

Научная статья

УДК 542.91:541:63:543:544

doi: 10.17223/24135542/28/3

## **Синтез и химические превращения на основе 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты**

**Санавбари Исуф Абдуллозода**

*Институт химии им. В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана,  
Душанбе, Таджикистан, khimik\_asi@mail.ru*

**Аннотация.** Приведены результаты изучения поведения 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты в условиях реакций различного характера, модифицирующих структуры, с целью получения ранее неизвестных производных холановых кислот, которые являются потенциальными биологически активными соединениями.

**Ключевые слова:** 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановая кислота, многофункциональные производные, стероиды, ИК-спектры

**Для цитирования:** Абдуллозода С.И. Синтез и химические превращения на основе 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты // Вестник Томского государственного университета. Химия. 2022. № 28. С. 34–38. doi: 10.17223/24135542/28/3

Original article

doi: 10.17223/24135542/28/3

## **Synthesis and chemical transformations based on 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholanolic acid**

**Sanavbari Isuf Abdullozoda**

*Institute of Chemistry named after V.I. Nikitin, National Academy of Sciences of Tajikistan,  
Dushanbe, Tajikistan, khimik\_asi@mail.ru*

**Abstract.** The paper presents the results of studying the behavior of 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholanolic acid, under conditions of reactions of a different nature, modifying structures, in order to obtain previously unknown derivatives of cholanolic acids, which are potential biologically active compounds.

**Keywords:** 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholanolic acid, multifunctional derivatives, steroids, IR spectra

**For citation:** Abdullozoda, S.I. Synthesis and chemical transformations based on 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholanolic acid // *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Chimia – Tomsk State University Journal of Chemistry*, 2021, 28, 34–38. doi: 10.17223/24135542/28/3

Актуальность

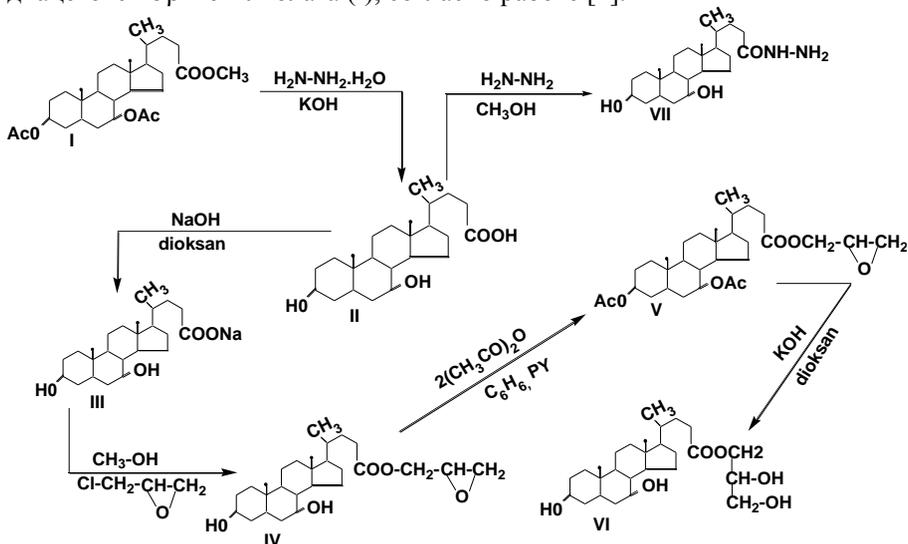
Известно, что холановые кислоты участвуют в различных биохимических процессах, нарушение и изменение содержания которых приводит к обострению многих печеночных и желудочно-кишечных заболеваний [1–3]. Анализ литературных данных показал необходимость усиления модификационного синтеза по получению различных производных холановых кислот. Необходимо отметить, что холановые кислоты содержат в своих молекулах ряд функциональных групп, позволяющих целенаправленно модифицировать их строение и тем самым синтезировать на их основе новые производные с заранее заданными физиологическими свойствами.

В задачу проводимых в этом направлении исследований входит разработка оптимальных условий синтеза некоторых аналогов природных стероидных соединений, проявляющих гипохолестеринемические, гиполипидемические, гепатопротекторные свойства. Поэтому получение новых сложных эфиров желчных кислот и исследование их физико-химических свойств с целью установления областей их практического использования являются актуальными.

Цель настоящей работы – систематическое изучение поведения 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты в реакциях различного характера.

Обсуждение полученных данных

Изучение химических свойств 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты (II) важно, потому что на ее основе можно синтезировать различные стероидные соединения, обладающие выраженной биологической активностью. Синтезировать данные соединения возможно путем восстановления 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -диацетоксис-5 $\beta$ -метилхолата (I), согласно работе [4].



В последнее время в литературе появились публикации, посвященные различным превращениям холановых кислот, а также синтезу некоторых солей [5–8]. Нами воспроизведена такая реакция, и была выделена соответствующая натриевая соль (III). Имея натриевую соль 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты, мы приступили к синтезу глицидного эфира соответствующей кислоты путем ее взаимодействия с эпихлоргидрином (IV). Реакцию осуществили в среде метанола при 65–70°C в течение 6 ч и с количественным выходом был выделен продукт (IV). Далее была сделана попытка проведения реакции ацетилирования продукта (IV). Ацетилирование соединения (IV) происходит при использовании двукратного количества уксусного ангидрида в среде бензола при комнатной температуре за 24 ч. В качестве катализатора использовали пиридин. Выход полученного глицидного эфира 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -диацето-5 $\beta$ -холановой кислоты (V) составляет 92%.

Дальнейшее направление нашего исследования – гидразидирование соединения (V). Химические свойства глицидпроизводных холановых кислот изучены крайне недостаточно. В то же время работы, выполненные в последние годы, свидетельствуют о том, что производные холановых кислот, имеющие различные функциональные группы, способствуют получению на их основе ряда других соединений с заданными биологическими свойствами. С целью поиска возможных областей применения некоторые многофункциональные производные 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты на примере (V) проходят предварительные фармакологические испытания, изучается их литолитическая активность. В связи с этим нами исследовалась возможность синтеза глицеринового эфира 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты (VI), исходя из соединения (V). Это дало возможность провести реакцию гидролиза продукта (V) 30%-ным раствором едкого калия в среде диоксана при температуре кипения растворителя. В данном случае одновременно подвергаются гидролизу сразу три функциональные группы. Последнее соединение (VI) было выделено в белом кристаллическом виде, строение которого установлено достаточно убедительно.

Продолжая работы по синтезу производных 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты, мы попытались осуществить реакцию гидразидного соединения (V) путем его обработки раствором метилового спирта, в результате чего было получен гидразид 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты (VII). Идентификация всех синтезированных производных 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты осуществлена элементным, функциональным, ИК и ПМР спектральными анализами. Результаты элементного и ИК-спектрального анализа и определения физико-химических констант исходного соединения (I) позволяют констатировать, что в области 1 345–1 355 см<sup>-1</sup> появляются сигналы, свидетельствующие о присутствии ацетильной (–OCCN<sub>3</sub>) группы, в области 1 295–1 250 см<sup>-1</sup> – сложноэфирной (–COOCH<sub>3</sub>).

Присутствие гидроксильных групп в синтезированных продуктах (II) установлено ИК-спектральным элементным анализом и ПМР-спектроскопией. Так, в ИК-спектре соединения (II) имеются интенсивные полосы погло-

щения в области 3 115–3 450 см<sup>-1</sup>, подтверждающие наличие в исследуемых молекулах ОН-группы.

На ПМР-снимке продукта (IV) наблюдаются сигналы в диапазоне 0,68–0,70 м.д. и 0,90–1,00 м.д. в форме синглета, равного 3Н- и 6Н-протонам, соответствующие 21, 18, 19 метильным функциональным группам. Циклические метиленовые протоны обнаруживаются в форме мультиплета в области 1,0–2,0 м.д. Что касается алициклических метиленовых протонов у углерода C<sub>20</sub>, C<sub>23</sub>, то их сигналы обнаружены в области 2,15–2,50 м.д. в виде мультиплета. Для стероида (II) протоны гидроксильных заместителей в положениях C<sub>3</sub> и C<sub>7</sub> обнаруживаются в диапазоне 3,6 м.д.

В области 3,6 м.д. имеются сигналы протонов ОН-группы соединения (II), а для соединения (IV) данные синглеты смещены в области 3,5 и 3,7 м.д. Анализ ПМР-спектров синтезированных продуктов (II) и (IV) также подтверждает их строения.

Что касается гидроксильных групп в молекулах соединений (II), (III) и (IV), то они в ИК-спектрах показывают интенсивные полосы поглощения в областях, отнесенных к валентным колебания гидроксильных групп (3 155–3 485 см<sup>-1</sup>).

### Заключение

В результате проведенных исследований химических свойств урсодезоксихолевой кислоты и некоторых ее аналогов нами рассмотрены реакции, протекающие с участием ОН- и СООН-групп. В результате установлены оптимальные условия синтеза с участием 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты (II); глицидного эфира 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси- (IV); глицидного эфира 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -диацетокси- (V); натриевой соли 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси- (III); пропан-1,2-диолового эфира (VI) и гидразид-3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановых кислот (VII).

### Список источников

1. Кадыров А.Х., Хайдаров К.Х., Назарова З.Д. Синтез, свойства веществ, растворяющих холестериновые камни желчного пузыря на основе некоторых стероидов и других кислот // Вестник Авиценны. 2006. Т. 1-2. С. 339–345.
2. Кадыров А.Х., Назаров В.А., Назарова З.Д. Глицериновый эфир 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидроксихолановой кислоты, способ его получения и применения в качестве лекарственного средства. Пат. РТ. 1999. № ТЖ 237.
3. Султонмамадова М.П., Кадыров А.Х., Хайдаров К.Х. Синтез сложных эфиров 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$  12 $\alpha$ -трикетохолановой кислоты // Доклады АН РТ. 2011. Т. 54, № 8. С. 649–652.
4. Ding B. et al. Origins of cell selectivity of cationic steroid antibiotics // Chem. Soc. 2004. Vol. 126. P. 13642–13648.
5. Eggeit T., Bakonyi D., Hummel W. Enzymatic routes for the synthesis of ursodeoxycholic acid // J. Biotechnol. 2014. Vol. 191. P. 11–21.
6. Salvador J.A., Carvalho J.F.S., Neves M.A.C., Silvestre S.M., Lettao A. J. Silva M.C. Saemelo M.L. Anticancer steroids. Linking natural and Semi-sintetic compounds // Nat. Pead. Rep. 2013. Vol. 30. P. 324–374.
7. Moll. R. Zum reactions verhaltendes 3-chlor-benzothiophen-2-carbonsaurchlorids // Zeitschrift für Chemie. 1977. Vol. 17 (4). P. 133–134.

8. Абдуллозода С.И., Кодиров А.Х., Самандаров Н.Ю., Рахимова Х.С. Синтез и исследование изопропиловых эфиров холановых кислот // Мир и Наука. 2020. № 10 (86). С. 30–34.

#### References

1. Kadyrov A.Kh. Synthesis, properties of substances that dissolve cholesterol gallbladder stones based on some steroids and other acids. / OH. Kadyrov, K.Kh. Khaidarov, Z.D. Nazarova // Bulletin of Avicenna, Dushanbe, 2006, vol. 1–2, – p. 339–345.
2. Kadyrov A.Kh., Nazarov V.A., Nazarova Z.D. Glycerol ester of 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihydroxycholanic acid, method for its preparation and use as a drug. / Pat. RT, No. TJ 237. 1999.
3. Sul-tonmamadova M.P. Synthesis of esters of 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$  12 $\alpha$ -triketocholanic acid. / M.P. Sul-tonmamadova, A.Kh. Kadyrov, K.Kh. Khaidarov // Dokl. AN RT, 2011. V. 54. № 8., p. 649–652.
4. Ding B. Origins of cell selectivity of cationic steroid antibiotics/ B. Ding et al.// Chem. soc. –2004. – vol.126. – p. 13642–13648.
5. Eggeit T. Enzymatic routes for the synthesis of ursodeoxycholic acid/ Eggeit T., Bakonyi D., Hummel W. // J. Biotechnol. – 2014. v. 191, p. 11–21.
6. Salvador J.A. Anticancer steroids. Linkind natural and Semi-synthetic compounds. / Salvador J.A., Carvalho J.F.S., Neves M.A.C., Silvestre S.M., Lettao A. J. Silva M. C. Saemelo M.L. // Nat. Pead. Rep. – 2013. v. 30. p. 324–374.
7. Moll. R. Zum reactions verhaltendes 3-chlor-benzothiophen-2-carbonsaurchlorids. Moll. R. // Zeitschrift fur Chemie. – 1977. V.17. №4. P.133–134.
8. Abdullozoda S.I., Kodirov A.Kh., Samandarov N.Yu., Rakhimova Kh.S. Synthesis and study of isopropyl esters of cholanic acids. // World and Science №10 (86), 2020 pp. 30–34.

#### **Сведения об авторе:**

**Абдуллозода Санавбари Исуф** – соискатель Института химии им. В.И. Никитина Национальной академии наук Республики Таджикистан, Душанбе, Таджикистан. E-mail: khimik\_asi@mail.ru

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

#### **Information about the author:**

**Abdullozoda Sanavbari Isufs** – Applicant, Institute of Chemistry named after V.I. Nikitin, National Academy of Sciences of Tajikistan, Dushanbe, Tajikistan. E-mail: khimik\_asi@mail.ru

*The author declares no conflicts of interests.*

*Статья поступила в редакцию 30.09.2022; принята к публикации 09.11.2022*

*The article was submitted 30.09.2022; accepted for publication 09.11.2022*