

УДК 542.91:63:547.92:54
DOI: 10.17223/24135542/22/2

С.И. Абдуллозода, З.Л. Назарова, Р.О. Рахмонов

*Институт химии им. В.И. Никитина
Национальной Академии наук Республики Таджикистан (г. Душанбе, Таджикистан)*

Синтез и исследование некоторых производных сложных эфиров 3 α ,7 β -дигидрокси-3 α ,7 β ,12 α -тригидрокси- 5 β -холановой кислоты

Приведены результаты синтеза новых сложных эфиров 3 α ,7 β -дигидрокси и 3 α ,7 β ,12 α -тригидрокси-5 β -холановой кислоты. На современном этапе развития науки во всем мире изыскиваются пути и методы синтеза новых эффективных лекарственных средств. В связи с этим целенаправленный синтез новых классов стероидных соединений, обладающих биологически активными свойствами, является актуальной задачей для ученых-химиков, фармацевтов, фармакологов и биохимиков. Среди синтезированных сложных эфиров холановых кислот выявлены новые литолитические, противовоспалительные, антимикробные, поликатионные амфифилы и другие практически ценные материалы.

Особый интерес представляют производные холановых кислот, имеющие различные функциональные группы, которые способствуют получению на их основе ряда других соединений с заданными биологическими свойствами.

Ключевые слова: *синтез сложных эфиров 3 α ,7 β -дигидрокси и 3 α ,7 β ,12 α -тригидрокси-5 β -холановых кислот*

Введение

Стероиды – обширный класс органических соединений, значение которых в биохимии, медицине, фармацевтической промышленности и ряде других областей существенно возросло за последние десятилетия.

Благодаря широкому спектру их биологической активности, уникальным физико-химическим свойствам, особенностям строения и высокой доступности они представляют собой перспективный исходный материал для химических превращений [1].

Поскольку природные холановые кислоты сами являются потенциально возможным средством для лечения заболеваний печени и желчного пузыря, часть представленного исследования была направлена на поиск путей использования производных холановой кислоты для этих целей, а также на обнаружение взаимосвязи между строением данных соединений и их биологической активностью [2–4].

Известно, что эфиры холановой кислоты – это конъюгаты с высокими биологически активными молекулами [5–7], способствующие селективной доставке лекарственного агента к органам и тканям со сниженной токсич-

ностью; превращение гидроксильных и карбоксильных групп холановой кислоты способствует получению новых производных с широким спектром биологической активности.

Цель данной работы состоит в получении 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты путем реакций этерификации, протекающих по карбоксильной группе, выделении сложных эфиров и установлении их строения.

Экспериментальная часть

ИК-спектры получены на приборе Perkin Elmer Spectrum 60, элементный состав определен на приборе Perkin Elmer 2400. Температура плавления определена на століке Voetius с температурным шагом 4 град./мин.

Путем реакции этерификации между одним из спиртов (метиловым, этиловым, пропиловым, изопропиловым, изобутиловым) и 3 α ,7 β -дигидрокси- и 3 α ,7 β ,12 α -тригидрокси-5 β -холановой кислотами нами были получены сложные эфиры (рис. 1, таблица). Реакцию проводили при кипячении в спирте с вышеперечисленными кислотами в присутствии концентрированной серной кислоты.

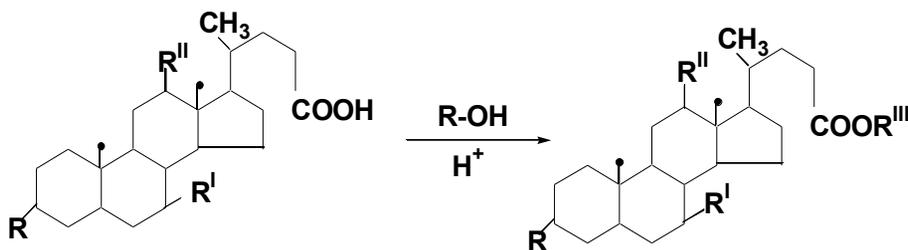


Рис. 1. Схема реакция этерификации: I. R=R^I=OH, R^{II}=H, R^{III}=CH₃. II. R=R^I=OH, R^{II}=H, R^{III}=C₂H₅. III. R=R^I=OH, R^{II}=H, R^{III}=C₃H₇. IV. R=R^I=OH, R^{II}=H, R^{III}=i-C₃H₇. V. R=R^I=OH, R^{II}=H, R^{III}=i-C₄H₉. VI. R=R^I=R^{II}=OH, R^{III}=CH₃. VII. R=R^I=R^{II}=OH, R^{III}=C₂H₅. VIII. R=R^I=R^{II}=OH, R^{III}=C₃H₇. IX. R=R^I=R^{II}=OH, R^{III}=i-C₃H₇. X. R=R^I=R^{II}=OH, R^{III}=i-C₄H₉.

Синтезированные новые эфиры 3 α ,7 β -дигидрокси-3 α ,7 β ,12 α -тригидрокси-5 β -холановой кислоты и их производные подтверждены методом газожидкостной хроматографии при следующих условиях: температура термостата 255 $^{\circ}$ C, испарителя 290 $^{\circ}$ C, детектора 280 $^{\circ}$ C, скорость газа-носителя 40 мл/мин, водорода 30 мл/мин, диаметр зерна на хроматоне N-AW 0,160–0,200 мм, с содержанием 3% SE-30.

Приступая к поиску более эффективного агента для 3 α ,7 β -дигидрокси- и 3 α ,7 β ,12 α -тригидрокси-5 β -холановой кислоты в нашей работе, мы использовали известные данные, приведенные в работах [9–11].

В результате были синтезированы соединения I–X, выход в процентах, температура плавления и данные элементного анализа которых приведены в таблице. Видно, что выходы сложных эфиров холановой кислоты колеблются в пределах 84–95%.

**Характеристика сложных эфиров 3 α ,7 β -дигидрокси-
и 3 α ,7 β ,12 α -тригидрокси-5 β -холановой кислоты**

№ п/п	Сложные эфиры	Выход, %	t _{пл} , °C	%C, найдено / вычислено	% H, найдено / вычислено	Брутто-формула
I	Метилловый эфир 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -	90	149–150	$\frac{73,84}{77,95}$	$\frac{10,28}{10,34}$	C ₂₅ H ₄₂ O ₄
II	Этиловый эфир 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -	88	172–173	$\frac{74,14}{74,54}$	$\frac{10,37}{10,42}$	C ₂₆ H ₄₆ O ₄
III	Пропиловый эфир 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -	86	185–186	$\frac{74,36}{74,54}$	$\frac{10,56}{10,77}$	C ₂₇ H ₄₇ O ₄
IV	Изопропиловый эфир 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -	88	163–164	$\frac{74,36}{74,54}$	$\frac{10,56}{10,77}$	C ₂₇ H ₄₇ O ₄
V	Изобутиловый эфир 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -	90	190–191	$\frac{74,68}{74,72}$	$\frac{12,37}{12,45}$	C ₂₇ H ₅₄ O ₅
VI	Метилловый эфир 3 α ,7 β ,12 α -тригидрокси-5 β -	85	129–130	$\frac{71,08}{71,10}$	$\frac{9,80}{9,91}$	C ₂₇ H ₅₄ O ₅
VII	Этиловый эфир 3 α ,7 β ,12 α -тригидрокси-5 β -	90	156–157	$\frac{73,68}{73,72}$	$\frac{11,37}{11,45}$	C ₂₉ H ₄₈ O ₅
VIII	Пропиловый эфир 3 α ,7 β ,12 α -тригидрокси-5 β -	91	79–80	$\frac{74,68}{74,72}$	$\frac{12,37}{12,45}$	C ₂₇ H ₅₄ O ₅
IX	Изопропиловый эфир 3 α ,7 β ,12 α -тригидрокси-5 β -	86	70–71	$\frac{74,68}{74,72}$	$\frac{12,37}{12,45}$	C ₂₇ H ₅₄ O ₅
X	Изобутиловый эфир 3 α ,7 β ,12 α -тригидрокси-5 β -	88	90–91	$\frac{73,68}{73,72}$	$\frac{11,37}{11,45}$	C ₂₈ H ₅₆ O ₅

Строение сложных эфиров (I–X) было подтверждено методом ИК-спектроскопии. На рис. 2 в качестве примера приведены ИК-спектры метилового эфира 3 α ,7 β ,12 α -тригидрокси-5 β -холановой кислоты.

Интерпретация ИК-спектров полученных сложных эфиров демонстрирует появление в них интенсивных полос поглощения в области 1297–1167 см⁻¹, характеризующих наличие сложноэфирных групп. В полученных соединениях обнаружены широкие полосы поглощения в области 3167–3467 см⁻¹, которые отнесены к валентным и деформационным колебаниям ОН-группы свободной холановой кислоты. Их индивидуальность подтверждена методом газожидкостной хроматографии.

Для доказательства структуры соединений II и IX, т.е. этилового эфира 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты и изопропилового эфира 3 α ,7 β ,12 α -тригидрокси-5 β -холановой, кислоты был использован встречный синтез (рис. 3). Для решения этой задачи нами в первую очередь была изучена реакция этерификации по гидроксильной группе этилового эфира 3 α ,7 β -дигидрокси (II) и изопропилового эфира 3 α ,7 β ,12 α -тригидрокси-5 β -холановой кислоты (IX).

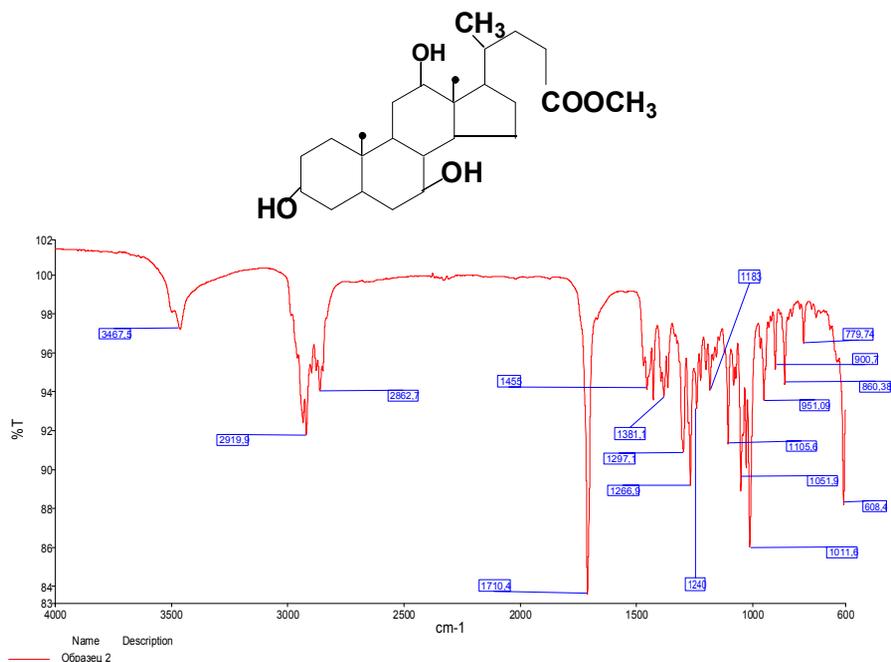


Рис. 2. ИК-спектры сложных эфиров 3 α ,7 β ,12 α -тригидрокси-5 β -холановых кислот

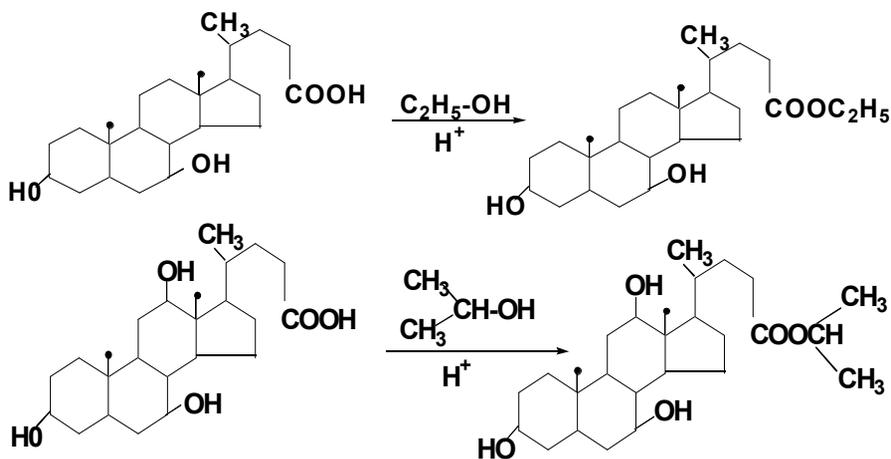


Рис. 3. Реакция образования сложных эфиров 3 α ,7 β -дигидрокси- и 3 α ,7 β ,12 α -тригидрокси-5 β -холановых кислот с этиловым и изопропиловым спиртами (встречный синтез)

Заключение

Из проведенных исследований следует, что реакция с участием боковых гидроксильных групп холановой кислоты производит большое число

синтетических превращений, которые включают как модификацию нативной карбоксильной группы, приводящую к получению солей, сложных эфиров холановой кислоты, так и изменение длины боковой цепи и ее функционализацию различными превращениями.

Синтезированные сложные эфиры 3 α ,7 β -дигидрокси- и 3 α ,7 β ,12 α -тригидрокси-5 β -холановой кислоты можно использовать в качестве эталонных образцов для определения содержания ряда стероидов типа холановой кислоты в биологических объектах, а также полупродуктов для синтеза литолитических, противовоспалительных, антибактериальных препаратов и для синтеза катионных амфифилов [11]. Таким образом, проведение данных исследований намечает создание новых литолитических, гипохолестеринемических, а также гепатопротективных средств на основе некоторых стероидов.

Литература

1. Кадыров А.Х., Хайдаров К.Х., Гиёсов А.Ш. Синтез и биологическая активность некоторых производных желчных кислот. Душанбе : Хаём, 2000. С. 4–10.
2. Sinacos E. et al. Bile acid changes after high-dose ursodeoxycholic acid treatment in primary sclerosing cholangitis: Relation to disease progression // *Hepatology*. 2010. Vol. 52 (1). P. 197–203.
3. Лазурьевский Г.В., Терентьева И.В., Шамшурин А.А. Практические работы по химии природных соединений. М. : Высшая школа, 1966. 335 с. DOI: 10.1002/hep.23631
4. Björkhem I., Danielsson H. Biosynthesis and metabolism of bile acids in man // *Progress in Liver Diseases*. 1976. № 5. P. 215–231.
5. Wang P. et al. Synthesis and Biological Evaluation of New Ligustrazine Derivatives as Anti-Tumor Agents // *Molecules*. 2012. Vol. 17 (5). P. 4972–4985. DOI: 10.3390/molecules17054972
6. Banerjee S. et al. Perfluoroalkyl bile esters: a new class of efficient gelators of organic and aqueous-organic media // *Journal of Materials Chemistry*. 2011. Vol. 21 (36). P. 14693–14705. DOI: 10.1039/C1JM11912E
7. Aher N.G. et. al. Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2009. Vol. 19 (3). P. 759–763.
8. Khripach V.A. et. al. Synthesis of (24S)-Hydroxy and (24S)-24,25-Epoxysterol Analogues, Potential Agonists of Nuclear LXR Receptors // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2006. Vol. 32 (6). P. 586–594. DOI: 10.1134/s1068162006060124
9. Thi T.H.N. Synthesis of cholic acid based calixpyrroles and porphyrins // *Steroids*. 2012. Vol. 77 (8-9). P. 858–863. DOI: 10.1016/j.steroids.2012.04.008
10. Sokolova N.V. Design and synthesis of bile acid peptide conjugates linked via triazole moiety // *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2011. Vol. 9 (13). P. 4921–4926. DOI: 10.1039/C0OB01188F
11. Кадыров А.Х., Муродова М.М., Хайдаров К.Х. Синтез и биологическая активность сложных эфиров холановых кислот // *Актуальные вопросы семейной медицины : материалы Республ. науч.-практ. конф.* Душанбе, 2007. С. 32–33.

Информация об авторах:

Абдуллозода Санавбари Исуф, соискатель Института химии им. В.И. Никитина Национальной Академии наук Республики Таджикистан (Душанбе, Таджикистан).
E-mail: abdullozodaomina@gmail.com

Назарова Зульфия Джалиловна, кандидат химических наук, Институт химии им. В.И. Никитина Национальной Академии наук Республики Таджикистан (Душанбе, Таджикистан).

Рахмонов Рахмон Охонович, кандидат химических наук, Институт химии им. В.И. Никитина Национальной Академии наук Республики Таджикистан (Душанбе, Таджикистан).

Tomsk State University Journal of Chemistry, 2021, 22, 17–23. DOI: 10.17223/24135542/22/2

S.I. Abdullozoda, Z.D. Nazarova, R.O. Rakhmonov

V.I. Nikitin Institute of Chemistry National Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan

**Synthesis and study of some ester's derivatives
of 3 α ,7 β -dihydroxy-3 α ,7 β ,12 α -trihydroxy-5 β -cholanolic acid**

This work presents the results of the synthesis of new esters of 3 α ,7 β -dihydroxy and 3 α ,7 β ,12 α -trihydroxy-5 β -cholanolic acid. At the present stage of the development of science all over the world, ways and methods of synthesis of new effective drugs are being sought. In this regard, the targeted synthesis of new classes of steroid compounds with biologically active properties is an urgent task for chemical scientists, pharmacists, pharmacologists and biochemists. Among the synthesized esters of cholanolic acids, new litholytic, anti-inflammatory, antimicrobial, polycationic amphiphiles and other practically valuable materials have been identified.

Of particular interest are the derivatives of cholanolic acids, which have various functional groups, which facilitate the production on their basis of several other compounds with desired biological properties.

Key words: *synthesis of esters of 3 α ,7 β -dihydroxy and 3 α ,7 β ,12 α -trihydroxy-5 β -cholanolic acids.*

References

1. Kadyrov A.H.; Hajdarov K.H.; Giyosov A.SH. Sintez i biologicheskaya aktivnost nekotorykh proizvodnykh zhelchnykh kislot [Synthesis and biological activity of some derivatives of bile acids]. Dushanbe : Hayom, 2000, 4–10.
2. Bile acid changes after high-dose ursodeoxycholic acid treatment in primary sclerosing cholangitis: Relation to disease progression / E. Sinacos [et. al.] // *Hepatology*, 2010. V. 52. PP.197–203.
3. Lazurevsky G.V., Terentyeva I.V., Shamshurin A.A. Prakticheskie raboty po himii prirodnykh soedinenij [Practical work on the chemistry of natural compounds]. Moscow: Higher School, 1966. p. 125–126. <https://doi.org/10.1002/hep.23631>
4. Björkhem I., Danielsson H. Biosynthesis and metabolism of bile acids in man // *Progress in liver diseases*. 1976, 5, 215-231.
5. Synthesis and Biological Evaluation of New Ligustrazine Derivatives as Anti-Tumor Agents / P. Wang [et. al.] // *Molecules*. 2012. V. 17. PP. 4972–4985. <https://doi.org/10.3390/molecules17054972>
6. Perfluoroalkyl bile esters: a new class of efficient gelators of organic and aqueous-organic media / S. Banerjee [et. al.] // *Journal of Materials Chemistry*. 2011. V. 21. PP. 14693–14705. <https://doi.org/10.1039/C1JM11912E>
7. Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues / N.G. Aher [et. al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2009. V. 19. PP. 759–763.

8. Synthesis of (24S)-Hydroxy and (24S)-24.25-Epoxycholesterol Analogues, Potential Agonists of Nuclear LXR Receptors / V.A. Khripach [et. al.] // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2006. V. 32. PP. 586–594. <https://doi.org/10.1134/s1068162006060124>
9. Synthesis of cholic acid based calixpyrroles and porphyrins / T.H.N. Thi // *Steroids*. 2012. V. 77. PP. 858–863. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.04.008>
10. Design and synthesis of bile acid peptide conjugates linked via triazole moiety / N.V. Sokolova // *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2011. V. 9. PP. 4921–4926. <https://doi.org/10.1039/C0OB01188F>
11. Kadyrov A.H., Mypodova M.M., Hajdarov K.H. Sintez i biologicheskaya aktivnost slozhnyh efirov holanovyh kislot [Synthesis and biological activity of cholanic acid esters] // *Materialy Respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Aktualnye voprosy semejnoy mediciny»*. Dushanbe, 2007. p. 32–33.

Information about the authors:

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

Nazarova Zulfiya Dzhililovna, PhD, V.I. Nikitin Institute of Chemistry, National Academy of Science, Republic of Tajikistan (Dushanbe, Republic of Tajikistan).

Rakhmonov Rakhmon Okhonovich, PhD, V.I. Nikitin Institute of Chemistry, National Academy of Science, Republic of Tajikistan (Dushanbe, Republic of Tajikistan).