

ТЕМА 12. Стероиды.

ПЛАН.

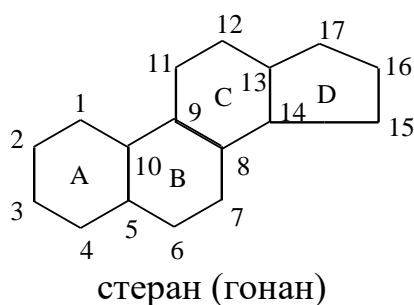
1. Химическое строение стероидов.
2. Пространственное строение стероидов.
3. Классификация стероидов. Номенклатура.
4. Андрогены.
5. Эстрогены.
6. Гормоны коры надпочечников (кортикостероиды).
7. Желчные кислоты.
8. Стерины.
9. Генины (агликоны) сердечных гликозидов.

1. Химическое строение стероидов.

Стероиды - большая группа физиологически активных соединений. Среди них известно огромное число природных веществ, чаще животного происхождения, которые выполняют в организме определенные жизненно важные функции. Многие стероидные соединения получены к настоящему времени синтетически. Некоторые из них по своему физиологическому действию превосходят природные. Синтетические препараты, наряду с природными, применяются медициной.

Структурной основой стероидов является углеродный скелет *стерана* (*гонана*). Стеран — полициклический углеводород циклопентанопергидрофенантрен.

Структура стерана. Нумерация атомов (IUPAC).



Молекулы большинства природных стероидов имеют некоторые общие особенности химического строения:

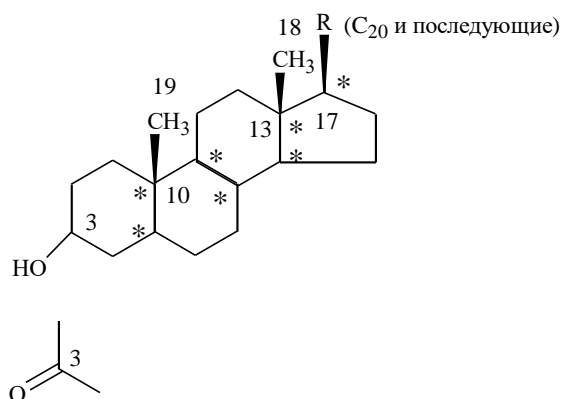
1) десятый (C_{10}) и тринадцатый (C_{13}) атомы углерода стерановой основы в структуре большинства стероидов имеют метильные заместители (ангулярные, т.е. угловые, метильные группы);

2) у третьего (C_3) атома углерода, обычно, присутствует кислородсодержащая функциональная группа (гидрокси-, оксо-группы);

3) у семнадцатого (C_{17}) атома углерода углеводородный заместитель может отсутствовать или иметь разный состав; углеводородная природа этого заместителя является главным признаком, различающим родоначальные стероидные углеводороды, которые служат основой

химической классификации стероидов. Молекулы стероидов могут содержать кратные связи и функциональные группы в стерановой основе и углеводородных заместителях.

Некоторые общие особенности природных стероидов.



2. Пространственное строение стероидов.

Пространственное строение молекулы стероида характеризуется конфигурацией заместителей в стереогенных центрах (у асимметрических углеродных атомов) и конформацией молекулы. Пространственное строение для стероида является его важнейшей особенностью, которая наряду с другими свойствами, делает возможным участие стероида в определенных биохимических процессах.

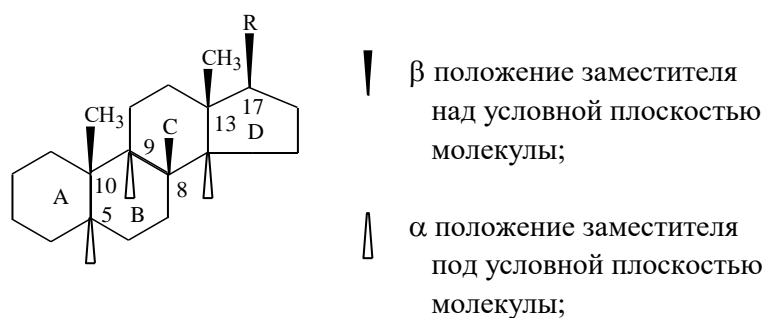
Конфигурационное строение.

Стероиды – хиральные соединения. Стерановая основа их молекул имеет шесть центров хиральности, т.е. предполагает возможность 2^6 стереоизомеров. Появление заместителей на этой структуре увеличивает число стереоизомеров. Известное число стереоизомерных стероидных соединений существенно меньше прогнозируемого. Тем не менее характеристика строения каждого стероида требует указания конфигурации всех стереогенных центров молекулы.

Для обозначения конфигурации заместителей (или атомов водорода) в стереогенных центрах стерановой основы используют α , β -номенклатуру. Символом α обозначается положение заместителя, если его связь с центром хиральности направлена вниз, под условную плоскость молекулы, и символом β , если связь направлена вверх. При записи строения стероида β -конфигурацию заместителя показывают темной клиновидной связью (**|**), α -конфигурацию – светлой или пунктирной клиновидной связью.

У природных стероидов углеводородные заместители атомов углерода C₁₀, C₁₃ и C₁₇ имеют β -конфигурацию.

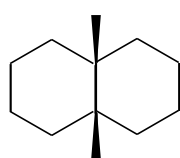
Пример записи конфигурации стероида:



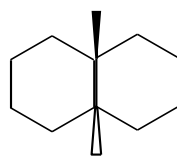
Стероиды с α -конфигурацией заместителя (или атома водорода) у пятого (C_5) атома углерода образуют 5α -стереохимический ряд стероидов, с β -конфигурацией - 5β -стереохимический ряд.

Конфигурация заместителей в ангулярных (угловых) центрах хиральности молекулы стероида обуславливает типы сочленения его колец А, В, С и D. Возможны цис- и транс-сочленения. При цис-сочленении заместители на концах общей связи двух колец имеют одинаковую конфигурацию, при транс-сочленении – противоположную.

Цис- и транс-сочленения колец:



цис-сочленение



транс-сочленение

У природных стероидов кольца А и В имеют сочленение транс- или цис-, кольца В и С – только транс-, кольца С и D – обычно, транс (только у агликонов сердечных гликозидов кольца С и D цис-сочленены). Стероиды с транс – А/В – сочленением соответствуют 5α -стереохимическому ряду стероидов, с цис-А/В-сочленением - 5β -ряду.

Типы сочленения циклов природных стероидов.

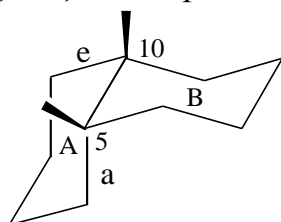
Пара циклов	Тип сочленения
А/В	цис- (5β -стереохимический ряд) транс- (5α -стереохимический ряд)
В/С	транс-
С/Д	транс- (цис – у сердечных гликозидов)

Конформация стероидов (форма молекулы).

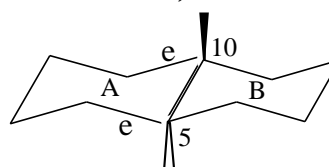
Особенностью конформационного строения молекул стероидов является отсутствие у них конформационных превращений, другими словами, форма молекулы стероида, из-за сложности ее химического строения, практически, не изменяется.

Молекула стероида неплоская, циклогексановые кольца А, В и С имеют кресловидную конформацию, цикlopentanовое кольцо D – конформацию конверта. Конформационное строение молекулы в целом определяется конфигурацией стероида. Например, цис- и транс-сочлененные кольца А и В образуют разные конформации.

Конформации цис- и транс-сочлененных колец А и В:



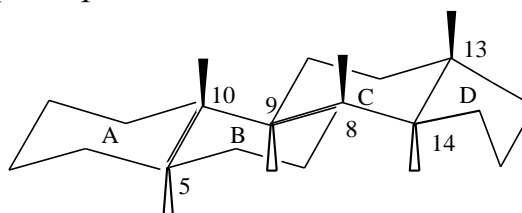
цис- (еа)



транс- (ее)

Конформации цис- и транс-сочлененных колец различаются энергией. Более устойчива транс-сочлененная система, поскольку в случае ее структуры циклы используют только экваториальные связи друг друга.

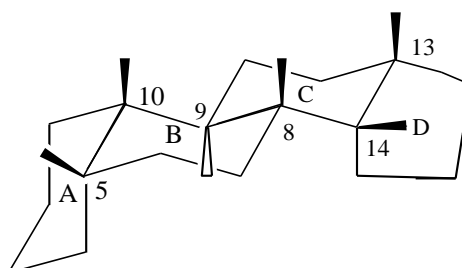
Конформационное строение транс-транс-транс и цис-транс-цис сочлененных структур стероидов:



A/B транс (5 α -стероид)

B/C транс

C/D транс



A/B цис (5 β -стероид)

B/C транс

C/D цис


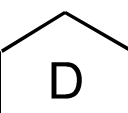
3. Классификация стероидов. Номенклатура.

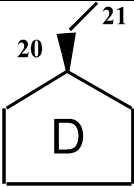
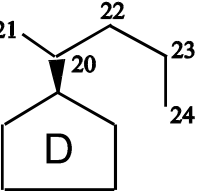
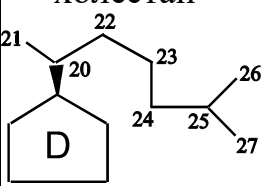
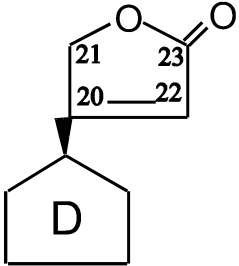
В химии стероидные соединения классифицируют по природе родоначальных стероидных углеводов, которые различаются составом, главным образом, углеводородного заместителя у семнадцатого (C₁₇) атома углерода стерановой основы: *эстран* и *андростан* не имеют углеводородного заместителя в этом положении, у *прегнана* при C₁₇ есть этильный радикал, у *холана* и *холестана* – более сложные радикалы, состоящие, соответственно, из пяти и восьми атомов углерода. Стероидные агликоны (генины) сердечных гликозидов у C₁₇ имеют неопределенное пяти- или шестичленное лактонное кольцо и называются, соответственно, *карденолидами* и *буфадиенолидами*.

Медицинская классификация стероидов основана на их биологической функции или физиологическом действии. Производные эстрана выполняют функцию женских, а производные андростана – мужских половых гормонов. Производными прегнана являются кортикостероиды (гормоны коры надпочечников), производными холана являются желчные кислоты, производными холестерана – стерины.

В таблице показаны шесть групп стероидов, примеры соединений, их тривиальные и систематические названия. Систематические названия построены на тривиальных названиях родоначальных углеводов и используют обычные для заместительной химической номенклатуры обозначения функциональных групп и кратных связей. Символами α- и β-обозначена конфигурация заместителей в хиральных центрах.

Классификация и номенклатура стероидов.

№ п/п	Группа стероидов	Родоначальный углеводорода	Тривиальное	Систематическое
1	Мужские половые гормоны, Андрогены	андростан 	тестостерон андростерон	17β-гидроксиандростен-4-он-3 3α-гидрокси-5α-андростан-он-17
2	Женские половые гормоны, эстрогены	эстран 	эстрадиол эстриол эстрон	эстратриен-1,3,5(10)-диол-3,17β эстратриен-1,3,5(10)-триол-3,16α, 17β 3-гидроксиэстратриен-1,3,5(10)-он-17
3	Гормоны коры надпочечников	прегнан	дезоксикортикостерон альдостерон	21-гидроксипрегнен-4-дион-3,20 11β,21-дигидрокси-прегнен-4-трион-3,18,20

	(кортикостероиды)		кортикостерон гидрокортизон кортизон	11 β ,21-дигидрокси-прегнен-4-дион –3,20 11 β ,17 α ,21-тригидрокси-прегнен-4-дион-3,20 17 α ,21-дигидрокси-прегнен-4-трион-3,11,20
4	Желчные кислоты		холевая кислота дезоксихолевая кислота	3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-5 β -холан-24-овая кислота 3 α ,12 α -дигидрокси-5 β -холан-24-овая кислота
5	Стерины		холестерин эргостерин	холестен-5-ол-3 β 24-метилхолестатриен-5,7,22-ол-3 β
6	Генины сердечных гликозидов		дигитоксигенин строфантин	3 β ,14 β -дигидрокси-5 β -карден-20(22)-олид 3 β ,5 β ,14 β -тригидрокси-карден-20(22)-олид-19-аль

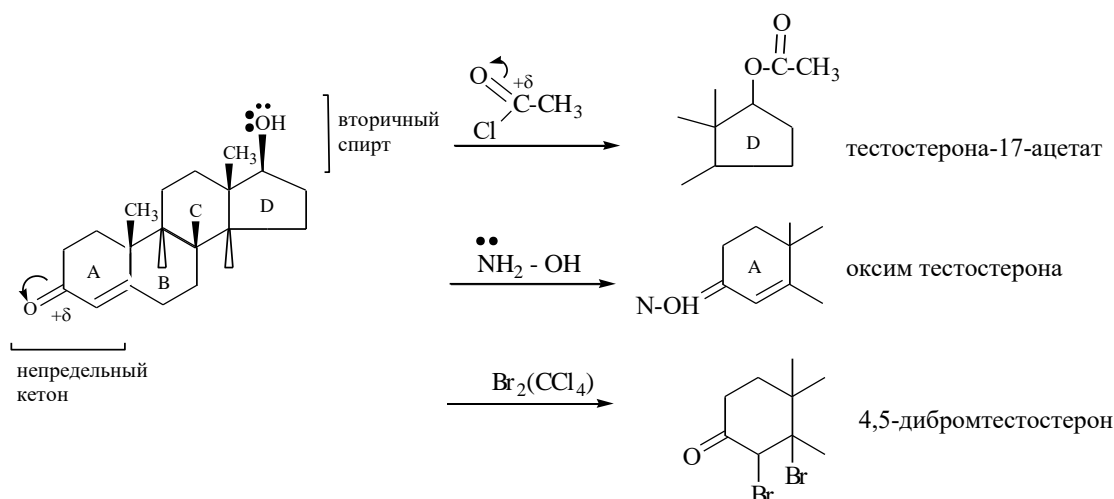
4. Андрогены.

Стероиды этой группы являются мужскими половыми гормонами. Их недостаток вызывает нарушения азотного и фосфорного обмена, атрофию скелетной мускулатуры.

По химическому строению андрогены – производные андростана.

Главные мужские гормоны – тестостерон и андростерон. Получены также синтетические андрогены, например, высокоэффективный гормон метилтестостерон (17 α -метилтестостерон).

Строение тестостерона.

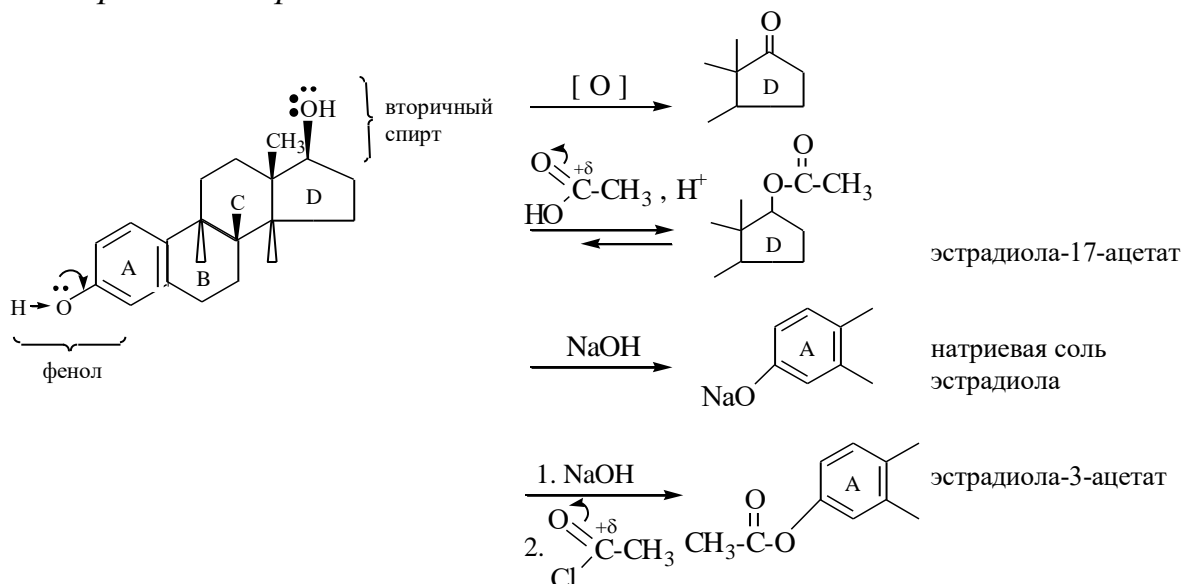


5. Эстрогены.

Эстрогены – женские половые гормоны. Они найдены также в составе растений (цветы ивы, кокосовые орехи). Получают эстрогены и синтетически.

По химическому строению эстрогены являются производными эстрана. Характерные структурные особенности: отсутствие углеводородного заместителя при C_{17} ; кольцо А имеет ароматическое строение, поэтому отсутствует и ангулярная метильная группа при C_{10} . Наиболее важные эстрогены – эстрадиол, эстриол, эстрон. Эстрадиол наиболее физиологически активный гормон.

Строение эстрадиола:



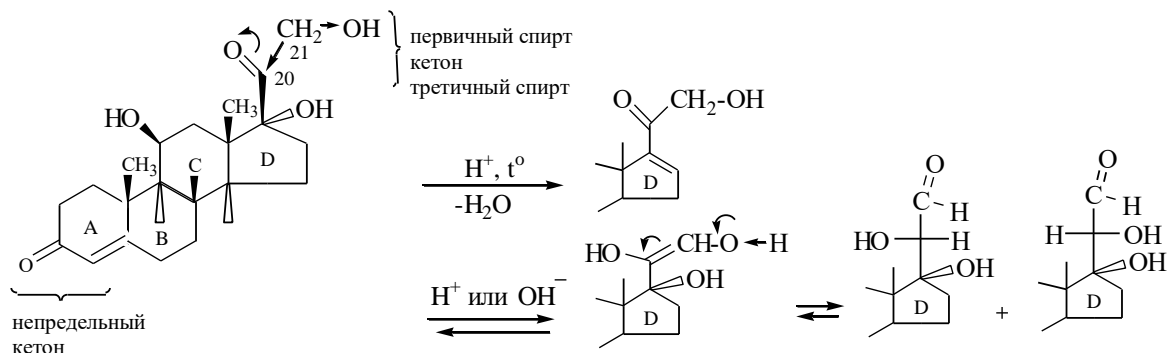
6. Гормоны коры надпочечников (кортикостероиды).

В настоящее время изучено около 40 гормонов этой группы. Они выполняют важнейшие функции регуляторов обмена веществ. Делятся на две группы: глюкокортикоиды (отвечают за углеводный обмен), например, кортизон и кортизол; минералокортикоиды (водно-солевой обмен) – дезоксикортикостерон, альдостерон.

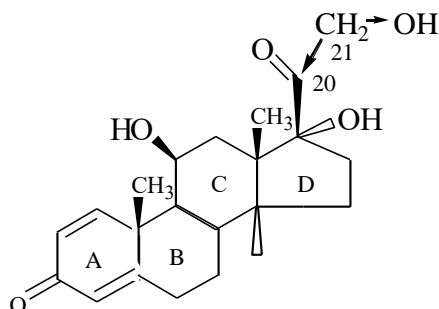
Получены синтетические кортикостероиды – преднизолон, преднизон, дексаметазон и другие. Их физиологическая активность часто больше, чем у природных гормонов. Широко применяются в медицине.

По химическому строению кортикостероиды являются производными прегнана.

Строение гидрокортизона:



Строение преднизолона: 11 β , 17 α , 21- тригидроксипрегнадиен-1.4-дион-3,20.



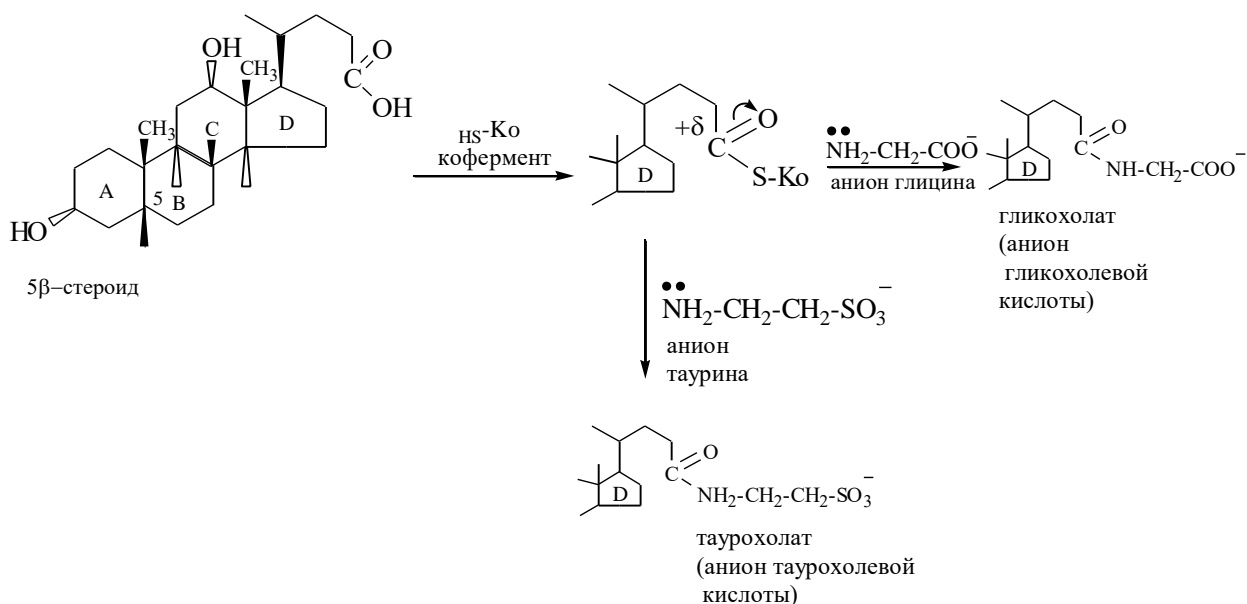
7. Желчные кислоты.

Натриевые соли желчных кислот составляют большую часть желчи. Желчные кислоты образуются в печени человека и животных из стероидов. Важнейшие желчные кислоты-холевая, дезоксихолевая, гликохолевая. Соли желчных кислот являются природными детергентами, поверхностно-активными веществами. Они переводят в раствор малорастворимые в воде вещества (например, пищевые жиры), способствуют усвоению пищи.

Из желчи животных выделяют холевую кислоту и используют ее как исходное соединение в одном из способов синтеза.

По химическому строению желчные кислоты – производные холана.

Строение холевой кислоты:



8. Стерины.

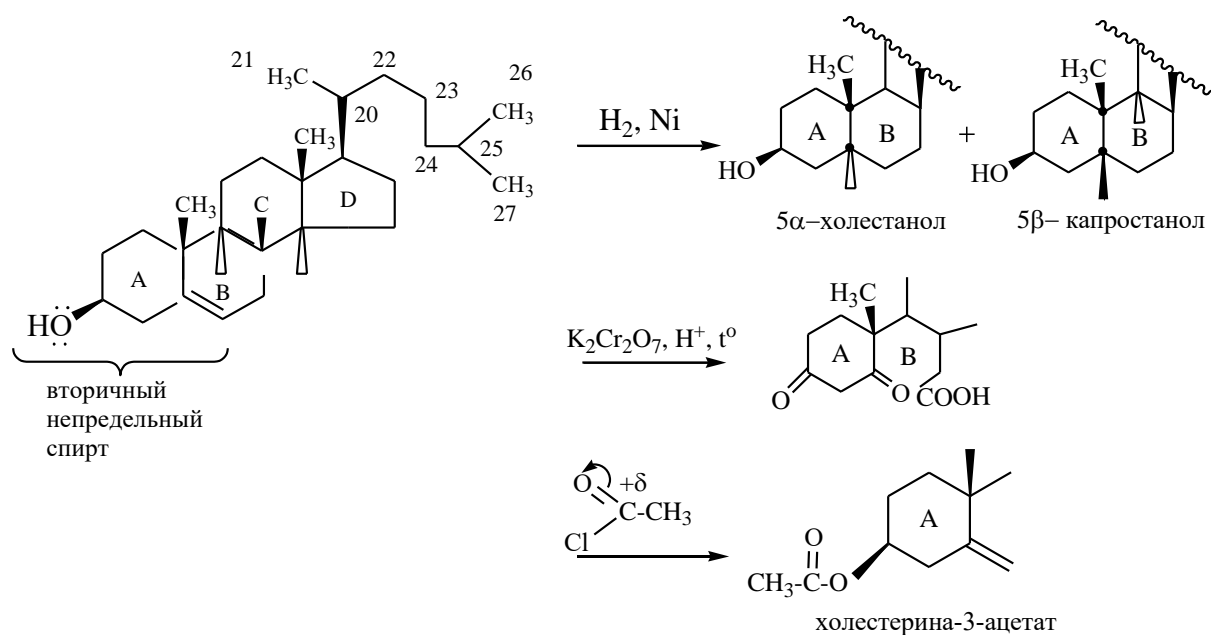
Стерины являются в организме предшественниками желчных кислот, стероидных гормонов, витаминов группы D. Стерины классифицируют по происхождению на зоостерины (стерины животных), фитостерины (стерины растений), микостерины (стерины грибов), стерины микроорганизмов.

Стерины по химической природе это вторичные одноатомные спирты, производные холестерина, которые различаются степенью ненасыщенности и числом атомов углерода в углеводородном радикале при C₁₇.

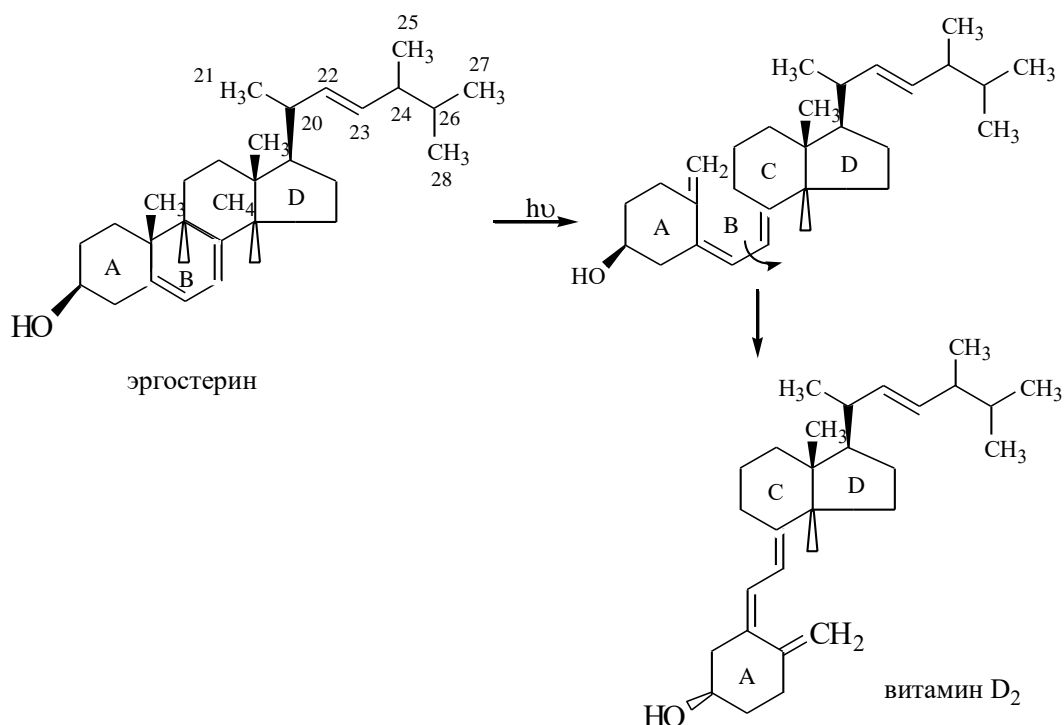
Наиболее известен холестерин, который содержится в организмах животных во всех тканях. В печени с холестерином происходят окислительные изменения, главным образом, в углеводородном радикале, холестерин дает начало холевой кислоте и стероидным гормонам.

Эргостерин является предшественником витамина D₂, который изомерен эргостерину. Солнечный свет инициирует эту изомеризацию.

Строение холестерина.



Строение эргостерина и витамина D₂:



Провитамин D₃ (7-дегидрохолестерин) под действием света претерпевает изменения, аналогичные эргостерину, и изомеризуется в витамин D₃.

9. Генины (агликоны) сердечных гликозидов.

Сердечные гликозиды – большая группа природных стероидных гликозидов. Их сахарная часть образована моно- и олигосахаридами, а агликон (в химии стероидов называется *генин*) имеет стероидную природу. Сердечные гликозиды сердечноактивные сильнодействующие вещества. В определенных малых дозах они нормализуют работу сердечной мышцы, в

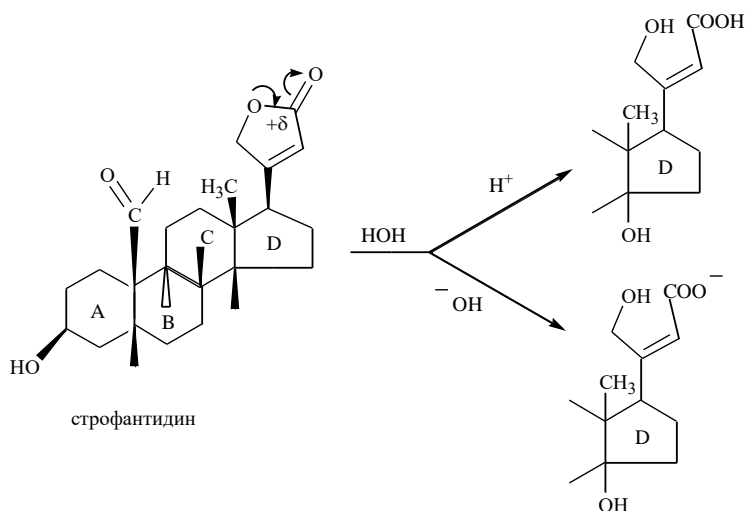
больших дозах вызывают остановку сердца. В природе сердечные гликозиды содержатся в составе довольно большого числа растений, таких как, ландыш, наперстянка пурпурная, семейство лютиковых и других.

Агликон (генин) сердечных гликозидов имеет следующие особенности строения: цис-сочленение колец А/В (это 5 β -стероиды) и цис-сочленение колец С/Д; у семнадцатого атома углерода (С₁₇) в качестве заместителя находится неопределённое лактонное кольцо – пятичленное у карденолидов и шестичленное у буфадиенолидов.

Примерами агликонов с пятичленным лактонным кольцом (карденолидов) являются дигитоксигенин и строфантин. Гликозиды с дигитоксигенином могут быть получены из наперстянки (например, ланатозид А). Гликозиды со строфантидином выделяют из строфанта, например, строфантин.

В процессе извлечения сердечных гликозидов из растительного сырья, уже в процессе сушки растений возможен гидролиз гликозидных связей в сахарной части соединения и лактонного цикла (сложный эфир) в агликоне. Допускается частичный гидролиз гликозидных связей с образованием так называемых вторичных гликозидов (имеют более короткую олигосахаридную цепь). Гидролиз лактонного кольца недопустим, так как в этом случае физиологическое действие сердечного гликозида нарушается.

Строение строфантидина:



Пример строения сердечного гликозида.

Строфантин: β -D-глюкопиранозил-1,4-2,3-дидезокси-3-метокси- β -D-рибопиранозил-1,3-строфантин

