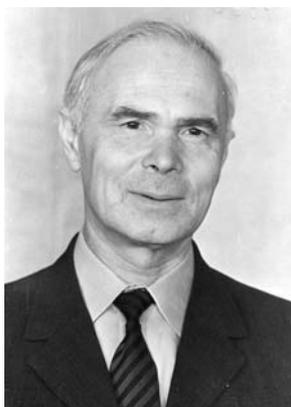


**ИГОРЬ ТОРГОВ И ЕГО РЕАКЦИЯ ПОЛНОГО СИНТЕЗА
СТЕРОИДОВ: К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ УЧЁНОГО***Р.И. Жданов, И.Дж. Кори*

Член-корреспондент АН СССР и РАН, доктор химических наук, профессор Игорь Владимирович Торгов (1912–2007)¹ – один из самых блестящих химиков-биооргаников прошлого столетия [1–5], он открыл новую последовательность реакций для синтеза стероидных гормонов [6–8], названную в химической литературе его именем [9–11]. Термины: «реакция Торгова» [9, 12], «последовательность реакций Торгова» [13], «циклизация Торгова» [14], «химия Торгова» [15], «стандартная методика Торгова» [16], «реакция, интермедиат и карбокатион Торгова» [10, 11], «реагент Торгова и (+)-диен Торгова» (ключевой интермедиат эстрогена) [17, 18], «синтез эстрогена Торгова» [19], – получили широкое признание и используются в органической и биорганической литературе. «Реакция Торгова» явилась основой оригинального способа полного химического синтеза стероидных гормонов, что позволило организовать их крупнотоннажное промышленное производство на заводах компании Schering AG (Берлин, Германия) [14].

Научная карьера И.В. Торгова, длившаяся 67 лет, прерывалась лишь дважды. Впервые это произошло в период сталинских репрессий в 1937–1938 гг., когда он находился в заключении в течение полутора лет в камерах ГУЛАГа

¹ Родился 12 февраля 1912 г. в Казани. Отец И.В. Торгова происходил из семьи польских дворян, сосланных в Казань после подавления Польского восстания Российской империей в 1863 г. В период Гражданской войны в Сибири служил в Белой армии адмирала Колчака, погиб в ходе этой войны. Мать Игоря Владимировича происходила из семьи рязанских татар.

на «Чёрном озере» в Казани. Причиной его ареста был анекдот, рассказанный им в компании казанских студентов. Во второй раз его карьера была прервана во время Второй мировой войны в 1941–1945 гг., когда он сражался в рядах Красной армии против фашистской Германии.

Горький опыт тюрьмы не сломил воли И.В. Торгова и его стремления к науке. Начало становления Игоря Владимировича как химика произошло в Химической школе Казанского университета, которая в XIX веке дала миру таких великих химиков, как Николай Зинин (первый синтез анилина из нитробензола), Александр Бутлеров (теория строения органических соединений, а также многочисленные первые синтезы важных веществ), Владимир Марковников (правило Марковникова), Александр Зайцев (реакция Зайцева) и другие, а в XX веке: Александр и Борис Арбузовы (перегруппировка Михаэлиса – Арбузова), Гильм Камай (мышьякорганические соединения), Аркадий Пудовик (реакция Пудовика). Обладая блестящей памятью и неординарным мышлением, И.В. Торгов получил обширные и глубокие знания в различных областях органической химии. Академик Борис Александрович Арбузов спустя много лет вспоминал, что И.В. Торгов сдал экзамен по органической химии лучше, чем кто-либо другой в Казани в XX столетии. Именно здесь И.В. Торгов получил мощный творческий импульс к работе в области органического синтеза.

После окончания Казанского химико-технологического института¹ он отправился в Москву в аспирантуру Института органической химии АН СССР. В 1939 г. он блестяще сдал вступительный экзамен по органической химии перед комиссией под руководством академика А.Н. Несмеянова – будущего президента Академии наук СССР. А.Н. Несмеянов попросил Игоря Торгова написать структурные формулы и примеры синтеза алкалоидов. Комиссия была поражена ответом – Торгов написал формулы хинина, кокаина и пилокарпина, а также их синтезы. Великие русские химики Николай Зелинский, Алексей Фаворский, Иван Каблуков, Михаил Кучеров, Иван Назаров и Александр Несмеянов работали в институте в то время.

Работа И.В. Торгова в Институте органической химии АН СССР в Москве была приостановлена на три года в период Великой Отечественной войны. Демобилизовавшись из Красной армии в 1944 г., И.В. Торгов вернулся в лабораторию академика И.Н. Назарова и продолжил работу над диссертацией. Профессор И.Н. Назаров с учениками в то время успешно развивал область химии ацетилена. Работая в его лаборатории, И.В. Торгов впервые синтезировал важные химические соединения, такие как винилэтилкарбинол и дивинилкетон. В 1947 г. он защитил кандидатскую диссертацию. Богатые синтетические возможности химии ацетилена позволили И.В. Торгову вплотную подойти к синтезу сложных полициклических кетонов, к которым относился ряд природных соединений, в частности стероиды. Докторская диссертация И.В. Торгова (1953) была результатом этих шестилетних исследований.

В 1958 г. академик М.М. Шемякин пригласил И.В. Торгова руководить лабораторией химии стероидов в Институте химии природных соединений АН СССР в Москве. Работая там, профессор И.В. Торгов выиграл мировую гонку за полный

¹ Почти 5 лет он функционировал вместо химического факультета Казанского университета.

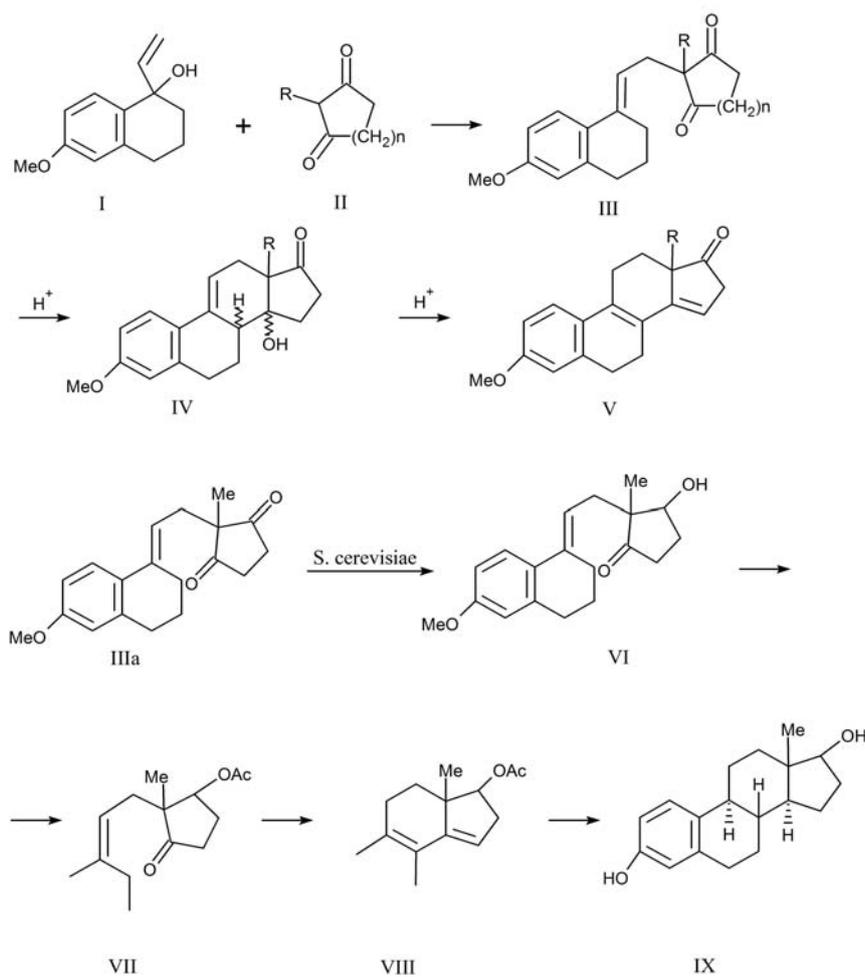


Рис. 1

синтез стероидов (в которой участвовали и лауреаты Нобелевской премии), создав реакцию получения циклопентафенантренового остова стероидов.

Последовательность реакций Торгова, используемая в синтезе стероидов удивительно проста, хотя и состоит из нескольких этапов [6–8] (рис. 1). Первый этап: винилциклогексенолы (I) вступают в реакцию с циклическими дикетонами (II), в результате чего образуются полициклические диеновые дикетоны (III). Реакция между соединениями (I) и (II), продуктом которой являются дикетоны (III), проводится в метаноле в нейтральных или основных условиях, в зависимости от структуры соединений; наибольший выход реакции был получен с ароматическими карбинолами и циклопентанондикетонами ($n = 1, 2$ и R = заместитель).

Второй этап: реакция сопровождается легкой циклизацией интермедиатов (III), что приводит к образованию 14-гидрокси соединений (IV) в мягких условиях и стероидов (V) в жестких условиях. Эта циклизация проходит легко из-за пространственной близости атома C-8 к карбонильной группе в соединениях (III), а также активации α -водородного атома при C-8 соседней двойной связью

при углеродном атоме С-9. Δ^8 , 14-диеновые стероиды (V) стали исходными соединениями для синтеза ряда стероидных гормонов – производных эстрогена и эстрадиола, характеризующихся высокой биологической активностью.

На последней стадии полного синтеза стероидов И.В. Торгов с сотрудниками решили проблему стереоселективного восстановления двойных связей С- и D-циклов в веществах подобных III каталитическим гидрированием, а в соединениях типа IV и V – восстановлением щелочными металлами в аммиаке. Кроме того, чтобы избежать образования рацемической смеси D- и L-изомеров соединений I–V (биологически активными являются только D-изомеры), И.В. Торгов выполнил восстановление промежуточного кетона IIIa с помощью дрожжевой культуры *S. cerevisiae*, что привело к образованию соединения VI. Затем И.В. Торгов работал уже с D-изомерами, такими как соединения VII и VIII, причем выход D-эстрадиола, например, составил 90%.

После работ по общему синтезу стероидов, опубликованных И.В. Торговым и сотрудниками в журналах *Tetrahedron* и *Tetrahedron Letters* (см. Статьи профессора И.В. Торгова и сотрудников, опубликованные в журналах *Tetrahedron*), стало возможным синтезировать стероидные гормоны, обладающие широким спектром биологической активности, в частности D-эстрадиол и его 17–19-норстероиды (19-нортестостерон), 14-гидроксистероиды. Немецкие учёные и технологи использовали последовательность реакции Торгова для производства оптически активных стероидных гормонов в промышленных условиях. Долговременное и крупномасштабное производство стероидных гормональных препаратов, основанное на последовательности реакций Торгова и этапе асимметризации, было организовано компанией Schering AG (Германия) и заводом «Акрихин» (СССР).

Чтобы понять, как непросто было выиграть гонку за полный синтез стероидов, надо помнить, что в этой области биоорганической химии работали такие крупные специалисты, как лауреат Нобелевской премии профессор Д. Бартон и профессор Р. Робинсон (Великобритания), профессор У. Нагата (Япония), профессор Г. Урисон (Франция), и наконец, лауреат Нобелевской премии профессор Р. Вудворд, профессор П. Юлиан и Л. Саррет (США). С 1958 года И.В. Торгов принимал участие во всех Международных конгрессах по химии природных соединений, где он на равных общался с великими химиками того времени, лауреатами Нобелевской премии: Леопольдом Ружичка, Александром Тоддом, Дерекком Бартоном, Лайнусом Полингом, Робертом Вудвордом и другими.

Лауреат Нобелевской премии сэр Д. Бартон высоко ценил заслуги профессора И.В. Торгова и его вклад в мировую науку. В 1966 г. он от имени Королевского химического общества Великобритании пригласил профессора И.В. Торгова приехать с лекциями. Сэр Д. Бартон сам встретил его в аэропорту Хитроу, сопровождал в поездке по стране, сам представлял его и председательствовал на всех его лекциях в Лондоне, Кембридже, Глазго и Манчестере. По воспоминаниям И.В. Торгова, сэр Дерек Бартон поинтересовался у него, как ему удалось открыть эту последовательность реакций.

Работа И.В. Торгова по полному синтезу стероидов получила высокую оценку и лауреата Нобелевской премии сэра Александра Годда, который направил в 1959 г. в лабораторию И.В. Торгова в Москве своего ученика Лесли Джонсона

на годовичную стажировку. В то время это был, по-видимому, единственный случай, когда британский ученый (впоследствии профессор университета) изучал химию природных соединений в СССР – обычно бывало наоборот: советские ученые проходили обучение в западных лабораториях.

История, и в первую очередь история Великой французской революции и история мировых войн, была любимым увлечением И.В. Торгова. Кажется, что он прочитал все лучшие книги на эти темы, напечатанные на русском, английском, французском и немецком языках. Его блестящая память хранила все основные даты мировой истории.

В конце 20-х годов, когда И.В. Торгов был ещё школьником, его поразили один факт – газеты перестали публиковать списки расстрелянных кулаков, тогда он понял, насколько выросли масштабы репрессий. В одном из интервью, когда его, пережившего разные правительства, спросили об историческом времени, в котором он хотел бы жить, он пошутил, что предпочёл бы XIX век [1, 3]. Почему? Да потому, что никому из политиков XIX века не могло и в голову прийти сделать нечто похожее на то, с чем ему пришлось столкнуться в XX веке: большевистский террор в России во время Гражданской войны 1918–1921 гг., классовый геноцид крестьянства в СССР в 1929–1933 гг., сталинские репрессии и ГУЛАГ в 1937–1939 и 1950–1953 гг., или фашистская диктатура в Германии 1933–1945 гг. Будучи успешным учёным в советское время, он тем не менее внутренне был в оппозиции к режиму Сталина. До самой смерти он не смирился с преступлениями большевиков и давал им соответствующую оценку.

Являясь членом экзаменационной комиссии и учителем многих поколений химиков-биооргаников и биохимиков в одном из ведущих институтов России – Институте биоорганической химии РАН им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова в Москве, профессор И.В. Торгов прививал своим ученикам вкус к углублённым исследованиям химических процессов, важных для функционирования живой клетки. Он всегда был доброжелателен и отличался высоким интеллектом и желанием помогать людям. Игорь Владимирович не уставал удивлять своей безграничной памятью (он мог читать часами стихи или восстановить даты и хроники событий столетней и тысячелетней давности) и огромной эрудицией. Даже в 92-летнем возрасте он эффективно проводил заседания Учёного совета Института биоорганической химии и принимал участие в сессиях Российской академии наук, членом-корреспондентом которой он был избран в 1972 г. по рекомендации выдающихся русских химиков, академиков АН СССР, профессоров Б.А. Арбузова, Б.А. Казанского и Ю.А. Овчинникова. Трижды возродившийся (в детстве – после Гражданской войны, студентом – после ГУЛАГа и как солдат – после Второй мировой войны), дитя трёх кровей – польской, русской и татарской – он был символом оптимизма и честности для своих друзей и коллег. Все, кто его знал, его любили. В его семье 2 сына, 5 внуков и правнуки.

И.В. Торгов был блестящим химиком, который хорошо известен миру благодаря его методу полного синтеза эстрогена и стероидов. Эта синтетическая последовательность реакций будет известна химикам даже через сотни лет – наша память будет хранить его выдающуюся работу¹.

¹ Перевод статьи с английского языка на русский Р.И. Шакировой.

Литература

1. *Жданов Р.И.* Честь и совесть российской науки. К 95-летию профессора И.В. Торгова // Казань. – 2007. – № 2. – С. 45–50.
2. *Камерницкий А.В.* Член-корреспондент РАН И.В. Торгов. К 95-летию со дня рождения // Биоорган. химия. – 2007. – Т. 33. – С. 269–274.
3. *Жданов Р.И.* Кудесник органического синтеза. К 95-летию профессора И.В. Торгова // Химия и жизнь – XXI век. – 2007. – № 9. – С. 21–23;
4. *Жданов Р.И.* И.В. Торгов: творчество записано в генах // Химия и жизнь – XXI век. – 2007. – № 9. – С. 24.
5. *Zhdanov R.I., Corey E.J.* Torgov's way to total steroid synthesis // Steroids. – 2009. – V. 74, No 9. – P. 723–724.
6. *Ananchenko S.N., Limanov V.Y., Leonov V.N., Rzhnikov V.N., Torgov I.V.* Syntheses of derivatives of oestrane and 19-norsteroids from 6-methoxytetralone and 6-hydroxytetralone // Tetrahedron. – 1962, – V. 18, No 12. – P. 1355–1367.
7. *Ananchenko S.N., Torgov I.V.* New syntheses of estrone, d,1-8-iso-estrone and d,1-19-nortestosterone // Tetrahedron Lett. – 1963. – V. 4, No 23– P. 1553–1558.
8. *Ananchenko S.N., Leonov V.N., Zaretskii V.I., Wulfson N.S., Torgov I.V.* Configuration of some 17- α -alkyl, 17- α -hydroxy-D-homosteroids // Tetrahedron. – 1964. – V. 20, No 5. – P. 1279–1288.
9. *Weilj-Raynal J.* La reaction de Torgov // Bull. Soc. Chim. France. – 1969. – T. 12. – P. 4561.
10. *Fuhrhop J.-H., Li G.* Organic Synthesis: Concepts and Methods. – Wiley-VCH, 2003. – 533 p.
11. *Fuhrhop J.-H., Endisch C.* Molecular and Supramolecular Chemistry of Natural Products and Their Model Compounds. – N. Y., Basel: Marcel Dekker, 2000. – 611 p.
12. *Blazejewski J.-C., Haddad M., Wakselman C.* The Torgov reaction as a short cut to Kametani's synthesis of (\pm)14 α -hydroxyestrone and derivatives // Tetrahedron Lett. – 1994. – V. 35. – P. 2021.
13. *Yates P., Douglas S.P., Datta S.K., Sawyer J.F.* Bridged-ring steroids. V. The total synthesis of 1,4-methano steroids by a modified Torgov sequence // Can. J. Chem. – 1988, V. 66, No 9. – P. 2268–2278.
14. *Enev V.S., Mohr J., Harre M., Nickisch K.* The first Lewis acid mediated asymmetric Torgov cyclisation // Tetrahedron: Assymetry. – 1998. – V. 9, No 15. – P. 2693–2699.
15. *Saraber F.C.E., Drach S.V., Baranovsky A., Charnikhova T., Pogrebnoi S., Jansen B.J.M., de Groot A.* Mukaiyama and Torgov chemistry in the synthesis of (D-homo) steroid skeletons // Polish J. Chem. – 2006. – V. 80, No 4– P. 535–548.
16. Annual Reports in Medicinal Chemistry / Ed. R.V. Heinzelman. – N. Y.: Acad. Press, 1973. – V. 7.
17. *Tanaka K., Nakashima H., Taniguchi T., Ogasawara K.* A Concise route to (+)-estrone // Org. Lett. – 2000. – V. 2, No 13. – P. 1915–1917.
18. *Soorukram D., Knochel P.* Formal enantioselective synthesis of (+)-estrone // Org. Lett. – 2007. – V. 9, No 6. – P. 1021–1023.
19. *Yeung Y.-Y., Chein R.J., Corey E.J.* Conversion of Torgov's synthesis of estrone into a highly enantioselective and efficient process // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – V. 129, No 34. – P. 10346–10347.

**Статьи профессора И.В. Торгова и сотрудников,
опубликованные в журналах *Tetrahedron***

Tetrahedron. 1962, **18**, 1355; 1964, **20**, 1279; 1965, **21**, 2469; 1966, **22**, 1399; 1966, **22**, 1407; 1966, **22**, 1885; 1966, **22**, 2837; 1967, **23**, 3667; 1968, **24**, 1595; 1968, **24**, 2145; 1969, **25**, 485; 1969, **25**, 5617; 1973, **29**, 301; 1980, **36**, 1099.

Tetrahedron Lett. 1963, **4**, 1553; 1964, **5**, 171; 1964, **5**, 3015; 1966, **7**, 3585; 1967, **8**, 4673; 1968, **9**, 1595.

Поступила в редакцию
07.11.11

Жданов Ренад Ибрагимович – доктор химических наук, профессор кафедры фундаментальной и клинической фармакологии Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: zrenad@gmail.com

Кори Илиас Джеймс (Corey Elias James) – профессор факультета химии и химической биологии Гарвардского университета, Кембридж, США, Лауреат Нобелевской премии по химии 1990 г.

E-mail: corey@chemistry.harvard.edu