

УДК 542.91:63:547.92:548.735:183.3  
DOI: 10.17223/24135542/21/4

**С.И. Абдуллозода<sup>1</sup>, А.А. Нурмадзода<sup>2</sup>, Г.З. Пиров<sup>3</sup>**

*<sup>1</sup> Институт химии им. В.И. Никитина НАН Таджикистана  
(г. Душанбе, Республика Таджикистан)*

*<sup>2</sup> Дангаринский государственный университет (п. Дангара, Республика Таджикистан)*

*<sup>3</sup> Бохтарский государственный университет (г. Бохтар Республика Таджикистан)*

## **Синтез и свойства ряда производных холановых кислот и метиловых эфиров**

*Приведены результаты синтеза ряда холановых кислот и метиловых эфиров на их основе. Особый интерес представляют производные холановых кислот, имеющие различные функциональные группы, которые способствуют получению на их основе ряда других соединений с заданными биологическими свойствами.*

*В работе изучено поведение 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты в реакциях этерификации, протекающих по карбоксильной группе, синтезе метиловых эфиров и установлено строение образующихся продуктов.*

*Установлено, что реакции с участием боковой цепи холановых кислот охватывают большое число синтетических превращений, которые включают как модификацию нативной карбоксильной группы, приводящую к получению солей, сложных эфиров холановых кислот, так и изменение длины боковой цепи и ее функционализацию различными превращениями.*

**Ключевые слова:** холановые кислоты, метанол, метиловые эфиры холановых кислот.

### **Введение**

Стероиды представляют собой одну из наиболее интересных и широко распространенных групп природных соединений, играющую важную роль в жизнедеятельности многих живых организмов, и имеют большое значение для всех отраслей химии, биологии, медицины и сельского хозяйства.

Интерес химии к стероидам, в частности к производным желчных кислот, постоянно растет в связи с тем, что эти соединения представляют собой полупродукты для синтеза препаратов, растворяющих холестериновые камни желчного пузыря.

На современном этапе развития науки во всем мире изыскиваются пути и методы синтеза новых эффективных лекарственных средств. В связи с этим очень важен целенаправленный синтез новых классов стероидных соединений [1–2], поскольку решающее значение в этиологии желчнокаменных болезней имеет нарушение нормального метаболизма холестерина и его производных в желчные кислоты, ведь те же самые кислоты и их аналоги могут в ряде случаев служить лечебными средствами.

В качестве потенциального биологически активного вещества интерес представляют также продукты функционализации желчных кислот путем

введения по карбоксильной и гидроксильной группам остатков различных органических соединений [3–4].

Известно, что на основе холановых кислот посредством образования сложноэфирной связи синтезируют конъюгаты с биологически активными молекулами, способствующие селективной доставке лекарственного агента к органам и тканям, а также снижению токсичности исходной молекулы.

Проведение различных модификационных синтезов и превращение гидроксильных и карбоксильных групп холановых кислот способствуют получению новых производных с широким спектром биологической активности ионов, что является актуальной задачей развития биоорганической химии.

Цель исследования – изучение поведения 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты в реакциях этерификации, протекающих по карбоксильной группе, синтезе метиловых эфиров и установлении строения образующихся продуктов [5–6].

Целесообразность синтеза различных производных холановых кислот объясняется их широкими синтетическими возможностями, доступностью и высокой реакционной способностью. Синтезированные метиловые сложные эфиры холановых кислот можно использовать в качестве эталонных образцов для определения содержания ряда стероидов типа холановых кислот в биологических объектах, полупродуктов для синтеза литолитических, противовоспалительных, антибактериальных препаратов, а также для синтеза катионных амфифилов. В этом плане проведение данного исследования намечает создание новых литолитических, гипохолестеринемических и гепатопротекторных средств на основе некоторых стероидов типа холановых кислот [7–8].

Приступая к поиску наиболее эффективного метилирующего агента для ряда холановых кислот (рис. 1), мы использовали известные методы. При проведении реакции этерификации, исходя из метилового спирта и 3 $\alpha$ -гидрокси-, 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси-, 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидрокси-, 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -тригидрокси-, 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -трикетон-, 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-, 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,12 $\alpha$ -тригидрокси-5 $\beta$ -холановых кислот, нами был получен ряд метиловых эфиров (VIII–XIV).

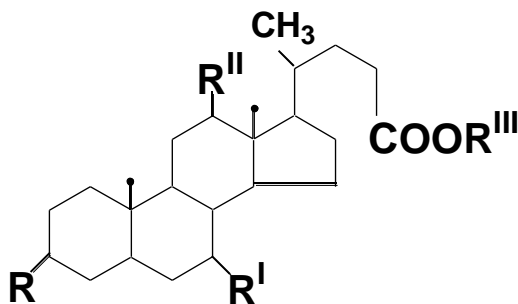


Рис. 1. Структурная формула холановых кислот

Реакцию проводили при кипячении метилового спирта с вышеперечисленными кислотами в присутствии следов концентрированной серной кис-

лоты. Перечень соединений (I–XIV), выход в процентах, температура плавления и данные элементного анализа приведены в таблице. Видно, что выходы холановых кислот и метиловых эфиров колеблются в пределах 76–95%.

**Характеристика холановых кислот соответствующих метиловых эфиров**

№ п/п	Холановые кислоты и их сложное эфиров	R	R <sup>I</sup>	R <sup>II</sup>	R <sup>III</sup>	Выход, %	T <sub>пл.</sub> , °C	% C, найдено, вычислено	% H найдено, вычислено	Брутто-формула
I	3α-гидрокси-	ОН	Н	Н	Н	89	184–185	<u>76,39</u> 76,46	<u>10,56</u> 10,68	C <sub>24</sub> H <sub>48</sub> O <sub>3</sub>
II	3α,12α-дигидрокси-	ОН	Н	НО	Н	78	177–178	<u>73,31</u> 73,36	<u>10,11</u> 10,18	C <sub>24</sub> H <sub>49</sub> O <sub>4</sub>
III	3α,7α-дигидрокси-	ОН	НО	Н	Н	76	140–141	<u>73,40</u> 73,36	<u>10,13</u> 10,18	C <sub>24</sub> H <sub>49</sub> O <sub>4</sub>
IV	3α,7α,12α-тригидрокси-	ОН	НО	НО	Н	89	198–199	<u>70,48</u> 70,54	<u>9,71</u> 9,79	C <sub>24</sub> H <sub>49</sub> O <sub>5</sub>
V	3α,7α,12α-трикето-	О	О	О	Н	97	237–238	<u>71,57</u> 71,64	<u>8,39</u> 8,45	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub>
VI	3α,7β-дигидрокси-	ОН	НО	Н	Н	88	203–204	<u>73,22</u> 73,36	<u>10,09</u> 10,18	C <sub>24</sub> H <sub>48</sub> O <sub>4</sub>
VII	3α,7β,12α-тригидрокси-	ОН	ОН	ОН	Н	93	267–268	<u>70,48</u> 70,54	<u>9,71</u> 9,79	C <sub>24</sub> H <sub>49</sub> O <sub>5</sub>
VIII	Метиловый эфир 3α-гидрокси-	ОН	Н	Н	CH <sub>3</sub>	94	129–130	<u>76,92</u> 76,78	<u>10,68</u> 10,83	C <sub>24</sub> H <sub>50</sub> O <sub>3</sub>
IX	Метиловый эфир 3α,12α-дигидрокси-	ОН	Н	НО	CH <sub>3</sub>	94	75–75	<u>73,78</u> 73,95	<u>10,25</u> 10,34	C <sub>24</sub> H <sub>51</sub> O <sub>4</sub>
X	Метиловый эфир 3α,7α-дигидрокси-	ОН	НО	Н	CH <sub>3</sub>	89	42–43	<u>73,86</u> 73,95	<u>10,49</u> 10,34	C <sub>24</sub> H <sub>51</sub> O <sub>4</sub>
XI	Метиловый эфир 3α,7α,12α-тригидрокси-	ОН	НО	НО	CH <sub>3</sub>	90	156–157	<u>73,81</u> 73,89	<u>10,39</u> 10,34	C <sub>24</sub> H <sub>51</sub> O <sub>5</sub>
XII	Метиловый эфир 3α,7α,12α-трикето-	О	О	О	CH <sub>3</sub>	95	241–242	<u>72,19</u> 72,29	<u>8,15</u> 8,65	C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> O <sub>5</sub>
XIII	Метиловый эфир 3α,7β-дигидрокси-	ОН	НО	Н	CH <sub>3</sub>	93	149–150	<u>73,78</u> 73,95	<u>10,25</u> 10,34	C <sub>24</sub> H <sub>51</sub> O <sub>4</sub>
XIV	Метиловый эфир 3α,7β,12α-тригидрокси-	ОН	ОН	ОН	CH <sub>3</sub>	85	129–130	<u>73,81</u> 73,89	<u>10,39</u> 10,34	C <sub>24</sub> H <sub>51</sub> O <sub>5</sub>

Интерпретировав ИК-спектры полученных сложных эфиров, мы можем увидеть, как в них проявляются полосы поглощения в области 1 290–1 165 см<sup>-1</sup>, характеризующие наличие сложноэфирных групп. В полученных соединениях были обнаружены широкие полосы поглощения в об-

ласти 3 160–3 450 см<sup>-1</sup>, относящиеся к валентным и деформационным колебаниям ОН-группы. Структура сложных эфиров (VII–XIV) было установлено методом ИК-спектроскопии. На рис. 2 в качестве примера приведен ИК-спектр метилового эфира 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты.

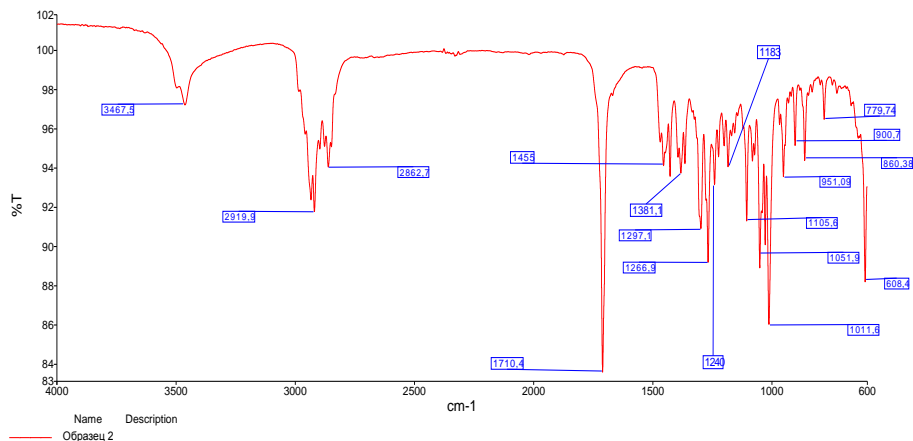


Рис. 2. ИК-спектр метилового эфира 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,12 $\alpha$ -тригидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты

Индивидуальность их была подтверждена методом газожидкостной хроматографии. Синтезированные метиловые эфиры 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановых кислот хроматографировали при следующих условиях: температуры термостата 255°C, испарителя 290°C, детектора 280°C, скорости газа носителя 40 мл/мин, водорода 30 мл/мин, N-AW диаметр зерна на хроматоне 0,160–0,200 мм, содержащий 3% SE-30.

Для демонстрации структуры соединения (III), т.е. метилового эфира 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты был использован встречный синтез, показанный на рис. 3.

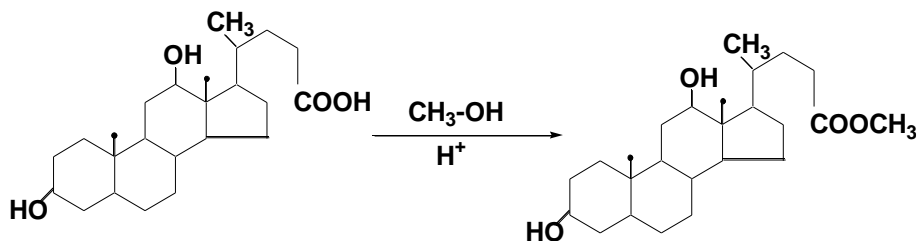


Рис. 3. Реакция синтеза метиловых эфиров 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановых кислот

Таким образом, реакции с участием боковой цепи холановых кислот охватывают большое число синтетических превращений, которые включают как модификацию нативной карбоксильной группы, приводящую к получению солей, сложных эфиров холановых кислот, так и изменение длины боковой цепи и ее функционализацию различными превращениями.

### Литература

1. Муродова М.М., Кадыров А.Х., Назарова З.Д., Хайдаров К.Х. Синтез новых производных желчных кислот // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. 2005. Т. 48, № 2. С. 21–25
2. Кадыров А.Х., Муродова М.М., Хайдаров К.Х. Синтез и биологическая активность сложных эфиров холановых кислот // Сборник материалов 55-й ежегодной науч.-практ. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвящ. 75-летию Ю.Б. Исхаки «Актуальные вопросы семейной медицины». Душанбе, 2007. С. 32–33.
3. Кадыров А.Х., Хайдаров К.Х., Гиёсов А.Ш. Синтез и биологическая активность некоторых производных желчных кислот. Душанбе : Хаём, 2000. 96 с.
4. Муродова М.М. Синтез и свойства некоторых производных холановых кислот : автореф. дис. ... канд. хим. наук : 02.00.03. Душанбе, 2007. 22 с.
5. Султонмамадова М.П., Кадыров А.Х. Синтез на основе метиловых эфиров холановых кислот // Материалы респ. конф. «Химия: исследования, преподавание, технология», посвящ. «Году образования и технических знаний». Душанбе, 2010. С. 28–30.
6. Wang P., She G., Yang Y., Li Q., Zhang H., Liu J., Cao Y., Xu X., Lei H. Synthesis and Biological Evaluation of New Ligustrazine Derivatives as Anti-Tumor Agents // *Molecules*. 2012. V. 17. P. 4972–4985.
7. Banerjee S., Vidya V.M., Savyasachi A.J., Maitra U.J. Perfluoroalkyl bile esters: a new class of efficient gelators of organic and aqueous-organic media // *Journal of Materials Chemistry*. 2011. V. 21. P. 14693–14705.
8. Aher N.G., Pore V.S., Mishra N.N., Kumar A., Shukja P.K., Sharma A., Bhat M.K. Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2009. V. 19. P. 759–763.

#### Информация об авторах:

**Абдуллозода Санавбари Исуф**, исследователь Института химии им. В.И. Никитина Национальной академии наук Республики Таджикистан (Душанбе, Республика Таджикистан). E-mail: [abdullozodaomina@gmail.com](mailto:abdullozodaomina@gmail.com)

**Нурмадзода Амирхон Амрохон**, исследователь Дангаринского государственного университета (Дангара, Республика Таджикистан). E-mail: [sanavbar9797@mail.ru](mailto:sanavbar9797@mail.ru)

**Пиров Гафур Зардакович**, исследователь Бохтарского государственного университета (Бохтар, Республика Таджикистан). E-mail: [pirov@mail.ru](mailto:pirov@mail.ru)

---

*Tomsk State University Journal of Chemistry*, 2021, 21, 42–47. DOI: 10.17223/24135542/21/4

---

**S.I. Abdullozoda<sup>1</sup>, A.A. Nurmadzoda<sup>2</sup>, G.Z. Pirov<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> *V.I. Nikitin Institute of Chemistry National Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan (Dushanbe, Republic of Tajikistan)*

<sup>2</sup> *Dangaray State University (Dangaray, Republic of Tajikistan)*

<sup>3</sup> *Bokhtar State University (Bokhtar, Republic of Tajikistan)*

### **Synthesis, properties of derivatives of a number of cholanic acids and methyl esters**

*The results of the synthesis of several cholanic acids and methyl esters based on them have been presented. Of particular interest are derivatives of cholanic acids, which have various functional groups and facilitate so the production of several other compounds with desired biological properties on their basis.*

*The behavior of 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ , 12 $\alpha$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholanolic acid in esterification reactions proceeding along the carboxyl group, synthesis of methyl esters has been studied, and the structure of the resulting products has been established.*

*The reactions involving the side chain of cholanolic acids include many synthetic transformations, both the modification of the native carboxyl group, leading to the formation of salts, cholanolic acids esters, and the change in the length of the side chain and its functionalization by various transformations.*

**Keywords:** *cholanolic acids, methanol, cholanolic acids methyl esters.*

### References

1. Murodova M.M.; Kadyrov A.Kh.; Nazarova Z.D.; Khaidarov K.Kh. Synthesis of new derivatives of bile acids. Dokl. AN RT. 2005, 48 (2), 21–25.
2. Kadyrov A.Kh.; Murodova M.M.; Khaidarov K.Kh. Synthesis and biological activity of cholanolic acid esters. Abstracts of the 55th annual scientific-practical conference of TSMU named after Abuali ibni Sino, dedicated to the 75th anniversary of Corresponding Member of RAMS, prof. Yu.B. Iskhaki "Current issues of family medicine". Dushanbe, 2007, P. 32–33.
3. Kadyrov A.Kh.; Khaidarov K.Kh.; Giyosov A.Sh. Synthesis and biological activity of some bile acid derivatives. Dushanbe : Hayem, 2000. 96 p.
4. Murodova M.M. Synthesis and properties of some derivatives of cholanolic acids: dissertation abstract for PhD in chemistry: 02.00.03. Dushanbe, 2007. 22 p.
5. Sulstonmamadova M.P.; Kadyrov A.Kh. Synthesis based on methyl esters of cholanolic acids. Abstracts of the Republican Conference "Chemistry: Research, Teaching and Technology" dedicated to the "Year of Education and Technical Knowledge". Dushanbe, 2010. P. 28–30.
6. Wang P.; She G.; Yang Y.; Li Q.; Zhang H.; Liu J.; Cao Y.; Xu X.; Lei H. Synthesis and Biological Evaluation of New Ligustrazine Derivatives as Anti-Tumor Agents. Molecules. 2012, 17, 4972–4985.
7. Banerjee S.; Vidya V.M.; Savyasachi A.J.; Maitra U.J. Perfluoroalkyl bile esters: a new class of efficient gelators of organic and aqueous-organic media. Journal of Materials Chemistry. 2011, 21, 14693–14705.
8. Aher N.G.; Pore V.S.; Mishra N.N.; Kumar A.; Shukja P.K.; Sharma A.; Bhat M.K. Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2009, 759–763.

### Information about the authors:

**Abdullozoda Sanavbary Isuf**, Applicant of the V.I. Nikitin Institute of Chemistry, National Academy of Science (Dushanbe, Republic of Tajikistan). E-mail: [abdullozodaomina@gmail.com](mailto:abdullozodaomina@gmail.com)

**Nurmadzoda Amirkhon Amrokhon**, Applicant for the Dangaray State University (Dangaray, Republic of Tajikistan). E-mail: [sanavbar9797@mail.ru](mailto:sanavbar9797@mail.ru)

**Pirov Gafor Zardakovich**, Applicant for the Bokhtar State University (Bokhtar, Republic of Tajikistan). E-mail: [pirov@mail.ru](mailto:pirov@mail.ru)