печени.

По определению содержания холановых и высших жирных кислот в сыворотке крови методом ГЖХ и нормализации других биохимических показателей печени, мы пришли к выводу о превосходстве пропан-1,2-диолюого эфира 3 α ,7 β -дигидроксихолановой кислоты по сравнению с УДХК по гепатопротективным и холелитолитическим свойствам.

Было заметно растворение желчных камней при применении пропан-1,2-диолюого эфира 3 α ,7 β -дигидроксихолановой кислоты, чем на фоне терапии УДХК. Газохроматографическим методом доказано, что под действием пропан-1,2-диолюого эфира 3 α ,7 β -дигидроксихолановой кислоты в желчи и в сыворотке крови увеличивается количество холановых кислот особенно 3 α ,7 α -дигидроксихолановой кислоты. Препарат также стимулирует процесс увеличения ненасыщенных жирных кислот и подавления насыщенных жирных кислот, а также увеличивает содержание фосфолипидов.

8. Использование результатов газохроматографического определения содержания холановых и жирных кислот в диагностике жировой болезни печени

Анализ литературы указывает на недостаточные сведения о количественном составе холановых кислот в желчи и сыворотке крови больных на различных этапах литогенеза, а также при других патологиях печени и соотношении важнейших из них при наличии желчных камней и их содержания в желчных камнях. Исходя из этого разработка достоверных и доступных методов определения содержания холестерина, холановых и жирных кислот в биологических жидкостях у больных с различными патологиям печени, а также изменение этих компонентов, является актуальным.

Прежде всего, не определено содержание каждой по отдельности холановой кислоты в сыворотке крови у больных жировой болезни печени.

Во-вторых, не учтено образование холиеновых кислот и избыточное содержание холестерина, из которого синтезируется большое количество первичных холановых кислот в печени.

Целью наших исследований в данном направлении, является поиск дополнительного метода и подхода, которой по сравнению с другими существующими методами был бы более точным и информативным в определении содержания холановых кислот, (на примере 3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-, 3 α ,7 α -дигидрокси-, 3 α ,12 α -дигидрокси-, 3 α ,7 α ,12 α -трикето- и 3 α -гидроксихолановых кислот) и в тоже время нетрудоемким.

В качестве внутреннего стандарта использован метиловый эфир 3 α ,7 α -дигидрокси-12-кетохолановой кислоты.

Преимущество данного подхода к диагностике жировой болезни печени заключается в том, что сдвиги в содержании холановых кислот в сыворотке крови у больных жировой болезнью печени наступают раньше, чем другие показатели изменения функционального потенциала печени, в связи с чем они являются более чувствительными тестами.

Установлено, что при жировой болезни печени, в случае стеатоза содержание холановых кислот составляет: 3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-0,42 \pm 0,08мг/мл; 3 α ,7 α -дигидрокси-0,092 \pm 0,01 мг/мл; 3 α ,7 α ,12 α -трикето-0,013 \pm 0,002 мг/мл; 3 α ,12 α -дигидрокси-0,037 \pm 0,007 мг/мл и 3 α -гидроксихолановых кислот-0,016 \pm 0,003 мг/мл.

Однако в случае стеатогепатита также было отмечено заметное повышение концентрации 3 α ,7 α -дигидрокси-0,110 \pm 0,022мг/мл; 3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси- 1,17мг/мл; 3 α ,12 α -дигидрокси- 0,041 \pm 0,003мг/м 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановых кислот на 0,15 \pm 0,004мг/мл. Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных со стеатозом и стеатогепатитом значительно возрастает суммарное содержание холановых кислот. (табл 4.)

Таблица 4.

Содержание холановых кислот в сыворотке крови здоровых людей и больных со стеатозом печени и стеатогепатитом (M \pm m), мг/мл

Холановые кислоты	Практически здоровые (n=24)	БОЛЬНЫЕ	
		Стеатоз (n=63)	Стеатогепатит (n=21)
3 α -гидрокси-	0,0010 \pm 0,0002	0,0160 \pm 0,003	0,038 \pm 0,008
3 α ,12 α -дигидрокси-	0,0033 \pm 0,0003	0,037 \pm 0,007	0,041 \pm 0,003
3 α ,7 α -дигидрокси-	0,0066 \pm 0,0005	0,092 \pm 0,010	0,110 \pm 0,022
3 α , 7 α , 12 α -трикето-		0,013 \pm 0,002	0,015 \pm 0,004
3 α , 7 α , 12 α -тригидрокси-	0,0068 \pm 0,0005	0,420 \pm 0,080	1,170 \pm 0,090
Σ холановых кислот	0,017 \pm 0,003	0,570 \pm 0,120	1,370 \pm 0,200

n-количество здоровых и больных людей

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных со стеатозом и стеатогепатитом значительно возросло суммарное содержание холановых кислот.

На основе полученных результатов строили график содержания холановых кислот в зависимости от стадии неалкогольной жировой болезни печени (Рис. 5).

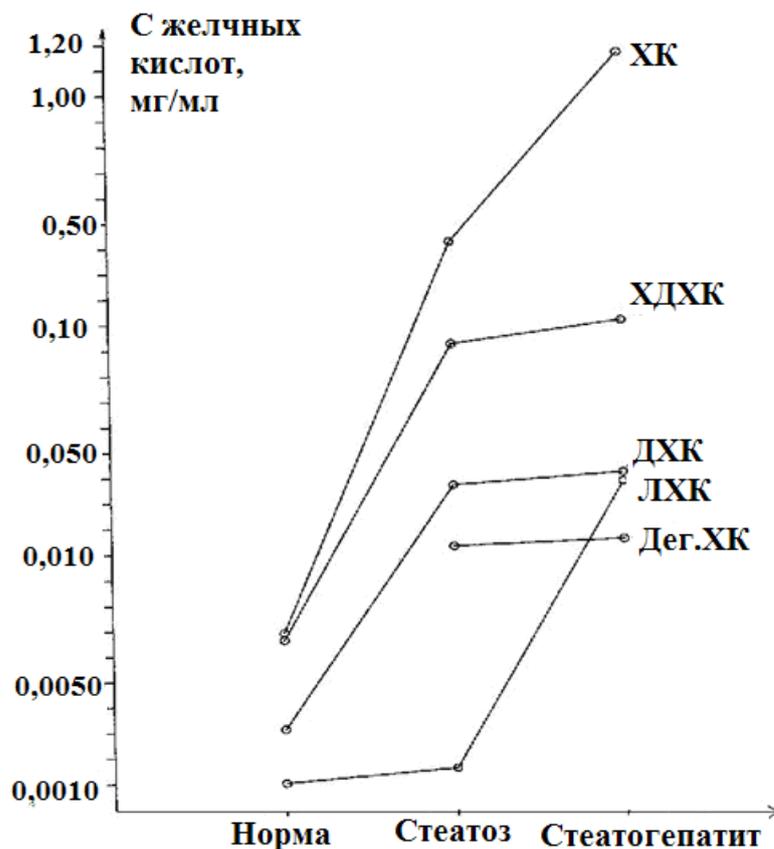


Рис. 5. Содержание холановых кислот, в зависимости от стадии неалкогольной жировой болезни

Известно, что холановые кислоты соединяются с высшими жирными кислотами образуя растворимые в воде комплексы (холиеновые кислоты), которые поступают в стенку кишки и в эпителиальных клетках кишечных ворсинок вновь распадаются на холановые и жирные кислоты.

Холановые и жирные кислоты входят в состав растворимых молекулярных комплексов в различных соотношениях, т. е. на каждую молекулу жирной кислоты приходится не менее 2 и не более 4 молекул холановых кислот.

В связи с этим, дальнейшие наши исследования направлены на газохроматографическое определение содержания высших жирных кислот в сыворотке крови.

Установлено, что у больных жировой болезни печени резко увеличивается приток свободных жирных кислот в печень и недостаточное их окисление. Это приводит к избыточному количеству в виде триглицеридов в гепатоцитах, в состав которых входят, в основном

пальмитиновая -23,65±0,78%, стеариновая -15,06±0,82%, олеиновая-33,31±1,3%, линолевая-10,07±0,13%, линоленовая-6,97±0,08 и арахидоновая 11,78±0,37% кислоты (табл.5).

Таблица 5.

Содержание высших жирных кислот в сыворотке крови здоровых лиц и больных НАЖБП и НАСГ (в % от общего содержания , М±m)

Жирные кислоты	Кодовое Обозначение	Практически здоровые (n=22)	Больные	
			Стеатоз (n=63)	Стеатогепатит (n=25)
Пальмитиновая	C _{16:0}	19,50±0,70	23,65±0,78	23,98±0,86
Стеариновая	C _{18:0}	9,50±0,55	15,06±0,82	12,59±0,73
Олеиновая	C _{18:1}	24,05±0,94	33,31±1,3	33,46±1,31
Линолевая	C _{18:2}	22,80±0,31	10,07±0,13	6,99±0,09
Линоленовая	C _{18:3}	6,62±0,09	6,97±0,08	7,96±0,11
Арахидоновая	C _{20:4}	8,80±0,27	11,78±0,37	15,06±0,50
Сумма:				
Насыщенных		29±1,41	38,71±1,75	36,57±1,78
Мононенасыщенных		24,05±1,04	33,31±1,3	33,46±1,31
Полиненасыщенных		38,22±1,69	28,82±1,22	30,01±1,32

Таким образом, в результате проведенных исследований нами разработан подход в определении содержания высших жирных кислот в сыворотке крови у больных неалкогольной жировой болезнью печени методом газожидкостной хроматографии. Эти результаты можно использовать как дополнительный тест с целью постановки точного диагноза, у больных жировой болезнью печени.

ВЫВОДЫ

1. Впервые изучены последовательные реакции получения производных холановых кислот путём этерификации, ацилирования, окисления, взаимодействия гидразидов, глицидных эфиров с рядом нуклеофильных реагентов, которые привели к синтезу новых биологически активных веществ и результатам, имеющим комплексное применение.
2. Найдены оптимальные условия синтеза сложных эфиров 3 α ,7 β -дигидрокси-, 3 α ,12 α -дигидрокси-, 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановых кислот, которые дают возможность использования их в качестве полупродуктов для синтеза антимикробных, противовоспалительных, холелитолитических, гипохолестеринемических и гепатопротективных средств.
3. Изучены реакции ацилирования различных эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты, в результате чего синтезирован ряд ацилпроизводных соответствующего строения.

Установлено, что гидроксил в положении 12 α - в молекуле стероида не затрагивается. Это позволяет расширить информацию о реакционной

способности вышеназванных сложных эфиров и их поведении в реакциях ацилирования.

4. Разработаны оптимальные условия реакции окисления ряда сложных эфиров 3-ацето-12-гидроксихолановой кислоты и синтезированы кетопроизводные соответствующего строения, являющие исходные полупродуктами для литолитических препаратов.
5. Впервые исследованы химические свойства глицидного эфира 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты и выявлены оптимальные условия взаимодействия глицидного фрагмента стероида с первичными аминами приводящие к получению оксиаминопропиловых эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты, как потенциальным биологически активным веществам.
6. Исследовано поведение некоторых гидразидов холановых кислот, в реакциях с различными хлорангидридами кислот, и показано, что посредством их можно получить многочисленные производные холановых кислот, проявляющих противомикробную активность.
7. Впервые проведены сравнительные газохроматографические исследования содержания холановых и высших карбоновых кислот в сыворотке крови у больных с жировой болезнью печени. Установлено, что эти данные дают широкую информацию о состоянии жирового обмена и состава, отложившихся триглицеридов, которые можно использовать при диагностике и эффективного лечения жировой болезни печени.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях:

1. Султонмамадова, М.П. Синтез сложных эфиров 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановой кислоты / М.П. Султонмамадова, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров // Докл. АН РТ, 2011, т. 54, №8. –с. 649-652.
2. Султонмамадова, М.П. Поведение некоторых гидразидов холановых кислот в реакциях нуклеофильного замещения / М.П. Султонмамадова, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров // Изв. АН РТ отд. физ-мат., хим., геол. и техн наук, 2011, №3 (144). –с. 86-90.
3. Кадыров, А.Х. Синтез сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты и их продуктов ацилирования / А.Х. Кадыров, З.Д. Назарова, М.П. Султонмамадова // Журнал Научных публикации аспирантов и докторантов // ISSN. 1991-3087, Курск, 2012, №7. –с. 107-110.
4. Хайдаров, К.Х. Изучение противомикробной активности некоторых гидразидпроизводных холановых кислот / К.Х. Хайдаров, А.Х. Кадыров, З.Д. Назарова, М.П. Султонмамадова // Журнал Научных публикаций аспирантов и докторантов // ISSN. 1991-3087, Курск, 2012, № 9. –с. 70-72.
5. Султонмамадова, М.П. Синтез на основе метиловых эфиров холановых кислот / М.П. Султонмамадова, А.Х.Кадыров // Мат. респ. конф.,

- «Химия: исследования, преподавание, технология», посвященной «году образования и технических знаний». Душанбе 2010. –с. 28-30
6. **Султонмамадова, М.П.** Синтез диэтиламиноокси-пропиловых эфиров холановых кислот / **М.П. Султонмамадова, А.Х. Кадыров** // Мат. респ. конф., «Химия: исследования, преподавание, технология», посвященной «году образования и технических знаний». Душанбе 2010. –с. 33-34.
 7. **Султонмамадова, М.П.** Изучение реакции гидразидов холановых кислот / **М.П. Султонмамадова, А.Х. Кадыров** // Мат. респ. конф., «Химия: исследования, преподавание технология», посвященной «году образования и технических знаний». Душанбе 2010. –с. 16-17.
 8. Кадыров, А.Х. Применение нового способа диагностики жировой болезни печени / А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов, М.Н. Худжамуродов, Н.К. Самандаров, А.А. Кодиров, М.К. Абдурахимова, **М.П. Султонмамадова** // Патент РТ № ТЈ 524. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 2011г.
 9. Кадыров, А.Х. Способ диагностики жировой болезни печени / А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов, М.Н. Худжамуродов, Н.К. Самандаров, А.А. Кодиров, М.К. Абдурахимова, **М.П. Султонмамадова** // Патент РТ № ТЈ 525. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 2011г.
 10. **Султонмамадова, М.П.** Синтез сложных эфиров 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановой кислоты / **М.П. Султонмамадова, А.Х. Кадыров** // Республиканская конференция «Перспективы синтеза в области химии и технологии гетеросоединений», посвященной 20-летию кафедры высокомолекулярных соединений и химической технологии. (Душанбе-2013); -с.72-75.
 11. **Султонмамадова, М.П.** Изучение противомикробной активности некоторых гидразидпроизводных холановых кислот / **М.П. Султонмамадова, З.Д. Назарова, А.Х. Кадыров** // Международная конференция «Химия производных глицерина; синтез свойства и аспекты их применения», посвященной Международному году химии и памяти член-корр. АН РТ, док.хим.наук., профессора Кимсанова Б.Х. (Душанбе-2011); -с. 75-78.
 12. **Султонмамадова, М.П.** Синтез и свойства 3 α ,7 α -диацетохолановой кислоты / **М.П. Султонмамадова, З.Д. Назарова, А.Х. Кадыров** // Международной конференции «Химия производных глицерина; синтез свойства и аспекты их применения», посвященной Международному году химии и памяти член-корр. АН РТ, док.хим.наук., профессора Кимсанова Б.Х. (Душанбе-2011); -с.79-82.
 13. **Султонмамадова, М.П.** Исследование реакции ацилирования сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты. / **М.П. Султонмамадова, А.Х. Кадыров** // Материалы Республиканской конференции «Комплексообразование в растворах» (Душанбе-2012), -с. 35-36.

14. Султонмамадова, М.П. Синтез сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидрокси-холановой кислоты / М.П. Султонмамадова, А.Х. Кадыров // Материалы Республиканской конференции «Комплексообразование в растворах» (Душанбе-2012), - с. 42-43.
15. Кадыров, А.Х. Пропан-1,2-диоловый эфир 3 α ,7 β -дигидроксихолановой кислоты в качестве холелитолитического и гипохолестеринемического средства / А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов, З.Дж. Назарова, М.П. Султонмамадова, Н.Ю. Самандаров, М.К. Абдурахимова, Ш.А. Кодиров // Патент РТ № ТЈ 579. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 2013г.
16. Кадыров, А.Х. 3-хлорбензо[b]тиофен-2-карбокси гидразид 3 α ,7 α -дигидрокси-12-кетохолановой кислоты обладающий антибактериальной активностью / А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов, З.Дж. Назарова, Б.Х. Махкамова, М.П. Султонмамадова, Н.Ю. Самандаров, М.К. Абдурахимова // Патент РТ №ТЈ 583. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 2013г.
17. Кадыров, А.Х. 12 α -тозилоксиэфир-3 α ,7 α -диацетокси-5 β -метилхолановой кислоты в качестве противомикробного средства / А.Х. Кадыров, З.Дж. Назарова, Н.Ю. Самандаров, М.П. Султонмамадова, Ш.А. Кодиров // Патент РТ № ТЈ 662. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 2014 г.

Разрешено к печати 21.01.2015 г.

Сдано в печать 19.02.2015 г.

Бумага офсетная. Формат 60 x 84 1/16.

Печать офсетная. Заказ №18. Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии ТТУ им. ак. М.С. Осими,
734042 г. Душанбе, пр. Раджабовых, 10