

На правах рукописи

АБДУЛЛОЗОДА САНАВБАРИ ИСУФ

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ НОВЫХ
СТРУКТУРНЫХ РАЗНОВИДНОСТЕЙ ПРОИЗВОДНЫХ
ХОЛАНОВЫХ КИСЛОТ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук**

Душанбе – 2026 г

Работа выполнена в лаборатории «Синтетические и природные гетероциклические соединения» ГНУ «Институт химии им. В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана»

Научный руководитель: доктор химических наук, главный научный сотрудник лаборатории «Синтетические и природные гетероциклические соединения» ГНУ «Институт химии имени В.И. Никитина НАН Таджикистана»
Рахмонов Рахмон Охонович

Официальные оппоненты: **Илолов Ахмадшо Мамадшоевич** – доктор химических наук, профессор кафедры медицинского и санаторного обслуживания Международного университета туризма и предпринимательства Таджикистана.

Кодиров Мурод Зокирович – кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой органической химии Таджикского национального университета

Ведущая организация: Таджикский государственный педагогический университет имени Садриддина Айни, кафедра органической и биологической химии

Защита состоится: **«28» сентября 2026 г. в 9⁰⁰** часов на заседании диссертационного совета 73.1.002.03 при Институте химии им. В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана по адресу: 734063, Республика Таджикистан г. Душанбе, ул. Айни, 299/2. E-mail: dissovet@ikai.tj

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института химии им В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана и на сайте Института химии им В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана www.chemistry.tj

Автореферат разослан «_____» _____ 2026 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор технических наук, доцент



Норова М.Т

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Стероиды — это обширный класс органических соединений, значение которых в химии, биохимии, медицине, фармацевтической промышленности и в ряде других областей науки имеет тенденцию к возрастанию за последние десятилетия.

К стероидам относятся многочисленные вещества гормональной природы, а также холестерин, холановые кислоты и другие соединения. Особый интерес представляют такие представители холановых кислот, как 3 α -гидрокси-5 β -, 3 α ,12 α -дигидрокси-5 β -, 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -, 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -, 3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-5 β -, 3 α ,7 α ,12 α -трикето-5 β -, 3-ацетокси-7 α -гидрокси-5 β -, 3 α ,7 α -дигидрокси-12 α -кето-5 β -холановые кислоты содержащие гидроксильные группы, легко окисляемые до кетогрупп, а также их ацилпроизводные. Ввиду своей полифункциональности возникает целый ряд возможностей получения новых производных холановых кислот, с потенциальными возможностями проявления холелитолитических, противовоспалительных, антимикробных, гепатопротективных препаратов свойств и поликатионных амфифилов.

Холановые кислоты являются С₂₄-стероидами с холановым скелетом, который может быть получен из прегнана присоединением к С₂₀-атому н пропилового радикала или отщеплением от холестанового скелета конечной изопропильной группы в С₁₇-боковой цепи (в действительности последнее кажется более убедительным, так как холановые кислоты являются метаболитами холестерина). Необходимо отметить, что во всех главных производных кольца А и В находятся в цис-положении (5 β -холан).

С₂₄-атом несет карбоксильную функцию. Гидроксильные группы (обычно в α -конфигурации) находятся в положениях 3, 6, 7 и 12.

В составе желчи содержится большое количество холановых кислот (порядка 1-2%), в крови же их содержание примерно на четыре порядка ниже. Определение содержания холановых кислот является важной частью клинического анализа, так как эти данные представляют значительную ценность при диагностике и эффективном лечении различных заболеваний гепатобилиарной системы.

Существует несколько подходов к составлению программы целенаправленного синтеза новых холелитолитических, желчегонных и гипополипидимических препаратов. Весьма хорошим оказался метод модификации структуры уже известных синтетических лекарственных средств на примере стероидов, которые нашли свое отражение в данной работе. Есть сведения о том, что химическая модификация гидроксильных групп 3 α ,7 α ,12 α -тригидроксихолановой кислоты позволяет получать производные с широким спектром биологической активности.

Для этого нахождение наиболее приемлемых условий получения ряда аналогов холановых кислот на примере сложных эфиров, ацилпроизводных, кетопроизводных и замещенных гидразид- и 3,6-дихлор-2-метилбензо[β]тиофен-1,1-диоксидапроизводных, одновременно модификация их строения с целью получения новых стероидов с

заданными и потенциальными биологическими свойствами, представляют актуальную задачу в программе развития органической химии.

Данное исследование на тему: «Синтез и исследование свойств новых структурных разновидностей производных холановых кислот», как часть плановых исследований с целью получения биологически активных соединений, обладающих антимикробными и антиоксидантными свойствами, в течении нескольких последних лет проводились в лаборатории химия синтетических и природных гетероциклические соединений ГНУ «Институт химии им. В.И. Никитина» Национальной академии наук Таджикистана.

Цель работы заключалась в следующем:

- исследование процессов этерификации - детальное изучение механизмов образования сложных эфиров с использованием двух ключевых субстратов: $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси- 5β -холановой кислоты и 3α -ацетокси- 7α -гидрокси- 5β -холановой кислоты, с выявлением условий и систематизацией оптимальных параметров синтеза;
- комплексное исследование химического поведения синтезированных сложных эфиров $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси- 5β -холановой кислоты в реакциях ацилирования и разработка подходов к целенаправленному функционализированию молекулы;
- поиск и оптимизация условий проведения реакций окисления для ряда алкилпроизводных $3\alpha,7\alpha$ -диацетокси- 5β -холановой кислоты при варьировании типа окислителя, концентрации реагентов; температурного режима; продолжительность процесса и синтез кетопроизводных с высокой степенью чистоты и выхода;
- разработка методов получения тиосемикарбазидных производных на основе эфиров $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -тригидрокси- 5β -холановой кислоты и поиск оптимальных условий реакции (рН среды, температуры, мольных соотношений реагентов);
- изучение нуклеофильных свойств гидразидных производных, включающее исследование поведения гидразидпроизводных и гидразидов на основе 6-хлор-2-метилбензо[β]тиофен-1,1-диоксида в реакциях нуклеофильного замещения с некоторыми холановыми кислотами;
- разработка аналитической процедуры, основанной на методе газожидкостной хроматографии с количественным определением содержания высших жирных кислот и холановых кислот в составе сыворотки крови;
- систематический поиск вероятных направлений практического применения синтезированных соединений, в частности в качестве фармакологических препаратов и функциональных материалов.

Для достижения цели и поставленных задач были осуществлены следующие научные изыскания:

1. проведён синтез и характеристика ряда сложноэфирных производных $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси- 5β -холановой кислоты и 3α -ацетокси- 7α -гидрокси- 5β -холановой кислоты;

2. анализирована реакционная активность рассматриваемых соединений при ацилировании и выявление закономерностей химического поведения молекул;
3. изучено окисление синтезированных соединений - сложных эфиров 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -холановой кислоты;
4. применена газожидкостная хроматография для количественного анализа холановых и жирных кислот в сыворотке крови; показана перспектива диагностики и терапии ЖБП.

Научная новизна работы:

- определены новые подходы к синтезу эфиров 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -холановой кислоты и 3 α -ацетокси-7 α -гидрокси-5 β -холановой кислоты с различными спиртами;
- проведено ацилирование эфиров 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -холановой кислоты, в которых гидроксильная группа С-7 неизменна, выход выше в случае изопропиловых и бутиловых эфиров.
- впервые изучено окисление ацильных производных; изопропиловые и н-бутиловые эфиры повышают выход;
- оптимизированы параметры синтеза тиосемикарбазидов; показано, что тиосемикарбазиды высших жирных кислот дают более высокий выход гидразиновых производных;

Практическая значимость выполненного исследования

заключается в многоаспектном применении ряда синтезированных эфиров, использование их в качестве эталонных образцов с целью анализа 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 возможно применить для диагностики и эффективного лечения различных заболеваний жировой болезни печени. Полученные тиосемикарбазиды 3 α ,7 α ,12 α -тригидроксим-5 β -, тиосемикарбазиды 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -холановых кислот проявляют низкую токсичность и выраженную антимикробную активность по отношению к полевым культурам стафилококка, нокардии, пастереллы, коринебактерий, выделенных из животных с респираторными заболеваниями.

Пропан-1,2-диоловый эфир 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты проявляет холелитолитическое, гепатопротективное свойства.

Достоверность результатов работы обеспечена тщательным анализом литературных сведений по теме исследования и в смежных областях знания, также использованы современные базы данных в области органической химии – Sci-Finder и Reaxys. Для экспериментальных работ использованы современные физико-химические методы анализа: ИК спектроскопия, ЯМР спектроскопия, ГЖХ и ТСХ.

Применены современные методики органического синтеза для получения сложных эфиров холановых кислот, кето- и ацетатопроизводных холановых кислот, а также их тиосемикарбазидных и гидразидных соединений. Химическая структура и чистота полученных веществ подтверждались с использованием газожидкостной хроматографии.

Фармакологические свойства и токсикологическая безопасность исследованных соединений оценивались в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, включая тестирование антимикробной активности против почвенных штаммов микроорганизмов.

Степень разработанности. Для настоящей темы подтверждены степень новизны и практическая значимость результатов исследования, которые обсуждаются в работе. Настоящая тема полностью соответствует содержанию диссертационной работы. Структура, содержание, а также оформление списка цитируемой литературы, материала соответствует ГОСТ-у Р 7.0.11-2011 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления. М.: Стандартинформ» – 2012».

Личный вклад автора. Диссертант принимал непосредственное участие во всех этапах работы, включая планирование целей и задач исследования, выполнение экспериментов, в том числе и биологических испытаний, анализа и интерпретации полученных данных, написание и оформление публикаций по результатам исследования.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы докладывались и обсуждались на: Респ. науч-практ. конф. XVII Нумановские чтения «Развитие современной химии и её теоретические и практические аспекты» (Душанбе, Институт химии НАНТ, 2021); Межд. науч-практ. конф. «Развитие математических, точных и естественных наук в современном времени: проблемы и перспективы» посвящённой «Двадцатилетию изучения и развитие естественных, точных и математических наук в сфере науки и образования» (2020-2040 годы) (Дангара, Дангаринский государственный университет, 2022); Межд. науч. конф. «Вопросы физической и координационной химии», посвящённой «Двадцатилетию изучения и развитие естественных, точных и математических наук в сфере науки и образования» (2020-2040 годы) (Душанбе, ТНУ, 2023); Межд. науч-практ. конф. XVIII Нумановские чтения «Развитие современной химии и её теоретические и практические аспекты» (Душанбе, Институт химии НАНТ, 2023); Межд. науч-практ. конф. «Развитие математических, точных и естественных наук в современном времени: проблемы и перспективы» посвящённая «Двадцатилетию изучения и развитие естественных, точных и математических наук в сфере науки и образования» (2020-2040 годы) (Дангара, Дангаринский государственный университет, 2024); Межд. науч-практ. конф. «Технологии и инновации в реализации Стратегии развития науки и техники» (вклад развития математических, точных и естественных наук в прогресс промышленности и сферы услуг), посвящённая «Реализации Стратегии развития точных и математических наук на 2020-2040 годы и Государственной целевой программе развития математических, точных и естественных наук на 2021-2025 годы» и дню Таджикской науки (Худжанд, 2025).

Публикации. Основные результаты диссертации отражены в 20 научных работах, включая 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, 15 публикаций в материалах международных и

республиканских конференций (в виде статей и тезисов), а также 1 патент на изобретение Республики Таджикистан.

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения (выводов) и списка использованной литературы, включающего 168 наименований. Полный объем работы составляет 161 страницу компьютерного текста. Текст иллюстрирован 19 рисунками, 24 схемами синтеза и 12 таблицами.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулированы ее цель и задачи, определены научная новизна и практическая ценность, а также представлена общая структура работы.

В первой главе приведен аналитический обзор научной литературы, посвященный основным подходам к синтезу, исследованию свойств и биологической активности производных холановых кислот.

Во второй главе обсуждаются экспериментальные данные по разработке ключевых направлений синтеза и изучению свойств производных холановых кислот в реакциях различного типа. Подробно рассмотрены превращения сложных эфиров $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси- 5β - и 3α -ацетокси- 7α -гидрокси- 5β -холановых кислот в условиях ацилирования. Описан синтез ряда производных тиосемикарбазидов, а также продукты окисления их ацильных аналогов. Изучены реакции нуклеофильного замещения для некоторых 6-хлор-2-метилбензо(β)тиофен-1,1-диоксидгидразидов холановой кислоты, и приведены данные анализа их пространственного строения.

В третьей главе представлены результаты исследования областей практического применения синтезированных соединений. Изучены токсичность и противомикробная активность ряда тиосемикарбазидов холановых кислот, проведена оценка гепатопротекторного и холелитолитического потенциала пропан-1,2-дионового эфира $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси- 5β -холановой кислоты. Также приведены данные газохроматографического анализа холановых и жирных кислот в диагностике жировой болезни печени.

В четвертой главе (экспериментальной части) приведены методики синтеза новых соединений и их полные физико-химические характеристики.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Для достижения поставленной задачи реализован развернутый комплекс процедур, включающих синтез и выделение первичных стероидных структур, относящихся к семейству холановых кислот.

В рамках проведенного экспериментального цикла удалось выделить ряд ключевых представителей данного класса:

- 3α -гидрокси- 5β -холановая кислота;
- $3\alpha,12\alpha$ -дигидрокси- 5β -холановая кислота;
- $3\alpha,12\alpha$ -дигидрокси- 5β -холановая кислота;
- $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси- 5β -холановая кислота;
- $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси- 5β -холановая кислота;
- $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -тригидрокси- 5β -холановая кислота;

- 3 α ,7 α ,12 α -трикето-5 β -холановая кислота;
- 3-ацетокси-7 α -гидрокси-5 β -холановая кислота;
- 3 α ,7 α -дигидрокси-12 α -кето-5 β -холановая кислота;

Выделенные вещества были использованы в качестве исходных субстратов для проведения широкого спектра реакций, включая: процессы ацилирования; реакции окисления; стадии восстановления; синтез сложных эфирных производных.

Развёрнутая характеристика полученных эталонных образцов холановых кислот и их метиловых производных была систематизирована и представлена в структурированных табличных данных (табл. 1).

1. Синтез сложных эфиров 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β - и 3 α -ацетокси-7 α -гидрокси-5 β -холановых кислот

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.

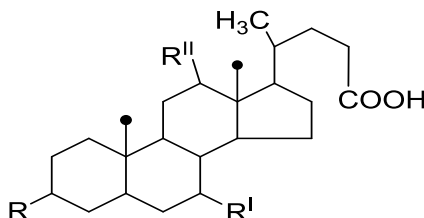


Таблица 1

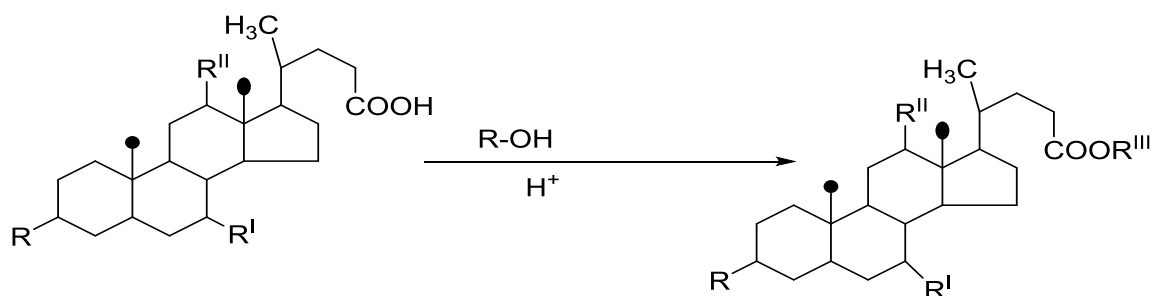
Характеристика холановых кислот и их метиловых эфиров

№ п/п	Холановые кислоты	R	R ^I	R ^{II}	R ^{III}	Т.пл. °С	C, % Найдено Вычисле	H, % Найдено Вычисле	Брутто- Формула
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 β -дигидрокси- 5 β -	ОН	ОН	Н	Н	203-204	$\frac{73.31}{73.36}$	$\frac{10.12}{10.18}$	C ₂₄ H ₄₀ O ₄
V	3 α ,7 α ,12 α - тригидрокси-5 β -	ОН	ОН	ОН	Н	198-199	$\frac{70.57}{70.58}$	$\frac{9.86}{9.80}$	C ₂₄ H ₄₀ O ₅
VI	3 α ,7 α ,12 α -трикето- 5 β -	О	О	О	Н	237-238	$\frac{71.06}{71.09}$	$\frac{9.97}{9.95}$	C ₂₄ H ₃₄ O ₅
VII	3 α ,7 α -дигидрокси- 12 α -кето-5 β -	ОН	ОН	О	Н	210-211	$\frac{73.06}{73.09}$	$\frac{9.98}{9.96}$	C ₂₄ H ₃₉ O ₅
VIII	Метиловый эфир 3 α -гидрокси-5 β -	ОН	Н	Н	CH ₃	129-130	$\frac{76.92}{76.78}$	$\frac{10.68}{10.83}$	C ₂₅ H ₄₂ O ₃

Продолжение таблицы									
IX	Метилловый эфир 3 α ,12 α -дигидрокси-5 β -	ОН	Н	ОН	CH ₃	75-76	$\frac{73.78}{73.95}$	$\frac{10.25}{10.34}$	C ₂₅ H ₄₂ O ₄
X	Метилловый эфир 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -	ОН	ОН	Н	CH ₃	42-43	$\frac{73.86}{73.95}$	$\frac{10.49}{10.34}$	C ₂₅ H ₄₂ O ₄
XI	Метилловый эфир 3 α ,7 α -дигидрокси-12 α -кето-5 β -	ОН	ОН	О	CH ₃	76-77	$\frac{73.86}{73.95}$	$\frac{10.49}{10.34}$	C ₂₅ H ₄₂ O ₄
XII	Метилловый эфир 3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-5 β -	ОН	ОН	ОН	CH ₃	156-157	$\frac{73.81}{73.89}$	$\frac{10.39}{10.34}$	C ₂₅ H ₄₂ O ₅
XIII	Метилловый эфир 3 α ,7 α ,12 α -трикето-5 β -	О	О	О	CH ₃	241-242	$\frac{72.19}{72.29}$	$\frac{8.55}{8.65}$	C ₂₅ H ₃₆ O ₅

В качестве объекта исследования использованы следующие исходные вещества: 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -, 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β - и 3 α -ацетокси-7 α -, -гидрокси-5 β -холановые кислоты; метилловый, этиловый, пропиловый, изопропиловый и бутиловый спирты, α -монохлорглицерин и TosCl, которые очищали и обезвоживали по известной в литературе методике.

Следующим этапом являлся синтез сложных эфиров 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β - и 3 α -ацетокси-7 α -гидрокси-5 β -холановых кислот, (XIII-XXIII) 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 по схеме:



- Где: R, R^I, R^{II}, R^{III} - соответственно
 XIII. R=R^I=OH, R^{II}=H, R^{III}=CH₃.
 XIV. R=R^I=OH, R^{II}=H, R^{III}=C₂H₅,
 XV. R=R^I=OH, R^{II}=H, R^{III}=C₃H₇,
 XVI. R=R^I=OH, R^{II}=H, R^{III}=i-C₃H₇
 XVII. R=R^I=OH, R^{II}=H, R^{III}=C₄H₉;
 XVIII. R=OH, R^I=O, R^{II}=H, R^{III}=CH₃
 XIX. R=O, R^I=OH, R^{II}=H, R^{III}=C₂H₅

- XX. R=O, R^I=OH, R^{II}=H, R^{III}=C₃H₇;
 XXI. R=O, R^I=OH, R^{II}=H, R^{III}=i-C₃H₇;
 XXII. R=O, R^I=OH, R^{II}=H, R^{III}=C₄H₉;
 XXIII. R=O, R^I=OH, R^{III}=CH₂-CH(OH)-CH₂OH;

Схема 1 – Синтез сложных эфиров (XIII-XXIII)

Выходы сложных эфиров 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β - и 3 α -ацетокси-7 α -гидрокси-5 β -холановых 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-диолового эфира 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты путем взаимодействия натриевой соли 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой 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 1280-1155 см^{-1} , характеризующих наличие эфирных групп в исследуемых молекулах.

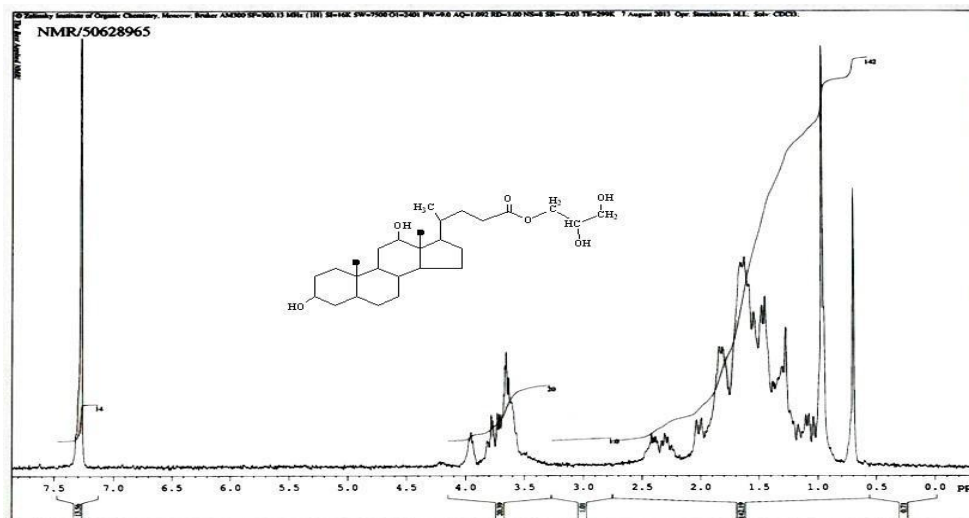


Рисунок 1 – Спектр ПМР соединения XXIII (пропан-1,2-диолового эфира 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты)

Строение соединений (XIII-XXIII) было подтверждено методами ПМР-и ИК-спектроскопии. На рис. 1 в качестве примера приведен ПМР-спектр пропан-1,2-диолового эфира 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты. Как видно из данных ПМР-спектра соединения (XXIII) присутствуют полосы поглощения в области 0,68-0,70 м.д. и 0,95-1,00 м.д. в виде синглета эквивалентной к 3H и 6H 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 C-20 и 23 проявляются в области 2,15-2,50 м.д. виде мультиплета. Для соединения (XXIII) протоны OH-групп проявляются в областях 3,7 и 4,0 м.д., метиленовые протоны C-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.

В литературе известен пропиловый эфир 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -холановой кислоты, который был получен пропилированием 3 α -ацетокси-7 α -гидрокси-5 β -холановой кислоты, строение которого, установлено достаточно убедительно:

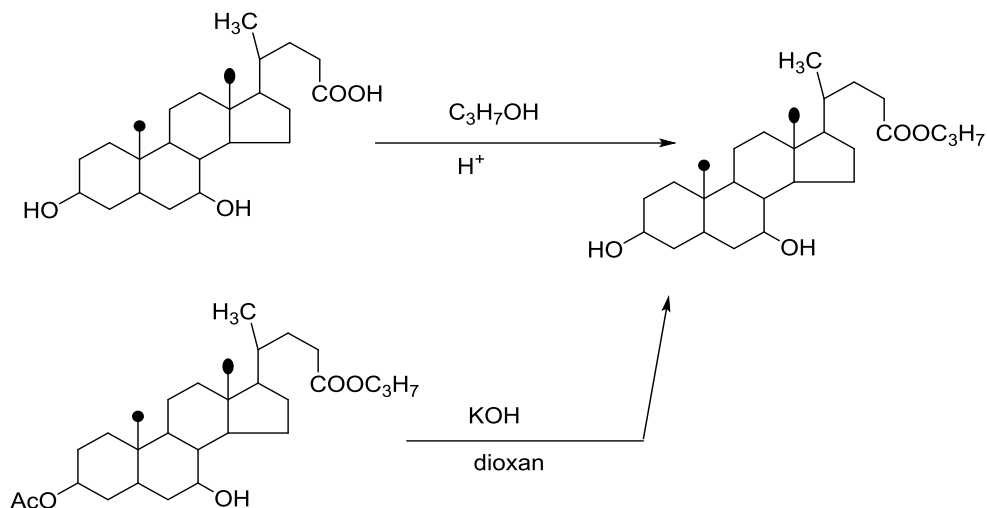


Схема 2 - Процесс окисления пропилового эфира 3α,7α-дигидроксид-5β-холановой кислоты

Последний получен нами встречным синтезом, для чего была осуществлена реакция окисления пропилового эфира 3α,7α-дигидроксид-5β-холановой кислоты, до пропилового эфира 3α-ацетокси-7α-гидроксид-5β-холановой кислоты (XV).

Полосы поглощения сильной интенсивности ИК-спектров в области 1250 см⁻¹ показывают, характерные эфирным группам, которые присутствуют во всех соединениях сложных эфиров (XIII-XXIII). Широкие полосы поглощения в области 3160-3440 см⁻¹, характеризуют наличие ОН-групп для соединений (XIII-XVII). В ИК-спектрах соединений (XIII-XXII) найдены характерные полосы поглощения в области 1695-1715 см⁻¹, свидетельствующие о наличии >C=O группы у углерода в положениях С-3.

Таким образом, нами было исследовано поведение 3α,7α-дигидроксид-5β- и 3α-ацетокси-7α-гидроксид-5β-холановых кислот в реакциях этерификации и показано, что проведение таких реакций вполне реально, и в дальнейшем можно получить многочисленные производные этих стероидов.

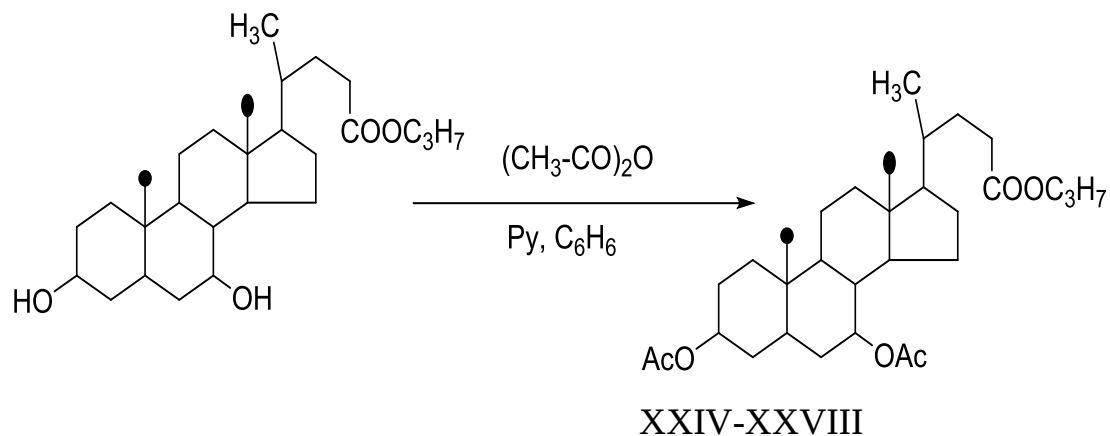
2. Превращения сложных эфиров 3α,7α-дигидроксид-5β-холановой кислоты в условиях ацилирования

С целью получения исходных веществ, для синтеза литолитических, гепатопротективных, антимикробных препаратов нами осуществлены некоторые реакции на основе новых эфиров 3α,7α-дигидроксид-5β-холановой кислоты (XIII-XVII) по гидроксильной группе в положениях у С-3 и С-7.

Изучение реакции ацилирования в сложных эфирах 3α,7α-дигидроксид-5β-холановой кислоты проводилась нами с позиции расширения арсенала производных холановых кислот, а также путем защиты гидроксильной группы в положении С-3 и С-7 проведение различных модификационных синтезов по гидроксилу в молекулы холановой кислоты.

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 ,7 α -дигидрокси-5 β -холановой кислоты было изучено их взаимодействие в эквимольном соотношении с уксусным ангидридом, а также при комнатной температуре в интервале температур 24-25 $^{\circ}$ C:



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

Схема 3 - Получение 3 α ,7 α -диацетоксипроизводных алкиловых эфиров 5 β -холановой кислоты

В указанных условиях было осуществлено ацилирование метилового (XXIV), этилового (XXV), пропилового (XXVI), изопропилового (XXVII) и бутилового (XXVIII) эфиров 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -холановой кислоты. Идентификация полученных сложных эфиров 3 α ,7 α -диацетокси-5 β -холановой кислоты проводилась сравнением их свойств.

Выход продуктов ацилирования повышается при использовании изопропилового и бутилового эфиров 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -холановой кислоты. Во всех случаях мы имеем дело с вступлением одной ацильной группы в молекуле стероида в положении C-3 и C-7.

Выходы ацилпроизводных колеблются в пределах 82-92%. Установлено, что выходы ацилпроизводных увеличиваются при использовании бутилового эфира 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -холановой кислоты. Строение полученных соединений (XXIV- XXVIII) подтверждено методом ИК-спектроскопии, а также элементным анализом. В ИК-спектрах соединений (XXIV- XXVIII) наблюдаются полосы в области 1285-1155см⁻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 провести встречный синтез с целью установления строения исходной 3 α ,7 α - дигидрокси-5 β -холановой кислоты (II), чтобы убедиться в чистоте выбранного исходного стероида. Для решения этой задачи нами была изучена реакция гидролиза полученного метилового эфира 3 α ,7 α -диацетокси-5 β -холановой кислоты раствором 30%-ного едкого калия.

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

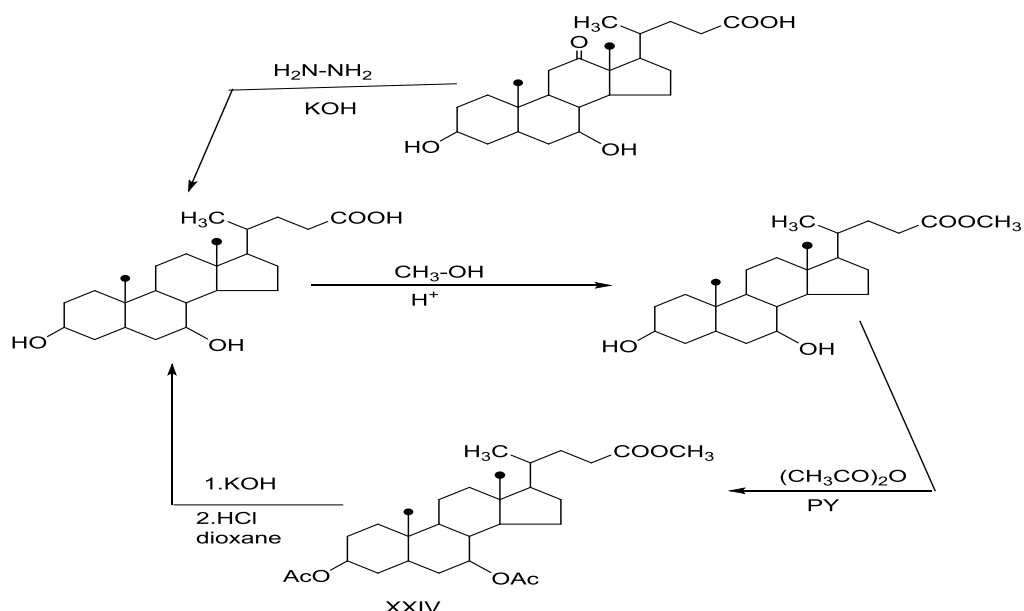
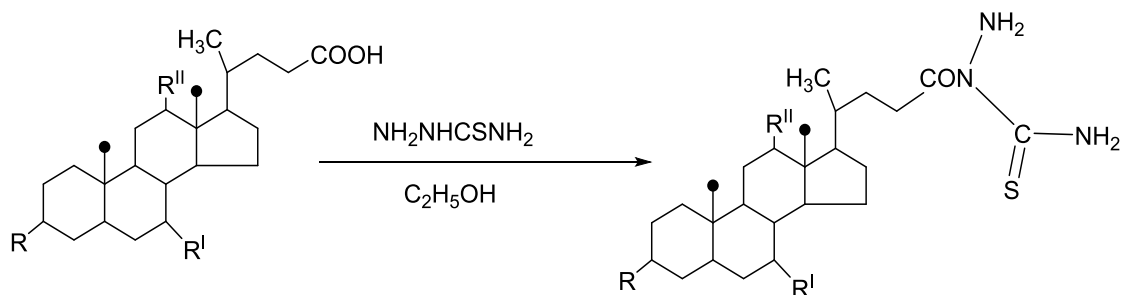


Схема 4 – Синтез соединения (XXIV) - метилового эфира 3α,7α-диацетокси-5β-холановой кислоты

Таким образом, нами было исследовано поведение различных эфиров 3α,7α-дигидрокси-5β-холановой 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. Синтез некоторых производных тиосемикарбазидов холановых кислот

В план данной части исследований входило изучение химических свойств тиосемикарбазидов холановой кислоты в различных превращениях, протекающих с участием тиосемикарбазид фрагмента в молекуле холановых кислот.



Где: R, R^I и R^{II} соответственно:

XXIX. R=R^I=OH, R^{II}=H.

XXX. R=R^I=R^{II}=OH.

XXXI. R=R^I=OH, R^{II}=O.

XXXII. R=OH, R^I=H, R^{II}OH

XXXIII. R=R^I=O, R^{II}=H

XXXIV. R=R^I=OH, R^{II}=H

Схема 5 - Синтез соединений (XXIX-XXXIV) - тиосемикарбазид-холановых кислот

Результаты экспериментов показали, что наиболее приемлемыми условиями проведения данной реакции является кипячение при температуре 85°C в среде смеси абсолютного этанола и метанола в соотношении 2:1, что

обеспечивает хороший выход (84%) тиосемикарбазидов ряда холановой кислоты, и дают продукты с высокой степенью чистоты.

Строение соединения (XXIX) было подтверждено методом ПМР спектроскопии. ИК– спектры полученных соединений (XXIX) характеризуются появлением интенсивных полос поглощения в области, отнесенной к валентным колебаниям NH_2 -; NH -группы 3200 см^{-1} , 3130 см^{-1} , $\text{SC-}2560\text{ см}^{-1}$. В ИК - спектрах соединения (XXIX) вместо этого найдены широкие сигналы в области $3150\text{--}3440\text{ см}^{-1}$, которые отнесены к валентным и деформационным колебаниям OH -групп.

В спектрах ПМР соединения (XXIX) (^1H , 80 МГц, ГМДС) (Рис. 2), снятого в дейтрированном хлороформе, наблюдаются основные сигналы протонов, характеризующие строения (XXIX). Так, сигналы метильных протонов, находящихся в положениях C-25 и C-26, наблюдаются в виде синглета в области 0,60 и 0,82 м.д. соответственно. Сигналы метильных протонов в положении C-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 циклопентанофенантrenoвых 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 C-3 и C-12 циклопентанофенантrenoвых фрагментов.

Приведенные данные ИК - и ПМР-спектров позволяют сделать вывод, подтверждающий строение указанного тиосемикарбазида холановых кислот (XXIX).

Особый интерес представляет получение N-замещенных производных холановых кислот на основе соответствующего тиосемикарбазида холановых кислоты, где можно было ожидать проявления биологической активности.

Продолжая исследования по изучению, химических свойств тиосемикарбазида холановых кислоты нами было найдены оптимальные условия по разработке препаративных методов синтеза тиосемикарбазида холановых кислот, исходя из (XXIX).

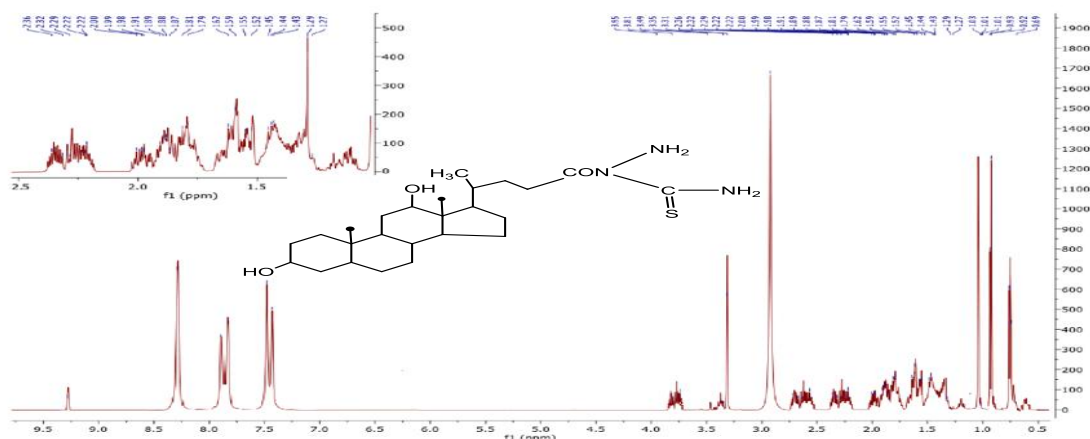


Рисунок 2- ПМР-спектр тиосемикарбазида- 3 α ,12 α -тригидрокси-5 β -холановой кислоты (XXIX)

Взаимодействие последнего с различными аминами показало, что при температуре 70-80⁰С за 4-5 часов в среде абсолютного этилового спирта наблюдается образование тиосемикарбазида холановых кислоты (XXIX-XXXIV), с почти количественным выходом.

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

Данные ИК - спектров и аналитической тонкослойной хроматографии, а также элементного анализа тиосемикарбазида холановых кислоты, показывают, что при проведении реакции их получения каких-либо побочных реакций не происходит.

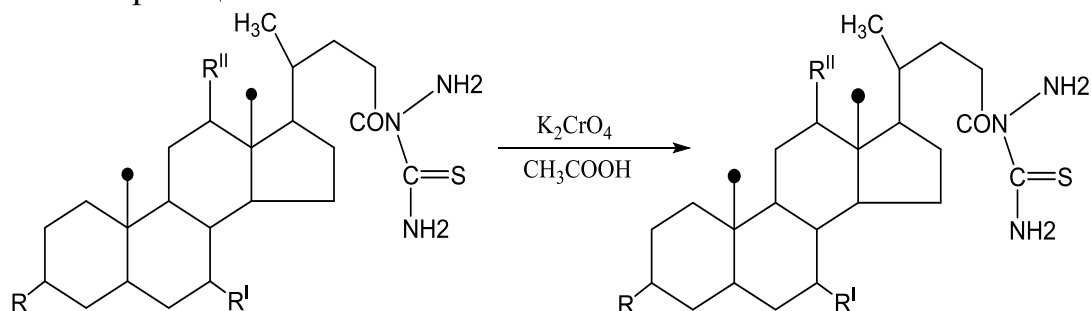
В ИК - спектрах, полученных тиосемикарбазидов холановых кислоты (XXIX-XXXIV) появляются характерные полосы поглощения валентных колебаний гидроксильных групп при 3455-3465 см⁻¹, а также отсутствуют интенсивные полосы поглощения в областях, относящихся к валентным колебаниям амины - групп (3376-3415 см⁻¹).

Таким образом, при изучении поведения тиосемикарбазидной группы в молекуле 3 α ,7 α -дигидроксихолановой кислоты в реакции с различными аминами, показано, что проведение таких реакций вполне осуществимо.

4. Исследование процесса окисления ацильных производных тиосемикарбазидов холановой кислоты

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-3, С-7 и С-12 холановых кислот. Для этого мы предложили метод и условия проведения реакции окисления.

В поиске окислителя для проведения окисления гидроксильной группы в положении у С-3,7 и 12 в молекулах синтезированных ацилпроизводных тиосемикарбазидов (XXXV-XXXVIII) мы остановились на смеси хромата калия и ледяной уксусной кислоты. Эти условия проведения реакции позволяют выяснить поведение аксиального гидроксила в положении у С-3, С-7 и С-12 в реакциях окисления:



XXXV. R=OAc, R^I=H, R^{II}=O. XXXVI. R=OH, R^I=H, R^{II}=O. XXXVII. R=OAc, R^I=H, R^{II}=OH. XXXVIII. R=OAc, R^I=H, R^{II}=O.

Схема 6 - Получение тиосемикарбазидпроизводных холановых кислот

Опыты показали, что расчетное количество раствора хромата калия в уксусной кислоте при 25⁰С окисляет гидроксильную группу в положении у С-3,7 и 12 в молекулах холановых кислоты в течении 13-14 и 23-24 часов.

В ИК - спектрах полученных продуктов наблюдаются интенсивные полосы поглощения в области 1700-1710 см⁻¹, свидетельствующие о наличии -C=O группы в молекуле изучаемых соединений (XXXV-XXXVIII) (рис. 3).

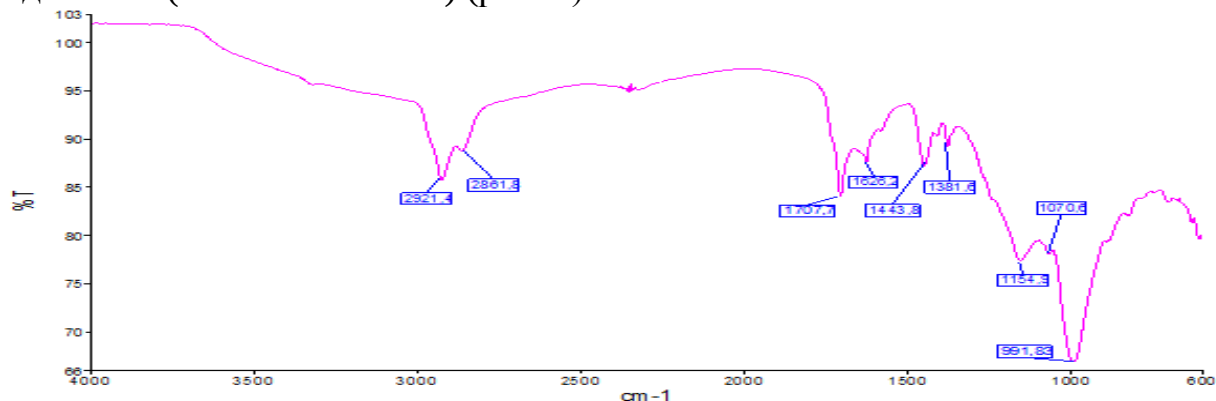


Рисунок 3 - ИК-спектр тиосемикарбазидного производного (XXXV), синтезированного на основе 3 α -ацетокси-12-кето-дигидрокси-5 β -холановой кислоты

В дальнейшем нами была предпринята попытка провести встречный синтез с целью установления строения тиосемикарбазидов 3 α -ацето-12-кето-5 β -холановой кислоты (XXXV). Для решения этой задачи мы провели ацилирование известного метилового эфира 3 α -гидрокси-12-кето-5 β -холановой кислоты по 3 α -гидрокси-5 β - группе.

Полученные различными путями метиловые эфиры 3 α -ацето-12-кето-5 β -холановой кислоты - (XXXV) оказались одинаковыми по физико-химическим свойствам, а также по отсутствию депрессии смешанной пробы плавления.

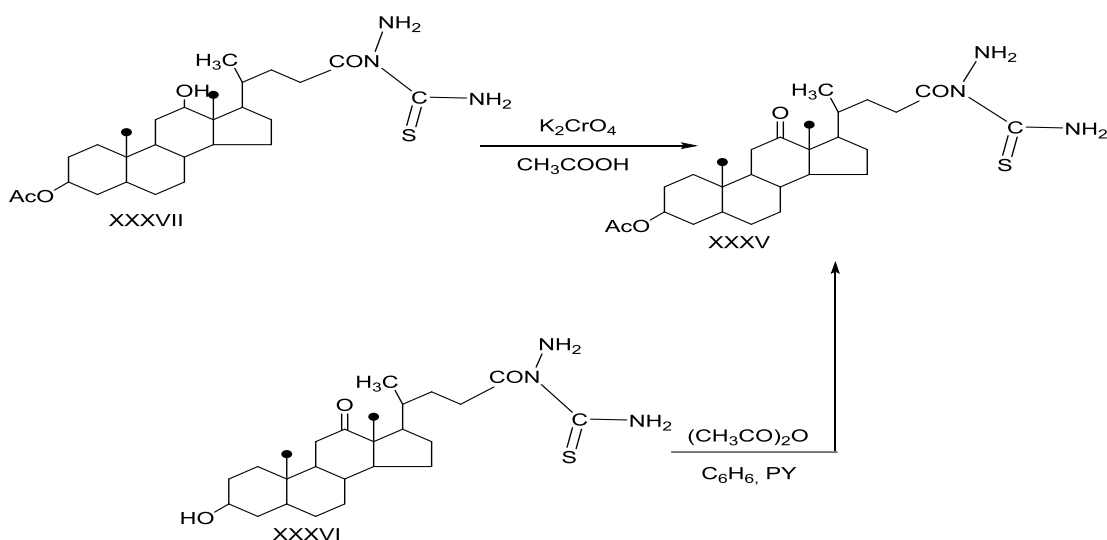


Схема 7 - Окисление ацилпроизводных некоторых тиосемикарбазидов холановых кислот

5. Исследование реакций нуклеофильного замещения для некоторых соединений 6-хлор-2-метилбензо(β)тиофен-1,1-диоксидгидразидов холановой кислоты

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 исследований явилось изучение поведения гидразидов холановых кислот в реакциях нуклеофильного замещения с 3,6-дихлор-2-метилбензо (β) тиофен-1,1-диооксида и некоторых высших жирных кислот.

В этом плане представлялось интересным исследовать поведение гидразидов холановой кислоты в реакциях нуклеофильного замещения с 3,6-дихлор-2-метилбензо (β) тиофен-1,1-диооксида.

Как было показано, атом водорода в исследуемых гидразидах подвижен и его можно заменить 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-3α,7α-дигидроксо-5β-холановой кислоты и могли бы проявлять определенную биологическую активность. Для изучаемых гидразидов выявлено, что наиболее приемлемыми условиями такого взаимодействия являются: температура реакции 75-85°C время 4-4,5 ч, соотношение реагирующих веществ - 1:1, среда пиридина.

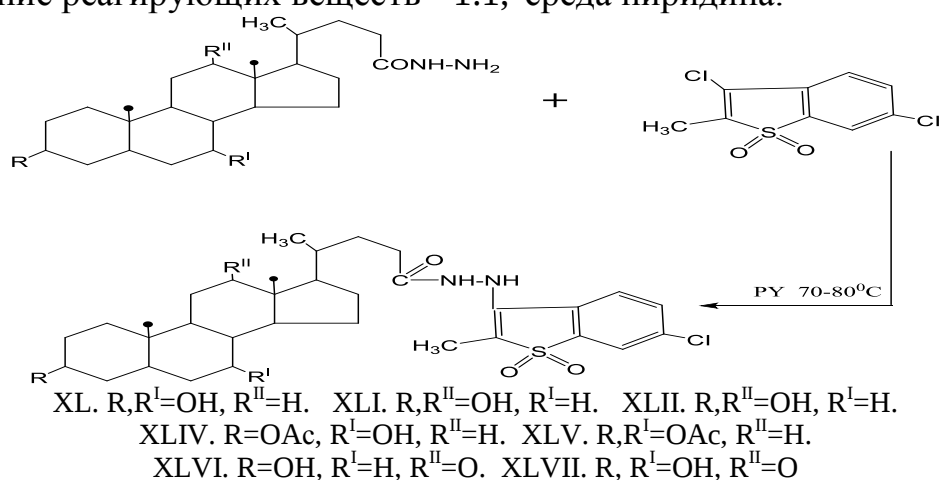


Схема 8 - Получение новых производных – 6-хлор-2-метилбензо(β)тиофен-1,1-диоксид-гидразидов холановой кислоты

Реакцию нуклеофильного замещения осуществляли по схеме выше.

С использованием гидразидов холановых кислот 3α,7α-дигидроксо-5β-, 3α,12α-дигидроксо-5β-, 3α,7α,12α-тригидроксо-5β-, 3α,7β-дигидроксо-5β-, 3α-ацетокси-7α-гидроксо-5β-, 3α,7α-диацетокси-5β-, 3α-гидроксо-12-кето-5β-, 3α,7α-дигидроксо-12-кето-5β-холановых кислот и 3,6-дихлор-2-метилбензо(β)тиофен-1,1-диооксида, нами синтезированы новые 6-хлор-2-метилбензо(β)тиофен-1,1-диооксида-гидразидпроизводные холановых кислот (XL-XLVII).

Выходы 6-хлор-2-метилбензо(β)тиофен-1,1-диооксидагидразидпроизвод-

ных составляют 74-85%. Во всех случаях взаимодействия замещается только один атом водорода в молекуле гидразида. 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 - 8:1, проявителем служили пары йода.

В ИК-спектрах исходных гидразидов присутствует характерная полоса поглощения валентного колебания ОН-групп при $3450-3460\text{ см}^{-1}$, $>\text{C}=\text{O}$ -групп $1770-1800\text{ см}^{-1}$ а также NH_2 -группы в области $3380-3550\text{ см}^{-1}$. В ИК-спектре 6-хлор-2-метилбензо (в) тиофен-1,1-диоксида-холановой кислоты (XL) присутствуют интенсивные полосы поглощения в области $3350-3320$ и $1670-1690\text{ см}^{-1}$, характеризующие наличие NH- и $\text{C}=\text{O}$ -групп в молекулах холановых кислот.

Таким образом, нами было исследовано поведение гидразидов некоторых стероидов в реакциях нуклеофильного замещения с 3,6-дихлор-2-метилбензо (в) тиофен-1,1-диоксида. Установлено, что при этом гидроксильные группы в положениях у С-3,7 и С-12 не затрагиваются. Такие реакции вполне осуществимы, а их посредством можно получить многочисленные производные холановых кислот, обладающие противомикробной активностью.

6. Изучение токсичности и противомикробной активности некоторых тиосемикарбазидов 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 тиосемикарбазидов 3а,7а,12а-тригидрокси-5β-(XXIX) и тиосемикарбазид 3а,7а-дигидрокси-5β-холановых кислот (XXX).

Определение безвредности соединений тиосемикарбазидов 3а,7а,12а-тригидрокси-5β-(XXIX) и тиосемикарбазид 3а,7а-дигидрокси-5β-холановой кислоты (XXX) проводили на лабораторных животных. Эксперименты проведены на 30 белых мышах обоего пола весом 24-26 г и 25 беспородных белых крысах обоего пола весом 120-140 гр.

В результате проведенных исследований установлено, что максимально переносимая доза соединения (XXIX) тиосемикарбазид 3а,7а,12а-тригидрокси-5β-холановой кислоты для белых мышей равна МПД(100) - 550 мг/кг, ЛД50 – 650 мг/кг. Смертельная доза ЛД100 – 1020 мг/кг. Для соединения Тиосемикарбазид 3а,7а-дигидрокси-5β-холановой кислоты ЛД100 – 450 мг/кг, ЛД50 - 600 мг/кг. Смертельная доза ЛД100 - 980 мг/кг. Подкожное введение соединения однократно в течение 70 дней морским свинкам в дозе 0,014 г/кг живой массы не вызывает каких-либо отклонений от физиологической нормы. Также соединение (XXX) тиосемикарбазид 3а,7а-дигидрокси-5β-холановой кислоты в дозе 0,014 г/кг живой массы не вызывает отклонений от физиологической нормы.

В обоих случаях при патологоанатомическом вскрытии

макроскопические изменения в печени, селезенке, почках, мышцах, надпочечниках, и лимфатических узлах не зарегистрированы.

В табл. 2 приведены данные о безвредности тиосемикарбазид 3а,7а,12а-тригидрокси-5β-холановых кислот, тиосемикарбазид 3а,7а-дигидрокси-5β-холановых кислот и этония при подкожном введении мышам.

Антимикробную активность соединений (XXIX) тиосемикарбазид 3а,7а,12а-тригидрокси-5β-холановой кислоты и (XXX) тиосемикарбазид 3а,7а-дигидрокси-5β-холановой кислоты определяли *in vitro* методом серийных разведений по отношению к полевым культурам стафилококка, нокардии, пастереллы, каринебактерий, выделенных от больных респираторным заболеванием животных.

Таблица 2

Показатели токсичности тиосемикарбазид 3а,7а,12а-тригидрокси-5β-холановой кислоты, тиосемикарбазид 3а,7а-дигидрокси-5β-холановой кислот и этония * 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

Бактерицидность соединений (XXIX) тиосемикарбазид 3а,7а,12а-тригидрокси-5β-холановой кислоты и (XXX) тиосемикарбазид 3а,7а-дигидрокси-5β-холановой кислоты изучали в сравнении с этонием. Проводили три параллельных опыта (табл. 3).

Минимальная подавляющая концентрация соединения (XXIX) тиосемикарбазид 3а,7а,12а-тригидрокси-5β-холановой кислоты 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 (XXX) тиосемикарбазид 3а,7а-дигидрокси-5β-холановой кислоты, то по отношению к стафилококку - 80-120 мкг/мл, нокардии - 130-225 мкг/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 пастереллам и не уступают известному препарату этонию.

Таблица 3

Бактерицидность тиосемикарбазид 3а,7а,12а-тригидрокси-5β-(XXIX) и 3а,7а-дигидрокси-5β-холановых кислоты (XXX)

№ п/п	Ед. изм.	Виды бактерий			
		Стафилококк	Нокардии	Коринбактерии	Пастереллы
XXIX	Мкг/мл	73-108	120-200	90-110	70-90
XXX	Мкг/мл	80-120	130-125	115-135	90-115
X* Этоний	Мкг/мл	30,2-66,5	66,5-133	66,5-133	192,5-441,7

Таким образом, была изучена острая токсичность, а также

противомикробная активность некоторых гидразидпроизводных холановых кислот на примере тиосемикарбазид 3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-5 β -(XXIX) и тиосемикарбазид 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -холановой кислоты (XXX).

7. Оценка гепатопротективного и холелитолитического потенциала пропан-1,2-дионового эфира 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой 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-дионового эфира-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой 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 55-70 г, 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-диоковый эфир 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой 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-диоковый эфир 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой 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 сродство пропан- 1,2-диоковый эфир 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты к мембранам клеток, поэтому встраивание в них мицелл происходит без разрушения клетки. Кроме того, пропан-1,2-диоковый эфир 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановая 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-дионового эфира 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты по сравнению с УДХК по гепатопротективным и холелитолитическим свойствам.

Было заметно растворение желчных камней при применении пропан-

1,2-дионового эфира 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты, чем на фоне терапии УДХК. Газохроматографическим методом доказано, что под действием пропан-1,2-дионового эфира 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты в желчи и в сыворотке крови увеличивается количество холановых кислот особенно 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -холановой кислоты. Препарат также стимулирует процесс увеличения ненасыщенных жирных кислот и подавления насыщенных жирных кислот, а также увеличивает содержание фосфолипидов.

8. Применение газохроматографического анализа 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 болезнью 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, который 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-5 β -, 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -, 3 α ,12 α -дигидрокси-5 β -, 3 α ,7 α ,12 α -трикетто-5 β - и 3 α -гидрокси-5 β -холановых 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-5 β -0,42 $\pm$ 0,08; 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -0,092 $\pm$ 0,01; 3 α ,7 α ,12 α -трикетто-5 β -0,013 $\pm$ 0,002; 3 α ,12 α -дигидрокси-5 β -0,037 $\pm$ 0,007 и 3 α -гидроксихолановой-0,016 $\pm$ 0,003; 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -0,096 $\pm$ 0,014; 3 α , 7 α –дигидрокси-12-кетто-5 β -0,410 $\pm$ 0,070.

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 $0,15 \pm 0,004$ мг/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)	Б О Л Ь Н Ы Е	
		стеатоз (n=63)	стеатогепатит (n=21)
3 α - гидроксн-5 β -	$0,0010 \pm 0,0002$	$0,0160 \pm 0,003$	$0,038 \pm 0,008$
3 α ,12 α -дигидроксн-5 β -	$0,0033 \pm 0,0003$	$0,037 \pm 0,007$	$0,0041 \pm 0,003$
3 α ,7 α -дигидроксн-5 β -	$0,0066 \pm 0,0005$	$0,092 \pm 0,010$	$0,110 \pm 0,022$
3 α , 7 β -дигидроксн-5 β -	$0,0060 \pm 0,0004$	$0,096 \pm 0,014$	$0,115 \pm 0,026$
3 α , 7 α ,12 α -тригидроксн-5 β -	$0,0068 \pm 0,0005$	$0,420 \pm 0,080$	$1,170 \pm 0,090$
3 α , 7 α ,12 α -трикето-5 β -	$0,0065 \pm 0,0003$	$0,013 \pm 0,002$	$0,015 \pm 0,004$
3 α , 7 α –дигидроксн-12-кето-5 β -	$0,0062 \pm 0,0002$	$0,410 \pm 0,070$	$1,140 \pm 0,080$
Σ холановых кислот	$0,036 \pm 0,0024$	$0,706 \pm 0,186$	$2,55 \pm 0,233$

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. 4).



Рисунок 4 - 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 - $23,65 \pm 0,78\%$, стеариновая - $15,06 \pm 0,82\%$, олеиновая - $33,31 \pm 1,3\%$, линолевая - $10,07 \pm 0,13\%$, линоленовая - $6,97 \pm 0,08$ и арахидоновая $11,78 \pm 0,37\%$ кислоты (табл.5).

Таблица 5

Содержание высших жирных кислот в сыворотке крови здоровых лиц и больных НАЖБП и НАСГ (в % от общего содержания, $M \pm m$)

Жирные кислоты	Кодовое Обозначение	Практически здоровые (n=22)	Больные	
			Стеатоз (n=63)	Стеатогепатит (n=25)
Пальмитиновая	C16:0	$19,50 \pm 0,70$	$23,65 \pm 0,78$	$23,98 \pm 0,86$
Стеариновая	C18:0	$9,50 \pm 0,55$	$15,06 \pm 0,82$	$12,59 \pm 0,73$
Олеиновая	C18:1	$24,05 \pm 0,94$	$33,31 \pm 1,3$	$33,46 \pm 1,31$
Линолевая	C18:2	$22,80 \pm 0,31$	$10,07 \pm 0,13$	$6,99 \pm 0,09$
Линоленовая	C18:3	$6,62 \pm 0,09$	$6,97 \pm 0,08$	$7,96 \pm 0,11$
Арахидоновая	C20:4	$8,80 \pm 0,27$	$11,78 \pm 0,37$	$15,06 \pm 0,50$
Сумма:				
Насыщенных		$29 \pm 1,41$	$38,71 \pm 1,75$	$36,57 \pm 1,78$
Мононенасыщенных		$24,05 \pm 1,04$	$33,31 \pm 1,3$	$33,46 \pm 1,31$
Полиненасыщенных		$38,22 \pm 1,69$	$28,82 \pm 1,22$	$30,01 \pm 1,32$

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

ВЫВОДЫ

1. Впервые осуществлён детальный анализ последовательных стадий синтеза производных холановых кислот. В разработанную схему вошли ключевые этапы - этерификация, ацилирование, окисление, а также реакции гидразидов и тиосемикарбазидов глицидных эфиров с различными нуклеофильными реагентами. Реализация многоступенчатой методики позволила получить ряд новых соединений, проявляющих выраженную

биологическую активность и обладающих значительным потенциалом для комплексного применения в медико-биологических исследованиях и фармакологии.

2. Установлены оптимальные условия синтеза сложных эфиров трёх ключевых соединений: $3\alpha, 7\beta$ -дигидрокси- 5β -, $3\alpha, 7\alpha$ -дигидрокси- 5β -, 3α -ацетокси- 7α -гидрокси- 5β -холановой кислоты. Полученные эфирные производные рассматриваются как перспективные полупродукты, которые могут быть использованы в качестве исходных соединений для разработки лекарственных средств различного спектра действия – гепатопротективного, гипохолестеринемического, холелитолитического, противовоспалительного и антимикробного.
3. Детально проанализированы реакции ацилирования разнообразных эфиров $3\alpha, 7\alpha$ -дигидрокси- 5β -холановой кислоты. Реализация данных превращений позволила успешно синтезировать серию ацилпроизводных, обладающих заранее заданной структурой. Выявлена инертность гидроксильных групп, расположенных в положениях 3α - и 7α - молекулы стероида: в условиях проведённых реакций они не вступали во взаимодействие. Этот факт вносит существенный вклад в понимание реакционной способности рассматриваемых сложных эфиров и позволяет дополнить существующие представления о механизме и особенностях протекания реакций ацилирования с участием данных соединений.
4. Подобраны и экспериментально обоснованы оптимальные условия проведения реакции окисления для ряда сложных эфиров $3\alpha, 7\alpha$ -диацетокси- 5β -холановой кислоты. Систематический анализ параметров процесса позволил выявить комбинацию факторов, обеспечивающую максимальный выход целевого продукта при минимальном образовании побочных соединений. На основе оптимизированной методики синтезированы кетопроизводные заданной структуры, которые могут быть использованы в дальнейшем для создания литолитических препаратов.
5. Впервые проведён комплексный анализ химических свойств тиосемикарбазида- $3\alpha, 7\alpha$ -дигидроксихолановой кислоты. Особое внимание было уделено исследованию реакций тиосемикарбазидного фрагмента стероида с первичными аминами. Осуществлён скрининг условий проведения реакций, что позволило определить оптимальные параметры взаимодействия. Синтезированные вещества представляют значительный интерес как потенциальные биологически активные соединения.
6. Детально изучено химическое поведение ряда гидразидов холановых кислот в реакциях взаимодействия с 3,6-дихлор-2-метил-бензо(β)тиофен-1,1-диоксидом. Экспериментальные данные показали, что данные взаимодействия позволяют целенаправленно синтезировать многочисленные производные холановых кислот, обладающие выраженной противомикробной активностью.
7. Впервые выполнено сравнительное исследование методом газовой хроматографии, направленное на определение содержания холановых и высших карбоновых кислот в сыворотке крови пациентов с жировой

болезнью печени. Полученные результаты позволили выявить характерные изменения липидного профиля, отражающие состояние обмена жиров и особенности накопления триглицеридов в организме, что позволит усовершенствовать диагностические процедуры и разработать более результативные терапевтические стратегии для лечения жировой болезни печени.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:

Статьи, опубликованные в научных журналах,

рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации

1. **Абдуллозода, С.И.** Синтез свойства пропиловых и изопропиловых эфиров на основе холановых кислот / С.И. Абдуллозода, М.М. Муродова // Вестник Таджикского национального Университета. 2020, -№3. -С.205-211.
2. **Абдуллозода, С.И.** Синтез и свойства ряда производных холановых кислот и метиловых эфиров / С.И. Абдуллозода, А.А. Нурмадзода, Г.З. Пиров // Вестник Томского гос. университета. Химия. 2021. -№ 21. -С.42–47.
3. **Абдуллозода, С.И.** Синтез и исследование некоторых производных сложных эфиров 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -, 3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-5 β -холановой кислоты / С.И. Абдуллозода, Р.О. Рахмонов, З.Дж. Назарова, // Вестник Томского государственного университета. Химия. 2021. -№ 22. -С.17–23.
4. **Абдуллозода, С.И.** Синтез и химические превращения на основе 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты / С.И. Абдуллозода // Вестник Томского государственного университета. Химия. 2022 № 28. -С.34–38.
5. **Абдуллозода, С.И.** Синтез и превращение некоторых производных холановых кислот / С.И. Абдуллозода, Р.О. Рахмонов, З.Дж. Назарова // Доклады национальной академии наук Таджикистана 2026, -Т.71, -№5-6, -С. 311-319.
6. **Абдуллозода, С.И.** Тиосемикарбазид 3 α , 7 α , 12 α -тригидрокси-5 β -холановой кислоты, обладающий противомикробной активностью / Абдуллозода С.И. и др. // Патент № TJ 1284, Душанбе-от 2022.

Публикации в материалах международных и республиканских конференций

7. **Абдуллозода, С.И.** Синтез и исследование изопропиловых эфиров холановых кислот / С.И. Абдуллозода, А.Х. Кадыров, Н.Ю Самандаров, Х.С Рахимова // Наука и Мир ISSN 2308- 4804 Международный научный журнал «Наука и Мир» № 10 (86), 2020. -С.30-33.
8. Пиров Г.З., Синтез сложных эфиров 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты / Г.З. Пиров, С.И. **Абдуллозода** // Вестник Бохтарского государственного университета имени Носира Хусрава серия естественных наук. 2022. №2. -С.57-60
9. **Абдуллозода, С.И.** Модификационный синтез на основе 3 α ,7 α -диацетокси-5 β -холановой кислоты / С.И. Абдуллозода, Б.С. Ёрова, Г.З. Пиров, Р.О. Рахмонов, // Вестник науки №10 (43) том 3. 2021. -С.130 – 136.
10. Абдуллозода С.И. Синтез сложных эфиров 3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-5 β -холановой кислот / С.И. Абдуллозода, З.Дж. Назарова, Р.О. Рахмонов, // Сборник материалов XVI Нумановские чтения. Душанбе, 2021. -С.181-185.
11. **Абдуллозода, С.И.** Синтез и свойства сложных эфиров на основе 3 α ,7 α -

- дигидрокси-12-кетохолановой кислоты / С.И. Абдуллозода, Р.О. Рахмонов, З.Дж. Назарова, // Международный научный журнал «ВЕСТНИК НАУКИ» №12 (45) -Т.4. -2021. -С.217-224.
12. **Абдуллозода, С.И.** Синтез некоторых производных холановых кислот на основе тиосемикарбазидов / С.И. Абдуллозода, З.Дж. Назарова, М.П. Султонмамадова, Г.З. Пиров, Р.О. Рахмон, // НАУКА И МИР Международный научный журнал. -№9 (109), 2022. -С.35-39.
 13. **Абдуллозода, С.И.** Химические превращения и получение тиосемикарбазид-3а,7а-дигидрокси-5β-холановых кислот / С.И. Абдуллозода, Р.О. Рахмонов, З.Дж. Назарова, // Межд. науч-практ. конф. Дангара. 2022. -С.110-113
 14. **Абдуллозода, С.И.** Синтез, химические превращения и получение тиосемикарбазид-3а,12а-дигидрокси-5β-холановых кислот / С.И. Абдуллозода, З.Дж. Назарова, Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибоев, // XVIII Нумановские чтения «Достижение химической науки за 30 лет государственной независимости РТ», Душанбе - 2023. -С.135-138.
 15. **Абдуллозода, С.И.** Синтез химических превращений 6-хлор-2-метилбензо (в) тиофен-1,1-диоксидовый гидразид 3а,12а-дигидрокси-5β-холановых кислот / С.И. Абдуллозода, Г.З. Пиров, З.Дж. Назарова, // Международный научный журнал «ВЕСТНИК НАУКИ» №6 (63) 2023г. -С.933-937.
 16. **Абдуллозода, С.И.** Синтез и исследование свойств 6-хлор-2-метилбензо (в) тиофен-1,1-диоксидовый гидразид 3а,7а-дигидрокси-5β-холановых кислот / С.И. Абдуллозода, З.Дж. Назарова, Р.О. Рахмонов, // Материалы V Международной научной конференции «Вопросы физической и координационной химии», Душанбе-2023. -С.124-127.
 17. **Абдуллозода, С.И.** Тиосемикарбазид 3а,7а,12а-тригидрокси-5β-холановой кислоты, обладающие противомикробной активностью / С.И. Абдуллозода, Р.О. Рахмонов, Ю.Ходжибоев, // XIX Нумановские чтения «Достижение химической науки за 30 лет государственной независимости Республики Таджикистан», Душанбе-2024. -С.135-138.
 18. **Абдуллозода, С.И.** Синтез превращений 6-хлор-2-метилбензо (в) тиофен-1,1-диоксидовый гидразид 3а,7а-дигидрокси-5β-холановых кислот / С.И. Абдуллозода, З.Дж. Назарова, Р.О. Рахмонов, // XIX Нумановские чтения «Развитие фундаментальной и прикладной химии и её вклад в индустриализацию страны», Душанбе-2024. -С.135-138.
 19. **Абдуллозода, С.И.** Изучение противомикробной активности некоторых тиосемикарбазидовых холановых кислот / С.И. Абдуллозода, Р.О. Рахмонов, // Материалы меж. научн. практ. конф. «Реализация стратегии развития точных и математических наук на 2020-2040 годы и государственной целевой программы развития математических, точных и естественных наук на 2021-2025 годы», Худжанд-2025. -С.221-225.
 20. **Абдуллозода, С.И.** Окисление ацилпроизводных некоторых тиосемикарбазидов холановых кислот / С.И. Абдуллозода // SCIENCE AND WORLD International scientific journal, Chemical sciences ISSN 2308-4804. Science and world. 2025. №10 (146). -С.19-21.

Сдано в печать 10.08.2026 г.
Подписано в печать 11.08.2026.
Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Тираж 100 экз.
Отпечатано в типографии
ООО «Сармад-Компания»
г. Душанбе, ул. Лахути 6, 1 проезд