



УДК 577.175.6'17

ХИМИЯ СТЕРОИДОВ

Торгов И. В.

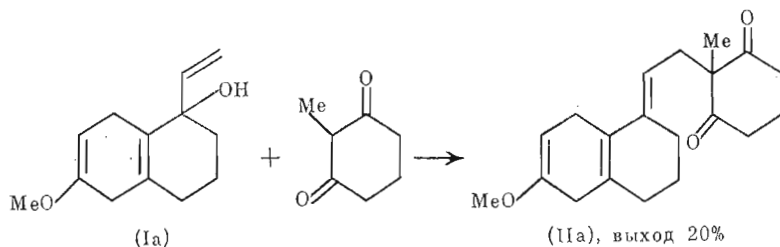
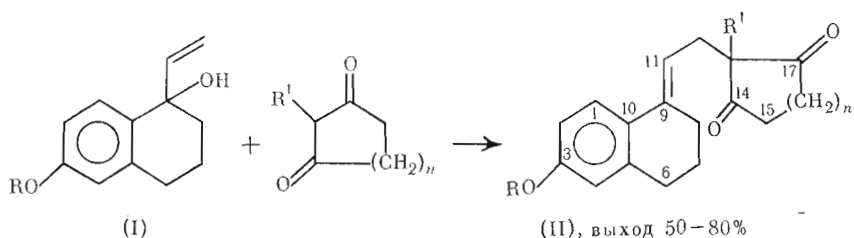
*Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва*

Дан обзор работ по химии стероидов, проводившихся в Институте биоорганической химии им. М. М. Шемякина АН СССР, с 1959 по 1984 г. и направленных на получение физиологически активных соединений. На основе реакции Торгова – Ананченко путем полного синтеза были получены гормональные стероиды – эстрогены и анаболики, а также 14 β -оксистероиды, обладающие, подобно кардиотоникам, ингибирующим действием на АТФ-азу.

Частичный синтез был с успехом применен для получения превитамина D, гормонов насекомых типа экдизона, такого высокоактивного стероида, как дигидробатрахотоксиин, и его производных, необходимых для изучения передачи нервного импульса. Описан ряд микробиологических превращений синтетических и природных стероидов.

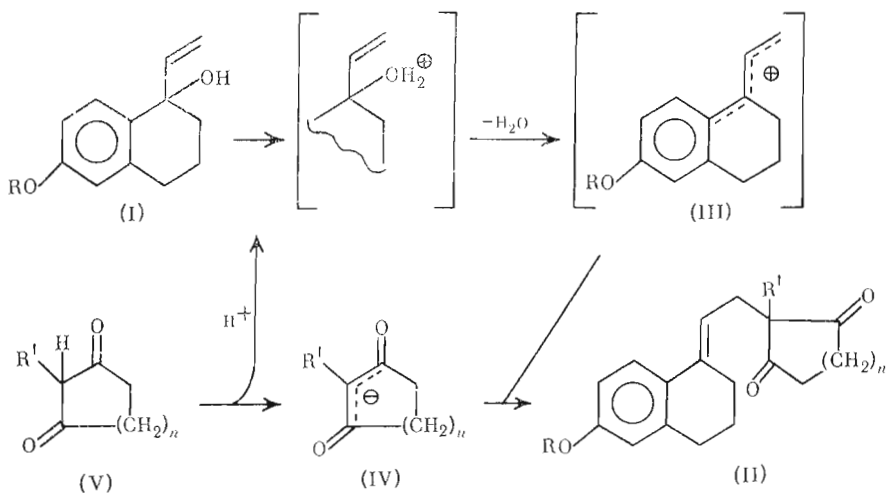
Целью работ по химии стероидов в нашем институте было получение физиологически активных соединений, в том числе и обладающих гормональным действием. К этой цели вели исследования, с одной стороны, по полному синтезу стероидных систем и, с другой – по частичному синтезу на основе доступных природных соединений, таких, как холестерин, эргостерин, прегненолон и др. В обоих направлениях иногда находили место и энзиматические превращения синтетических или природных стероидов.

Было испытано несколько синтетических подходов, но наиболее удачным оказался способ, основанный на открытой И. В. Торговым и С. Н. Ананченко [1] конденсации бициклических винилкарбинолов типа (I) или (Ia) с циклическими 1,3-дикетонами в стероидные дикетоны типа (II) или (IIa). В зависимости от строения исходных компонентов реакция протекает в присутствии щелочного катализатора либо без него (в метаноле), причем лучшие выходы имеют место в случае карбинолов с ароматическим кольцом A.



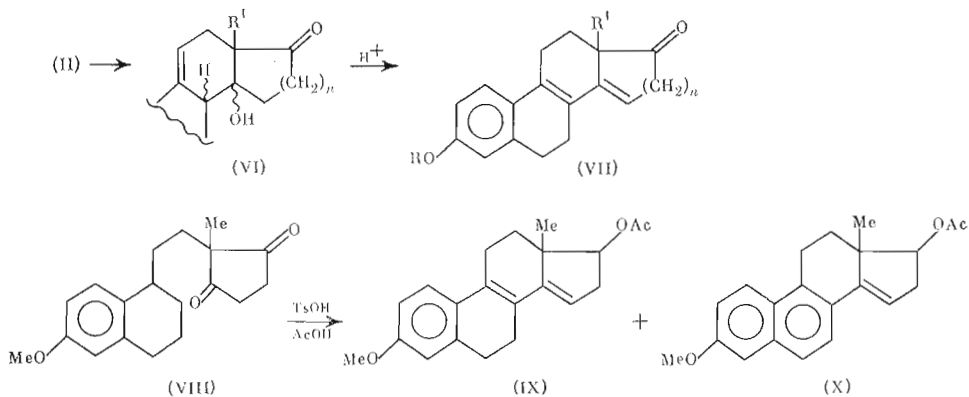
Эту конденсацию можно считать реакцией кислотно-щелочного катализа, причем роль катализатора играет дикетон, обладающий подвижным водородом, который протонирует винилкарбинол (I). Отщепление молеку-

лы воды дает карбокатион (III), который может реагировать с карбанионом (IV), образованным из дикетона (V), давая продукт конденсации (II).



Роль основного катализатора, по-видимому, заключается в повышении концентрации карбаниона (IV) и тем самым в увеличении скорости конденсации.

Полученные трициклические дикетоны типа (II) легко циклизируются. причем в мягких условиях образуются стероидные 14-оксоединения типа (VI), в более жестких — стероидные $\Delta^{8,14}$ -диены (VII). Столь легкая циклизация обуславливается, во-первых, пространственной близостью кетогруппы к атому C_{13} (нумерация стероидов), а во-вторых, активированием атомов водорода при C_{13} соседней двойной связью.

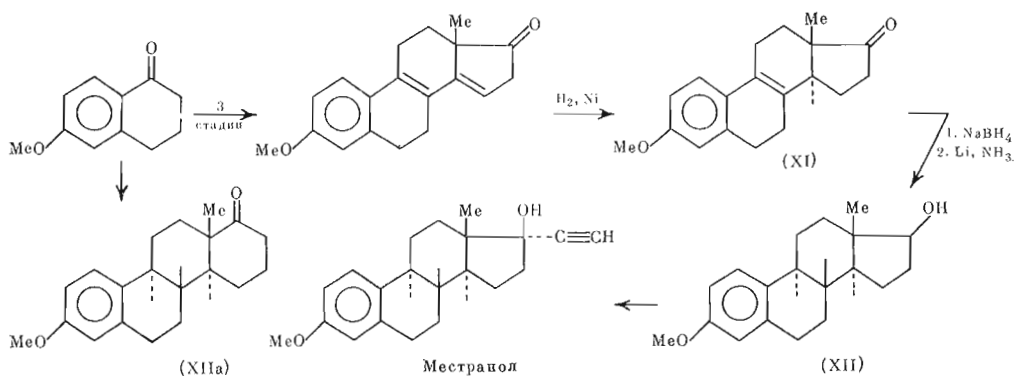


Приоритет пространственного фактора был продемонстрирован [2] на примере дикетона (VIII), лишённого двойной связи. При нагревании с *n*-толуолсульфокислотой в уксусной кислоте он циклизуется с образованием ацетатов (IX) и (X) — производных эстрона и эквиленапа.

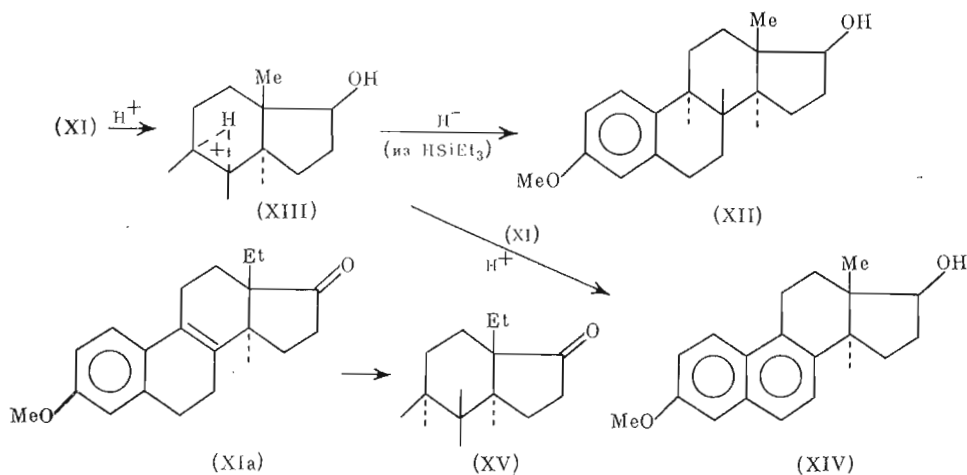
Стероидные $\Delta^{8,14}$ -диены (VII) явились исходными соединениями для получения гормональных стероидов, прежде всего эстрона и эстрадиола, а также их производных и аналогов, многие из которых, как оказалось, обладают физиологическим действием. Более того, путь полного синтеза дал возможность получать различные стереоизомеры природных гормонов ряда эстрона, что важно для изучения связи пространственного строения с гормональной активностью.

Для перехода от $\Delta^{8,14}$ -диенов (VII) к производным эстрона прежде всего было необходимо осуществить восстановление двойных связей. Эта проблема была решена разными путями. Селективное каталитическое гидрирование в присутствии Pd-катализатора (или Ni/Al_2O_3) привело к вос-

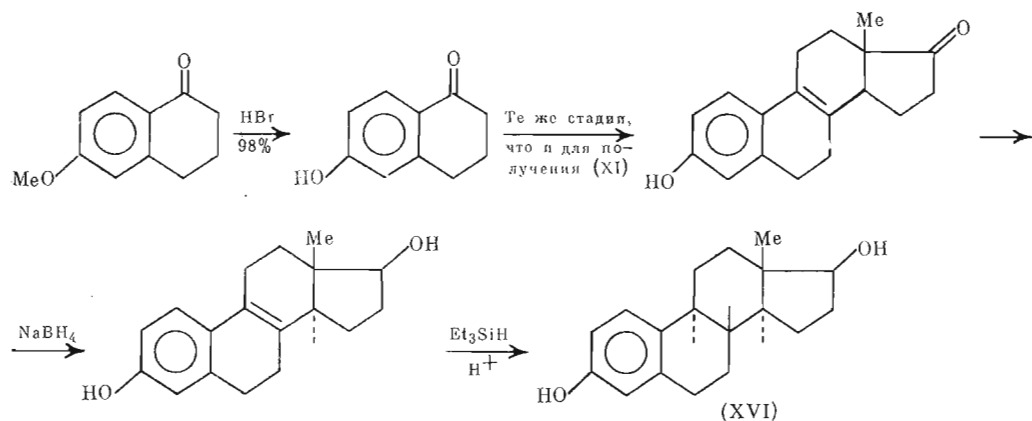
ставовлению Δ^{14} -двойной связи с образованием 14α -эпимеров (например, (XI)) как в случае пятичленного, так и шестичленного кольца *D*. Исчерпывающее каталитическое гидрирование привело к производным 8-изоэстрона, которые обладают низкой гормональной активностью. Для получения соединений с природной конфигурацией, т. е. $8\beta,9\alpha,14\alpha$ -ряда нами вначале было использовано восстановление щелочными металлами в жидком аммиаке (метод Берча), а позже ионное гидрирование с помощью силанов в кислой среде (метод Курсанова). Первый метод применим к соединениям с защищенной 3-оксигруппой, второй может быть использован и для 3-оксистероидов. Таким образом, исходя из 6-метокситетралона удалось получить в шесть стадий метиловый эфир *dl*-эстрадиола (XII) с общим выходом 25% и метиловый эфир *dl-D*-гомоэстрадиола (XIIa) [3].



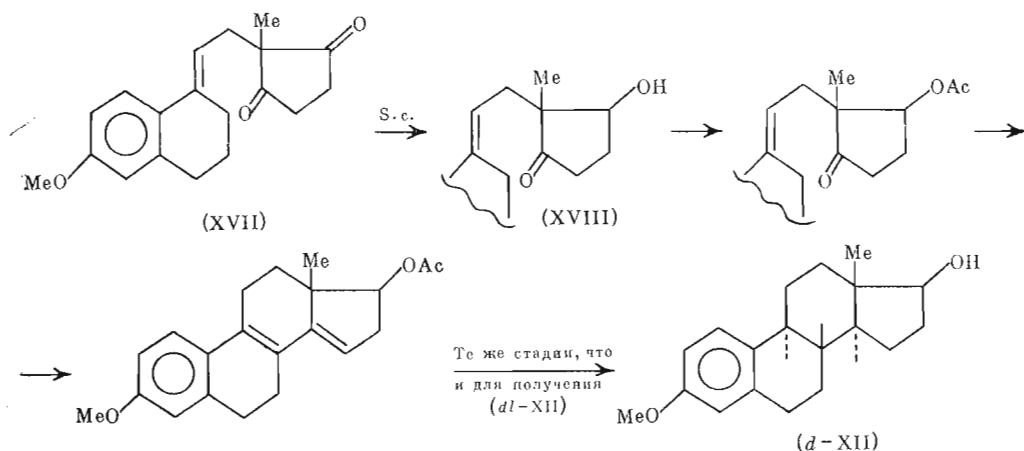
Второй метод — ионное гидрирование [4] состоит в обработке 8,9-дегидросоединений (например, (XI)) триэтилсиланом в присутствии CF_3COOH . Реакция идет через стадию образования карбониевого иона (например, (XIII)), который атакуется гидрид-ионом, отщепляющимся от силана или другой молекулы стероида. В последнем случае образуется производное эквилена (например, (XIV)), что было обнаружено для 3-метоксипроизводных. Однако в случае 3-окси- и 3-ацетоксистероидов ароматизация кольца *B* незначительна и выход желаемого продукта свыше 80%. 17-Кетогруппа восстанавливается до гидроксила, но в случае объемистой углярной группы (даже этильной) кетогруппа остается незатронутой, как, например, в соединении (XIa), дающем метиловый эфир *dl*-18-гомоэстрона (XV).



Эти результаты позволили предложить новый вариант получения *dl*-эстрадиола (XVI) с общим выходом до 35%, считая на 6-метокситетра-



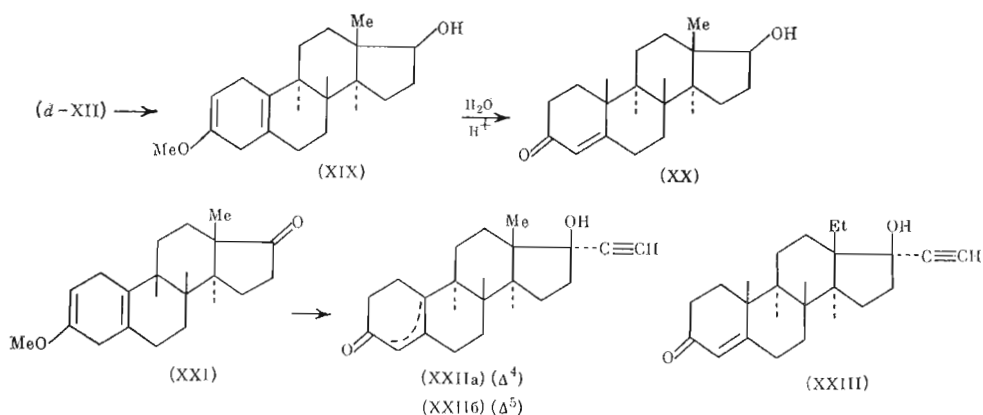
Приведенные здесь синтезы давали, естественно, рацемические соединения. Поскольку практическое значение (особенно в медицине) имеют только изомеры *L*-ряда, стало необходимым ввести в схему стадию асимметризации. Немецкие авторы [6] предложили способ восстановления промежуточного секодикетона (XVII) с помощью культуры *Saccharomyces cerevisiae* (*S. c.*) в оптически активный секокетол (XVIII), причем выходы были близки к 80%. Поскольку дикетон плохо растворим в воде, процесс требует больших объемов культуральной жидкости и значительных количеств растворителей. Чтобы обойти это затруднение, нами было предложено работать с клетками *S. cerevisiae*, иммобилизованными на различных носителях. Лучшей оказалась иммобилизация на акриламидном геле; выходы целевого продукта при определенных условиях достигают 80–90%, а обработка и выделение секокетола (XVIII) сильно упрощаются [7].



Вышеизложенный метод полного синтеза (включая стадию асимметризации) нашел применение в промышленности. Фирма Jenapharm (ГДР) применяет его для производства тысяч килограммов стероидных гормонов в год; способ нашел место и на фирме Schering (Западный Берлин). У нас ограниченная партия стероидов была наработана на заводе «Акрихин».

На основе ставших доступными производных эстрана оказалось возможным получать многочисленные 19-норстероиды, обладающие анаболическим и гестагенным действием. Так, из 3-метилового эфира *d*-эстрадиола (*d*-XII) получают (через промежуточный карбинол (XIX)) 19-нортеостерон (XX).

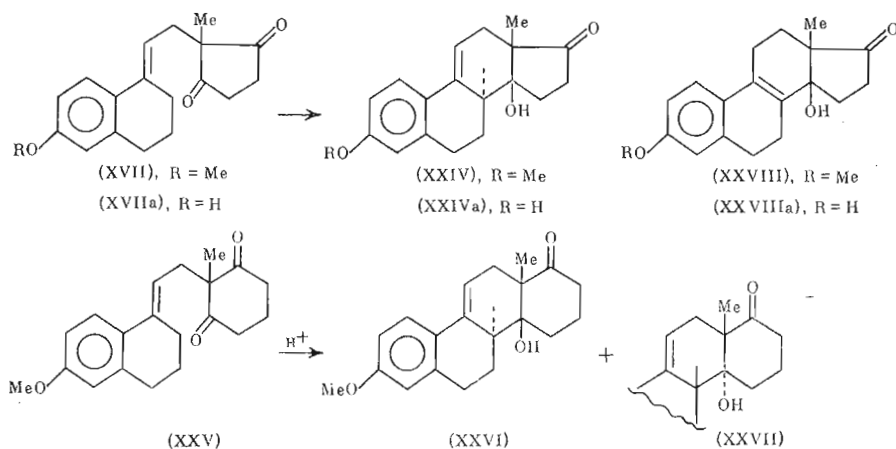
Окисление карбинола (XIX) в кетон (XXI) с последующими конденсацией с ацетиленом и кислотным гидролизом приводит к норэтинодрону (XXIIa) или норэтинодрелу (XXIIб), являющимся активными гестагенами. По такой же схеме получают и норгестрел (XXIII), который (в оп-



тически активной форме) в смеси с местранолом применяется сейчас как эффективный контрацептив.

19-Нортестостерон (XX) и его эфиры, в особенности β -фенилпропионат (дюраболон) и деканоат, употребляются в медицине как активные анаболики, промотирующие синтез белка в организме и в отличие от андрогенов обладающие слабым маскулинизирующим действием на женщин. *D*-гомонортестостерон (и его эфиры) по своей анаболической активности превосходит 19-нортестостерон и в условиях животноводческих ферм увеличивал привес откормочных бычков на 10–15%, причем качество мяса не менялось.

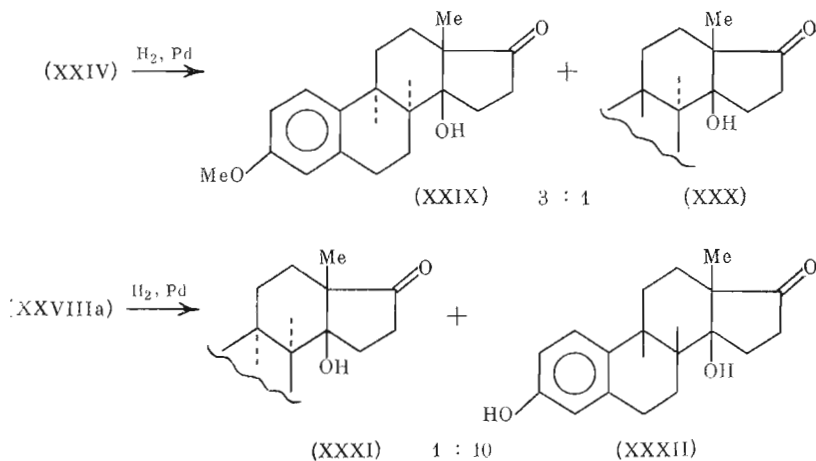
Как указывалось выше, данный метод полного синтеза позволяет получать также и 14-оксистероиды, труднодоступные другими методами. Подробное изучение циклизации секодикетонов типа (II) позволило установить границы ее применимости и стереохимическую направленность. Оказалось, что конфигурация гидроксила в образующихся 14-оксистероидах зависит от размера кольца *D*. Если кольцо *D* пятичленное, то образуется исключительно 14β -оксиизомер и этот результат практически не зависит от характера заместителей в положениях 3 и 18. Если же кольцо *D* шестичленное, то образуются как 14α -, так и 14β -изомеры [8].



При циклизации соединений (XVII) и (XXV), имеющих в положении 3 метоксигруппу, выход не превышал 25% (остальные 75% составили продукты дегидратации типа (VII)); замена метоксигруппы на гидроксильную повышала выход до 90%. В других, более сложных случаях выход зависит также от характера заместителя в положении 18 и, как правило, превышает 50%. Атом водорода в положении 8 всегда оказывается в *транс*-положении к 14-оксигруппе, как это видно особенно ясно на примере продуктов циклизации (XXVI) и (XXVII). Интересно, что в то время как двойная связь в метоксикетоле (XXIV) достаточно устойчива,

в оксикетоле (XXIVa) она исключительно легко перемещается в положение 8(9) с образованием соединения (XXVIIIa) [9].

Нами было детально исследовано [10] восстановление двойной связи (и кетогруппы) в соединениях (XXIV), (XXIVa), (XXVIII) и (XXVIIIa) с целью получения разнообразных стереоизомеров по $C_{(8)}$ и $C_{(9)}$. Так, гидрирование кетона (XXIV) дает в основном 3-метилловый эфир 14 β -окси-8 α ,9 α -эстрола (XXIX) и его 9 β -изомер (XXX).



Гидрирование диоксикетона (XXVIIIa) приводит уже к 14 β -окси-9 β -эстроу (XXXII) с небольшим количеством 14 β -окси-8 α ,9 α -эстрола (XXXI).

Восстановление диола (XXXIII) натрием в жидком аммиаке в присутствии хлористого аммония дает 8 α ,9 β -изомерный диол (XXXIV); аналогичная реакция с диолом (XXXV) дает также продукты *транс*-восстановления двойной связи, именно 8 α ,9 β - и 8 β ,9 α -изомеры (XXXVI) и (XXXVII) в отношении 5 : 2.

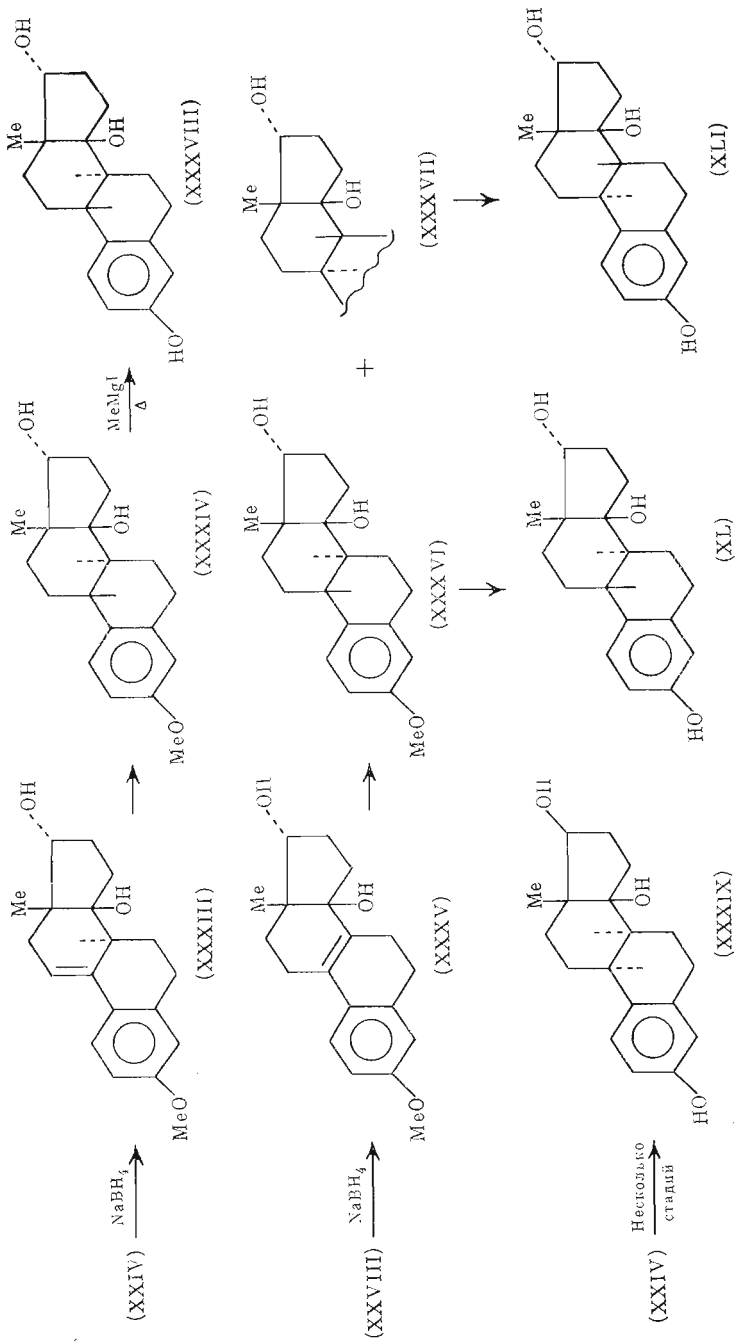
Таким образом удалось синтезировать разнообразные стереоизомеры 3-метилловых эфиров 14 β -оксистероида, в том числе с той же 9 α ,14 β -конфигурацией (соединение (XXXVII)), что и у природных карденолидов. Это побудило нас превратить их в соответствующие 3-оксисоединения и испытать на способность ингибировать Na^+ , K^+ -АТФ-азу, что характерно для карденолидов. Деметилирование удалось осуществить по методу Джонсона нагреванием с метилмагниййодидом и получить соединения (XXXVIII)–(XLI). При биологических испытаниях (в концентрациях 10^{-4} – 10^{-5} М) наибольшее ингибирующее действие показали триолы (XXXVIII) и (XXXIX). Все это дает основание продолжать поиск сердечно-активных соединений среди производных 14 β -оксистероидов, полученных полным синтезом.

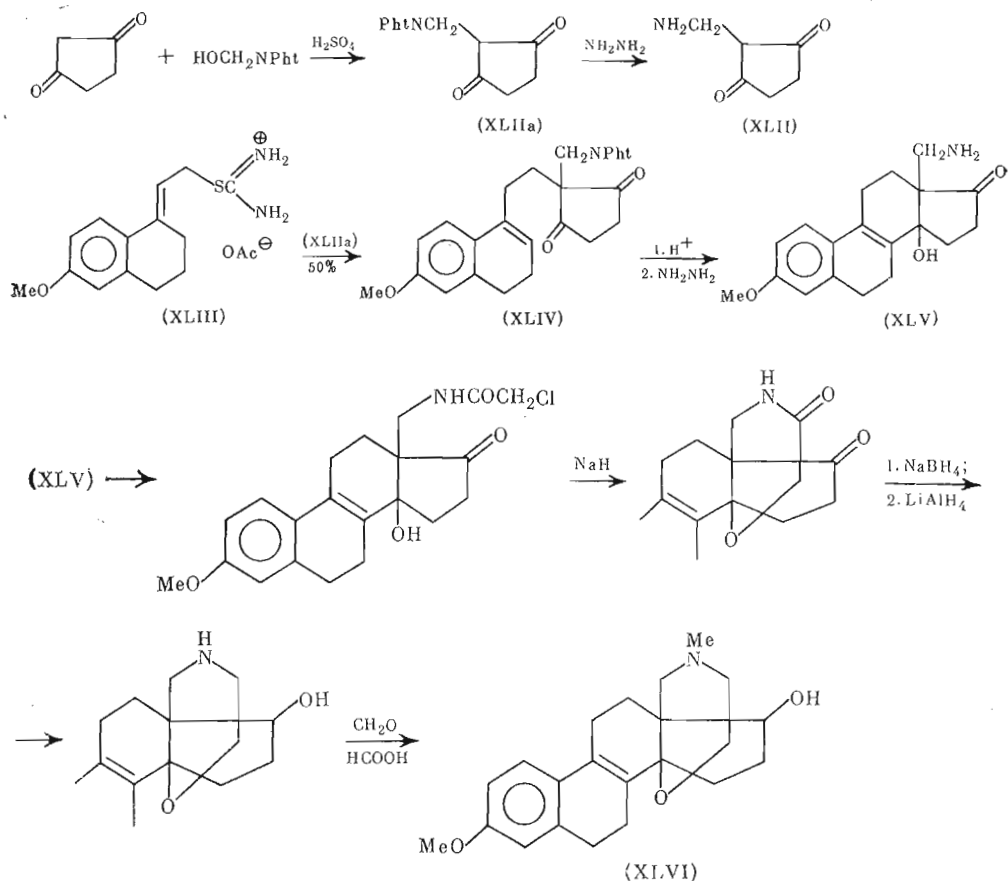
Метод полного синтеза оказался применимым и для получения 18-функционально замещенных 14-оксистероидов, получить которые другими путями трудно или невозможно. Для этого прежде всего следовало иметь соответствующие замещенные циклические 1,3-дикетоны. Нам удалось сравнительно простым способом синтезировать 2-аминометилциклопентадион-1,3 (XLII) и его фталильное производное (XLIIa) и ввести их далее в конденсацию с винилкарбинолом типа (I), точнее, с его тиоурониевой солью (XLIII).

Конденсация дала ожидаемый продукт (XLIV), хотя и со скромным (50%) выходом, который обычной циклизацией с последующим гидразинолизом был превращен в аминокетол (XLV). Рядом реакций последний удалось превратить в соединение (XLVI) с 14,18-азепиновым кольцом [11].

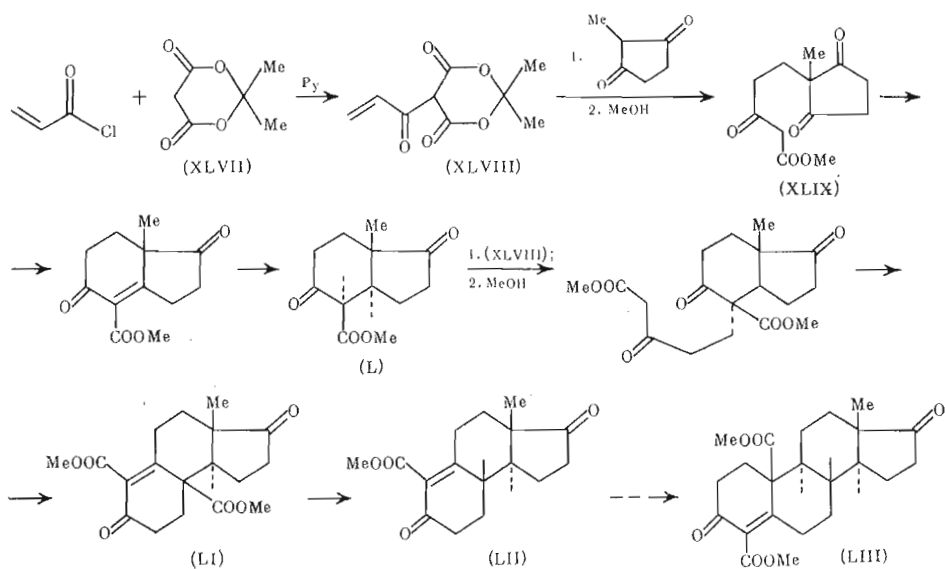
Интересно, что ряд эфиров этого азотсодержащего стероида обладает значительным анестетическим действием.

В последнее время нами разрабатывается метод синтеза стероидных





систем, в принципе пригодный для получения соединений андростанового ряда и основанный на использовании так называемой кислоты Мельдруса (XLVII) и метилциклопентандиона-1,3. Конденсацией акрилхлорида (или β -хлорпропионилхлорида) с кислотой Мельдруса в присутствии пиридина получают соединение (XLVIII), которое реагирует с метилциклопентандионом, давая производное, превращающееся при кипячении в метаноле в соединение (XLIX).



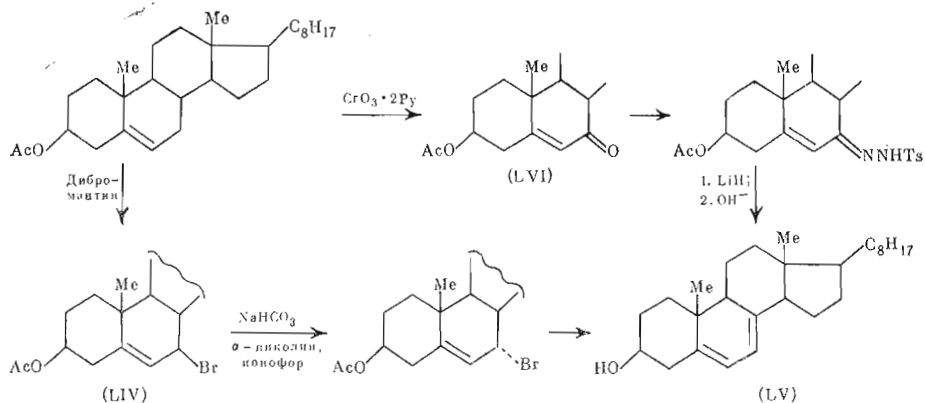
Циклизация (XLIX) с последующим каталитическим гидрированием

приводит к стероидному *CD*-фрагменту (L), который содержит систему ацетоуксусного эфира и поэтому легко вступает во вторичную конденсацию по Михаэлю с винилкетосоединением (XLVIII). Продукт конденсации (абсолютно аналогично вышеописанным реакциям) превращается в трициклический стероидный *B**CD*-фрагмент (LI), в котором возможно селективно отщепить ангулярную метоксикарбонильную группу с образованием фрагмента (LII). Если повторить ту же цепь реакций (с использованием того же синтона (XLVIII), что и выше), то будет возможно выйти к производному андростана типа (LIII).

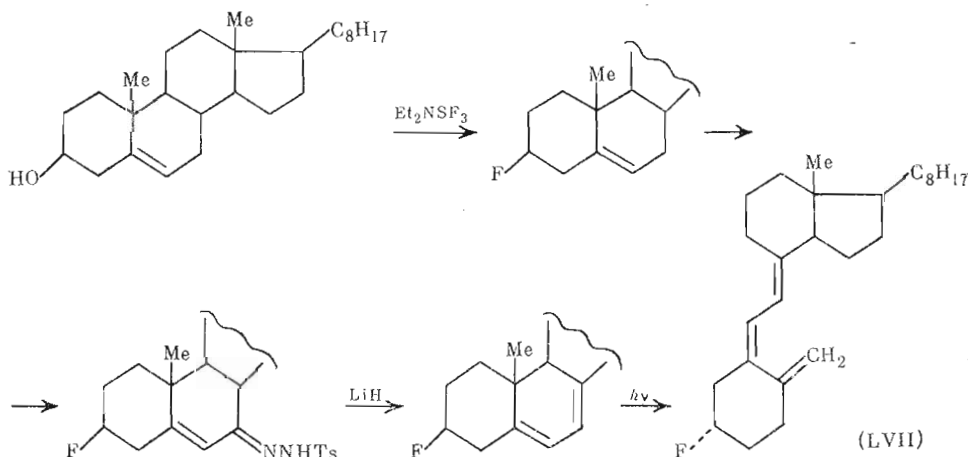
До сих пор описывалось получение различных стероидов путем полного синтеза, однако мы не ограничивали себя только этим путем и для получения ряда других физиологически активных веществ использовали и методы частичного синтеза.

Так, был проведен ряд работ по получению провитаминов группы D, столь важных для медицины и сельского хозяйства.

Совместно с Институтом биохимии им. Палладина АН УССР был разработан [12] технологически приемлемый способ получения 7-дегидрохолестерина (провитамина D₃) через ацетат 7-бромхолестерина (LIV). Было установлено, что при действии на последний смеси α-пиколина и NaHCO₃ в присутствии ионофора вначале происходит изомеризация 7β-бромпроизводного в 7α-бромпроизводное, а затем гладкое дегидробромирование (с одновременным дезацетилированием) в 7-дегидрохолестерин (LV).

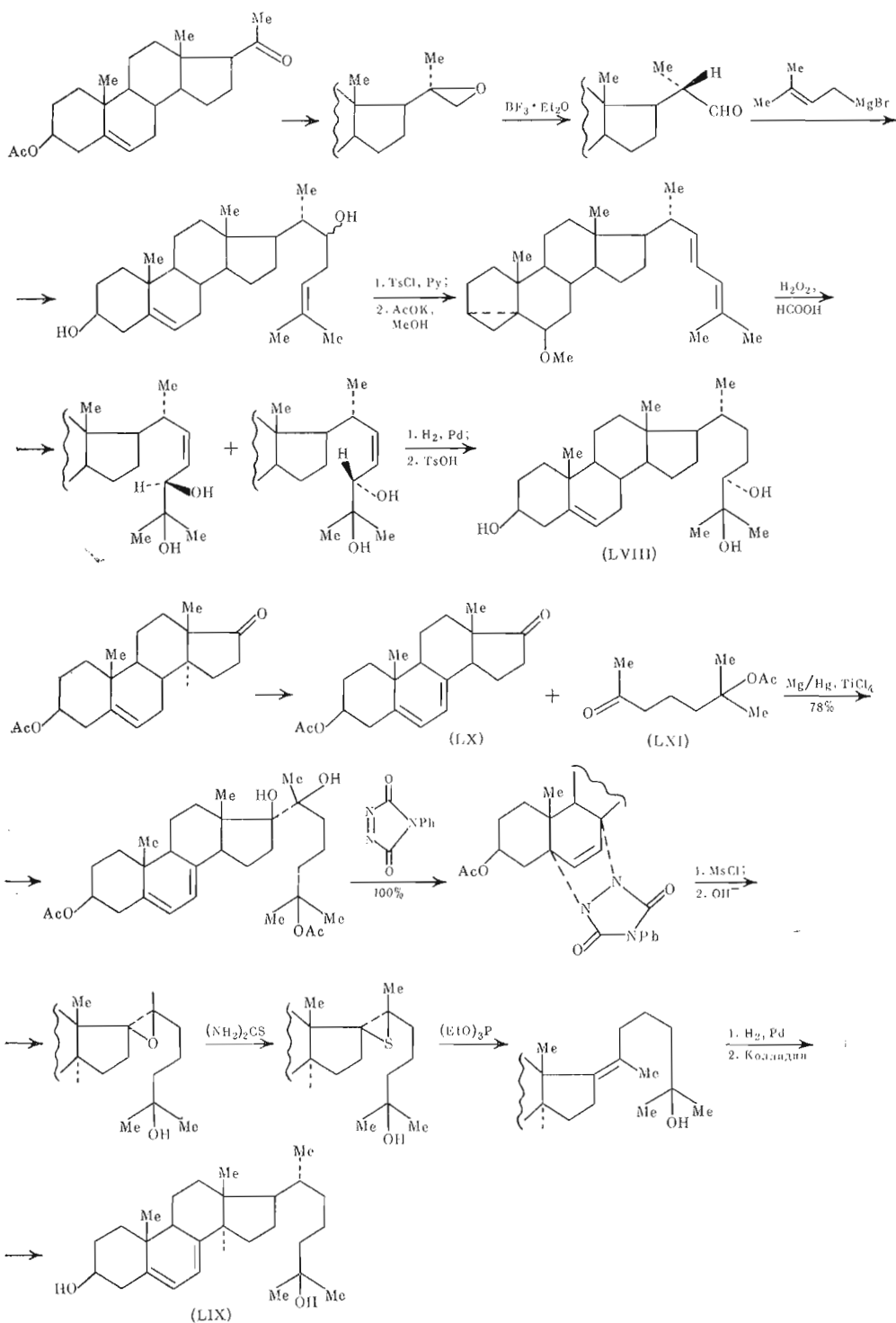


Одновременно был разработан второй метод, заключающийся в окислении ацетата холестерина в 7-кетопроизводное (LVI), тозилгидразон которого под действием гидрида лития (с последующим дезацетилированием) также дает 7-дегидрохолестерин (LV) высокой степени чистоты. Этот метод оказался успешным для получения 3-фтораналога витамина D₃ (3-фторхолекальциферола, LVII) по следующей схеме [13].



Оба эти метода были применены также и для получения $\Delta^{5,7}$ -диенов группы андростана.

Как известно, в группу стероидов, обладающих активностью витамина D₃, входят его гидроксированные производные в положениях 25 и 24, 25. Поэтому получение соответствующих оксипроизводных холестерина, которые можно превратить в витамины, представило для нас большой интерес. На нижеследующих схемах показано получение (24*R*),25-диоксистерина (LVIII) исходя из ацетата прегненолона [14]

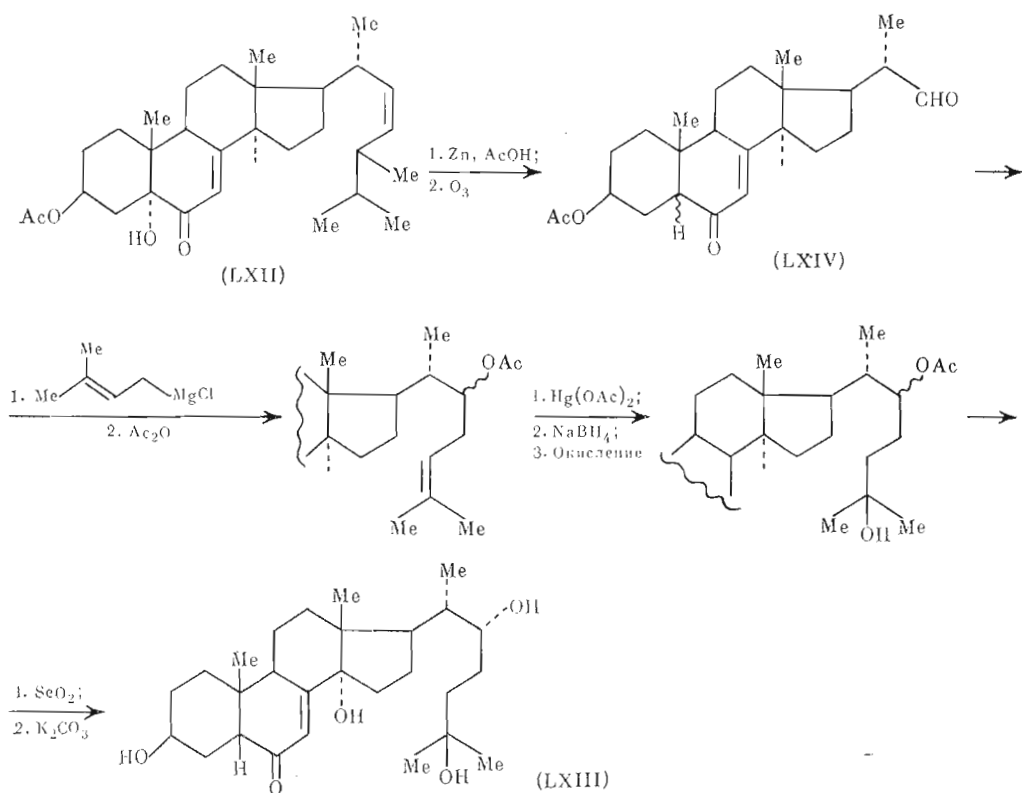


и 25-оксипрехолекальциферола (LIX) исходя из ацетата дегидроэпиандростерона [15].

Для получения 25-оксипрехолекальциферола (LIX) была удачно использована реакция совместного восстановления двух кетонов, ацетата $\Delta^{3,17}$ -андростадиен-3 β -ол-17-она ((LX); получен из ацетата дегидроэпиандростерона методом бромирования — дегидробромирования, изложенным выше) и ацетата 6-метилгептан-6-ол-2-она (LXI), в результате чего был сразу получен скелет нужного стероида.

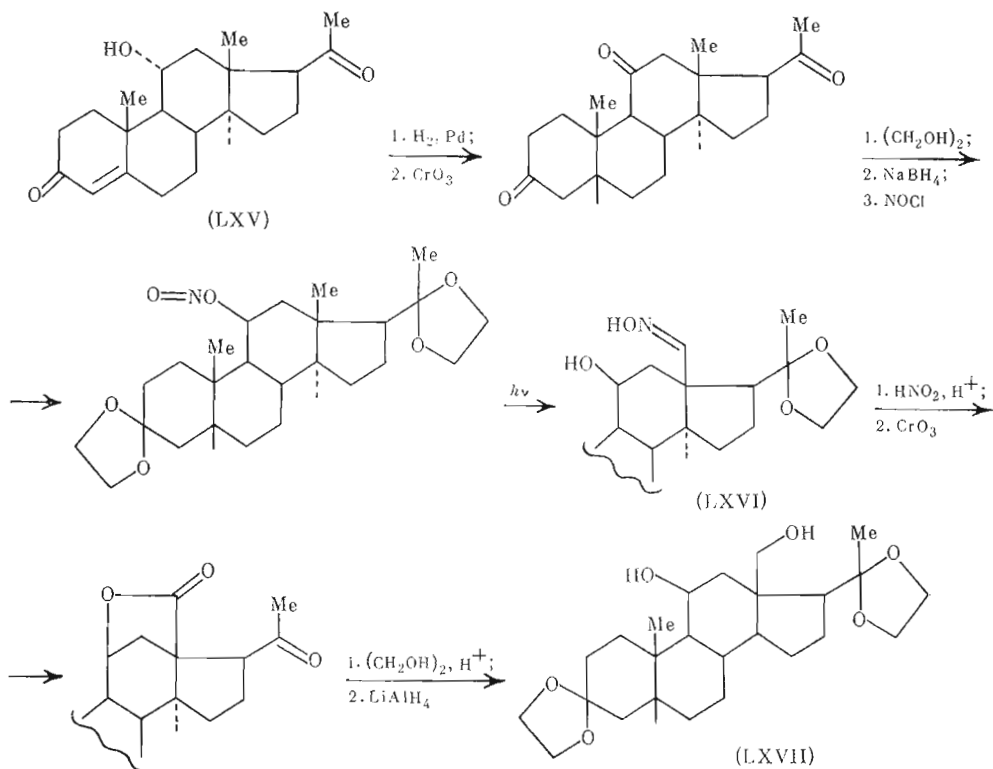
Среди полигидроксилированных производных холестерина сейчас большое внимание привлекают гормоны лишки насекомых — экдизон, экдистерон и их аналоги и производные, поскольку они позволяют контролировать популяцию вредителей и поэтому перспективны для сельского хозяйства.

Исходя из доступного так называемого «кетона Буравого» (LXII) (получается окислением эргостерина) нами был осуществлен синтез активных 2-дезоксизекдизона, 2-дезоксизекдистерона [16] и их возможного метаболита — 2-дезоксизекдистерона [17]. Получение 2-дезоксизекдизона (LXIII) представлено на следующей схеме:

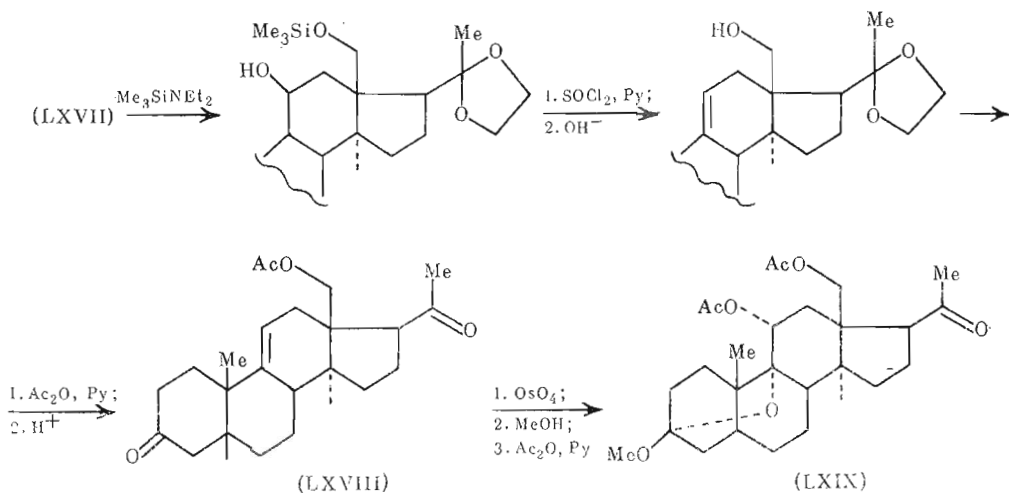


На конечной стадии наряду с целевым 2-дезоксизекдизоном ((LXIII); общий выход 20%, считая на альдегид (LXIV)) было выделено около 2% его $\Delta^{8(9)}$ -изомера, премиксистерона.

Метод частичного синтеза был с успехом применен для получения дигидробатрахогексина — мощного токсического кардиотоника, который наряду со своими производными был необходим для изучения проблемы передачи нервного импульса [18]. Исходным продуктом был выбран доступный прогестерон, превращенный микробиологическим окислением в 11 α -оксипрогестерон (LXV). Для введения кислородной функции в положение 18 была использована реакция Бартона, которая в основном приводит к оксиму (LXVI) наряду с продуктами функционализации 19-CH₃-группы.



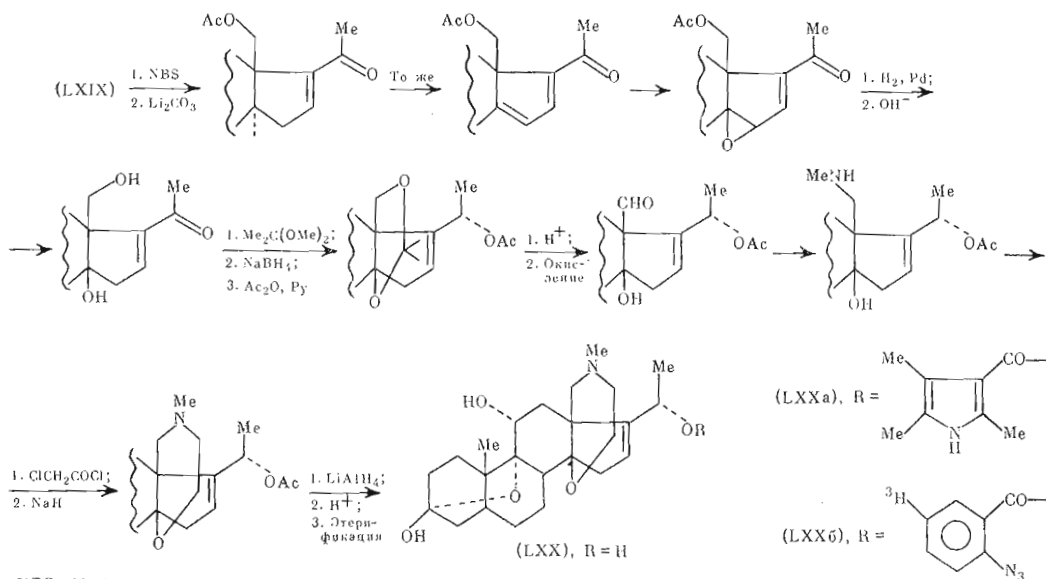
Для селективной защиты первичной гидроксильной группы в диоле (LXVII) наиболее подходящим реагентом оказался диэтиламинотриэтилсилан. В результате ряда реакций был получен дикетон (LXVIII), который при окислении окисью осмия дал ключевое соединение (LXIX).



Введение в кольцо D двойных связей было достигнуто методом бромирования — дегидробромирования, а для введения 14β-оксигруппы использовался метод Ружички.

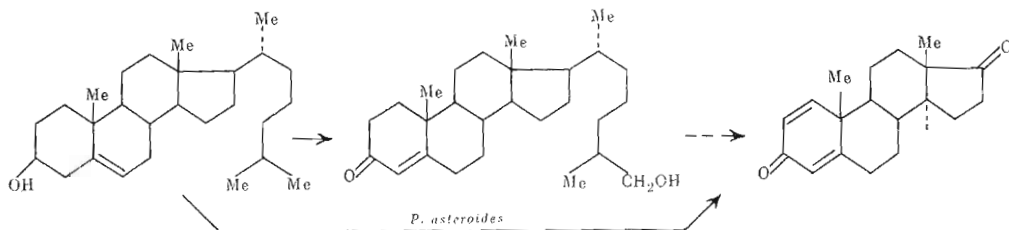
Для построения оксазепинового кольца использовался метод Верли [19], который уже был применен нами ранее для получения азотсодержащего стероида (XLVI). Наряду с дигидробатрахотоксином (LXX) были получены его эфиры (LXXa) и (LXXб); последний был использован для исследования натриевых каналов.

Частичный (а также и полный) синтез часто включает в себя процессы, протекающие под влиянием ферментов из микроорганизмов, и это



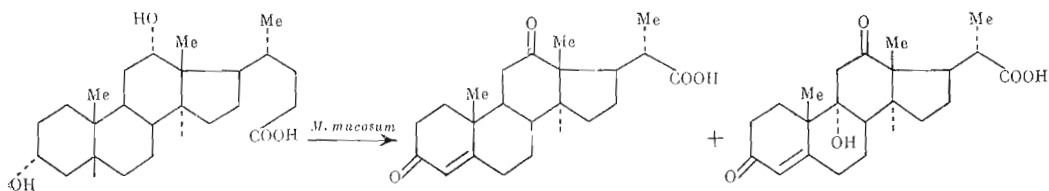
NBS - N-бромсукцинимид

направление также нашло отражение в наших работах по химии стероидов. Здесь следует упомянуть микробиологическое окисление холестерина, которое в конечном итоге ведет к отщеплению боковой цепи. Нам удалось с помощью штамма *Mycobacterium* sp. 2104 выделить наряду с холестеноном небольшие количества 26-окси- Δ^4 -холестенона [20] и таким образом показать, что в ходе ферментативного превращения холестерина в андростадиендион-3,17 по крайней мере один из путей идет через первоначальное окисление терминального метила боковой цепи.



Наилучшие выходы андростадиендиона (30–32%) из холестерина достигались при ферментации с культурой *Proactinomyces asteroides* в присутствии хлористого кобальта [21].

Исследование микробиологической деградации дезоксихолево́й кислоты (с *Mycobacterium mucosum* 1210) показано, что наряду с обычным ферментативным окислением гидроксильных групп до карбонильных и β -окислением боковой цепи имеет место гидроксильное в положении 9 α [22].



Сходным превращениям (с этим же микроорганизмом) подвергалась и холевая кислота.

Как видно, возможности применения частичного, энзиматического и полного синтеза и их комбинаций исключительно велики и позволяют получать стероидные соединения самых разнообразных типов, в том числе и с различной физиологической активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ананченко С. Н., Торгов И. В. Докл. АН СССР, 1959, т. 127, с. 553–558; *Torgov I. V. Pure and Appl. Chem.*, 1963, № 6, p. 525–544.
2. Ананченко С. Н., Чигирь Р. Н., Торгов И. В. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1973, с. 1628–1632.
3. Кошов К. К., Ананченко С. Н., Торгов И. В. Химия природн. соед., 1965, т. 172, № 3, с. 172–180.
4. Серебрякова Т. А., Парнес Э. Н., Захарычев А. В., Ананченко С. Н., Торгов И. В. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1969, № 3, с. 725.
5. Серебрякова Т. А., Захарычев А. В., Мальгина М. А., Ананченко С. Н., Торгов И. В. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1973, № 8, с. 1916–1917.
6. Gibian H., Kieclich K. *Tetrahedron Lett.*, 1966, p. 2321–2340.
7. Гуляя В. Е., Ананченко С. Н., Торгов И. В., Коцеев К. А., Бычкова Г. Г. Биорган. химия, 1979, т. 5, с. 768–775.
8. Захарычев А. В., Касымов С. К., Ананченко С. Н., Торгов И. В. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1969, № 8, с. 1790; там же, 1973, № 1, с. 96–100.
9. Платонова А. В., Лайлиев А. О., Ананченко С. Н., Торгов И. В. Биорган. химия, 1982, т. 8, с. 413–421.
10. Платонова А. В., Лайлиев А. О., Ананченко С. Н., Торгов И. В. Биорган. химия, 1982, т. 8, с. 542–549.
11. Леаченко Н. К., Свиридова А. П., Сегаль Г. М., Торгов И. В. Биорган. химия, 1978, т. 4, с. 1651–1659; *Segal G. M., Levchenko N. K., Torgov I. V. J. Chem. Res.*, 1978, p. 410–415.
12. А. с. 910654 (СССР). Способ получения 7-дегидрохолестерина/Яхимович Р. И., Сегаль Г. М. Оpubл. в Б. И., 1982, № 9.
13. Яхимович Р. И., Климашевский В. М., Сегаль Г. М. Хим.-фарм. ж., 1976, т. 10, № 3, с. 58–64.
14. Сегаль Г. М., Торгов И. В. Биорган. химия, 1979, т. 5, с. 1668–1676.
15. Сегаль Г. М., Торгов И. В. Биорган. химия, 1981, т. 7, с. 429–435.
16. Сегаль Г. М., Сыдыков Ж. С., Торгов И. В. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1982, с. 317–325.
17. Сыдыков Ж. С., Сегаль Г. М. Биорган. химия, 1976, т. 2, с. 1634–1641.
18. Yelin E., Leonov V., Tikhomirova O., Torgov I. V. *Toxins as tools in neurochemistry/Eds Hucho F., Ovchinnikov Y. B. — N. Y.: W. de Gruyter*, 1983, p. 25–33.
19. Imhof R., Gössinger E., Graf W., Berner-Fenz L., Berner H., Schaufelberger R., Wehrli H. *Helv. chim. acta*, 1973, v. 56, p. 139–160.
20. Zaretskaya I. I., Kogan L. M., Tikhomirova O. B., Sis J. D., Wulfson N. S., Zaretskii V. I., Zaiкин V. G., Skryabin G. K., Torgov I. V. *Tetrahedron*, 1968, v. 24, p. 1595.
21. Лебедева Ж. Д., Тихомирова О. Б., Коган Л. М., Зарецкая И. И., Скрыбин Г. К., Торгов И. В. Изв. АН СССР. Сер. биол., 1972, с. 529–533.
22. Северина Л. О., Торгов И. В., Скрыбин Г. К. Докл. АН СССР, 1969, т. 184, с. 963–965.

Поступила в редакцию
8.V.1984

CHEMISTRY OF STEROIDS

TORGOV I. V.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, Academy
of Sciences of the USSR, Moscow*

A review of steroid chemistry research carried out in the Institute in 1959–1984 has been presented. On the basis of Torgov – Ananchenko reaction, hormonal steroids – estrogens and anabolics as well as 14 β -hydroxysteroids with the inhibitory action on the ATPase have been obtained. A partial synthesis has been used for the preparation of previtamin D, some insect molt hormones and highly active steroids such as dihydro-batrachotoxinine and its derivatives which are necessary for the study of nerve impulse transmission. Some microbiological transformations of synthetic and natural steroids have been described.