



天然产物化学

甾体类化合物

steroids

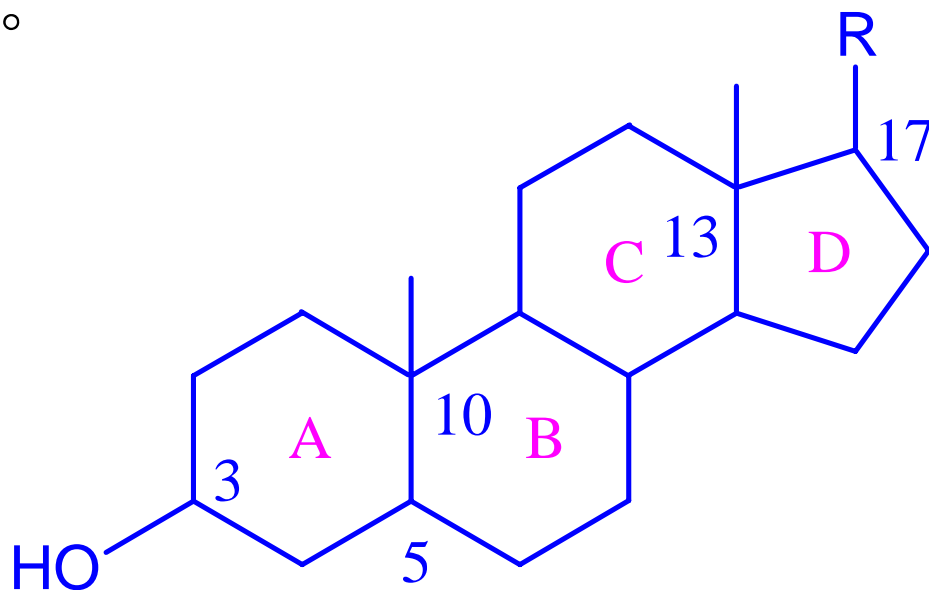
本章内容

- ☞ 一、概 述
- 二、理化性质
- 三、提取分离
- 四、结构鉴定

一、概述

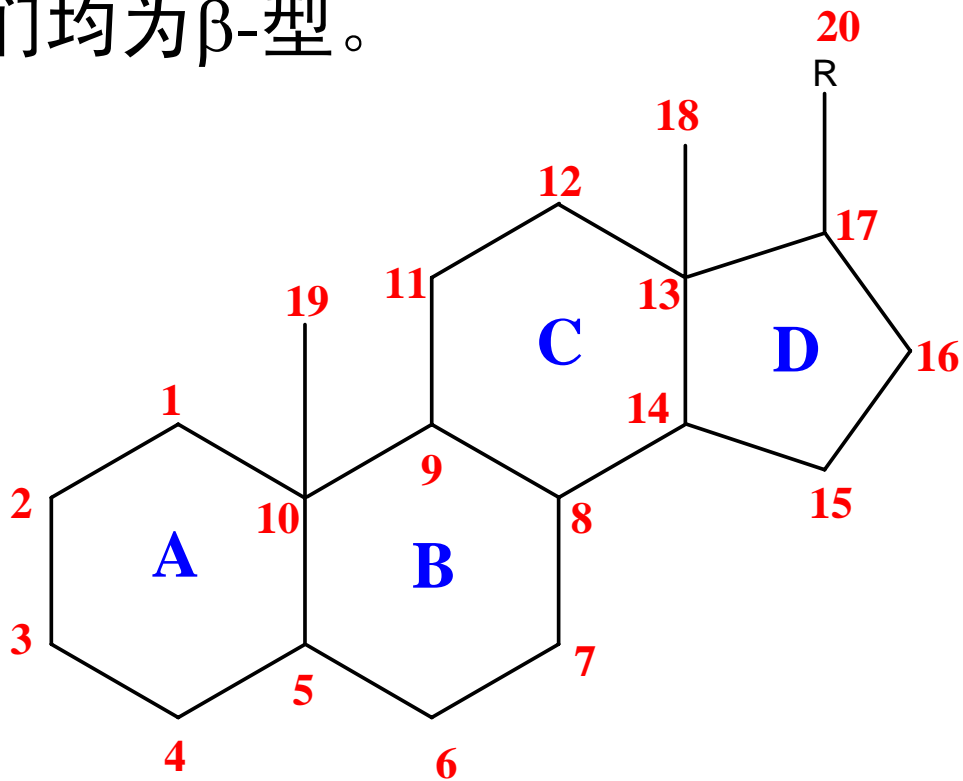
1. 概念

甾体类化合物是天然广泛存在的一类化学成分，种类很多，但结构中都具有环戊烷骈多氢菲的甾核。



2. 结构特点

- (1) 甾核的四个环可以有不同的稠合方式。
- (2) 甾核的C₁₀和C₁₃位有角甲基取代，C₁₇位有侧链，它们均为β-型。



(3) 甾核C₃位有羟基取代，可与糖结合成苷。C₃位羟基具有两种构型：
C₃-OH与C₁₀-CH₃为顺式，称为β-型（以实线表示）；
C₃-OH与C₁₀-CH₃为反式，称为α-型或epi-（表-）型（以虚线表示）。

3. 分类

根据侧链结构的不同，天然甾类成分又分为许多类型：

	C17侧链	A/B	B/C	C/D
C21甾类	羟甲基衍生物	反	反	顺
强心甾类	不饱和内酯环	顺、反	反	顺
甾体皂苷类	含氧螺杂环	顺、反	反	反
植物甾醇	脂肪烃	顺、反	反	反
昆虫变态激素	脂肪烃	顺	反	反
胆酸类	戊酸	顺	反	反

4. 生源途径

通过甲戊二羟酸的生物合成途径转化而来。

乙酰辅酶A → 角鲨烯 → 2,3氧化角鲨烯 → 甾类

5. 通性

甾类成分在无水条件下，遇强酸亦能产生各种颜色反应，与三萜化合物类似。

(1) 醋酐-浓硫酸反应(Liebermann-Burchard反应)

将样品溶于醋酐中，加浓硫酸-醋酐(1：20)，可产生

黄→红→紫→蓝等颜色变化，最后褪色。

(2) 五氯化锑反应 (Kahlenberg反应) 将样品氯仿或醇溶液点于滤纸上，喷以20%五氯化锑的氯仿溶液，该反应试剂也可选用三氯化锑饱和的氯仿溶液代替(不应含乙醇和水)，干燥后60~70℃加热，显蓝色、灰蓝色，灰紫色等多种颜色斑点。

(3) 三氯醋酸反应 (Rosen-Heimer反应) 将样品溶液滴在滤纸上，喷25%三氯醋酸乙醇溶液，加热至100℃，生成红色渐变为紫色。

(4) 氯仿-浓硫酸反应(Salkowski反应) 样品溶于氯仿，加入浓硫酸后，在氯仿层呈现红色或蓝色，硫酸层有绿色荧光出现。

(5) 冰醋酸-乙酰氯反应(Tschugaeff反应) 样品溶于冰醋酸中，加乙酰氯数滴及氯化锌结晶数粒，稍加热，则呈现淡红色或紫红色。

二、C₂₁甾体化合物

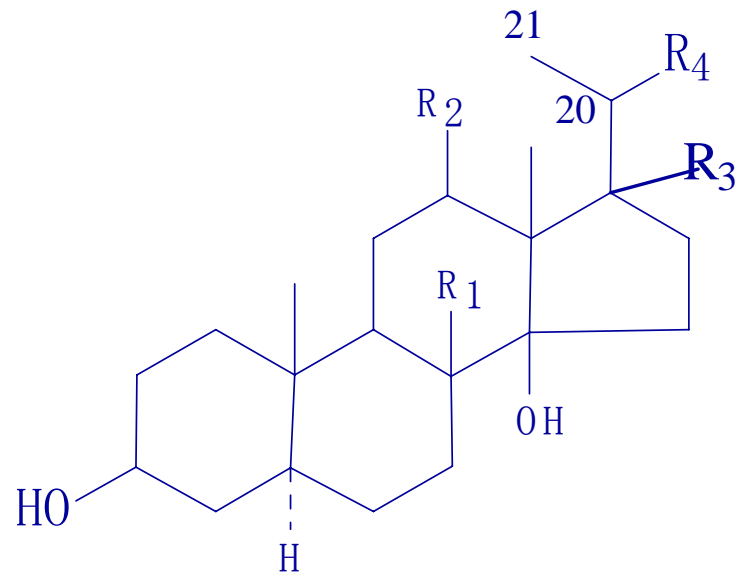
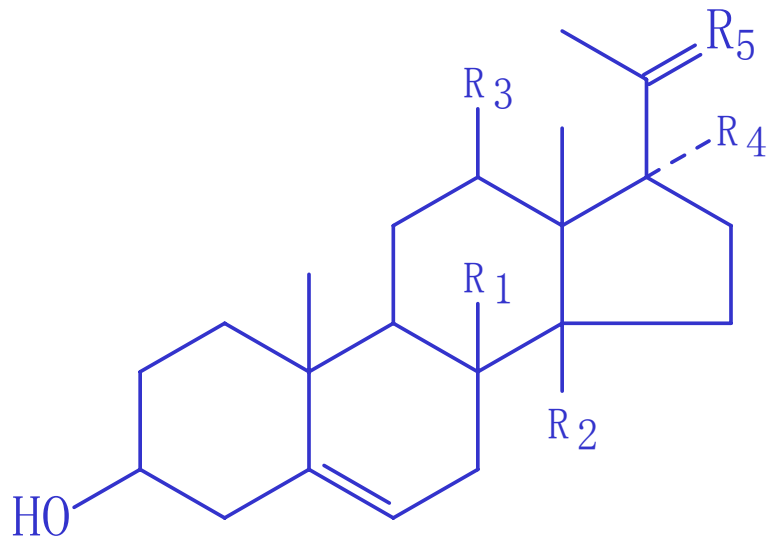
1. 概念

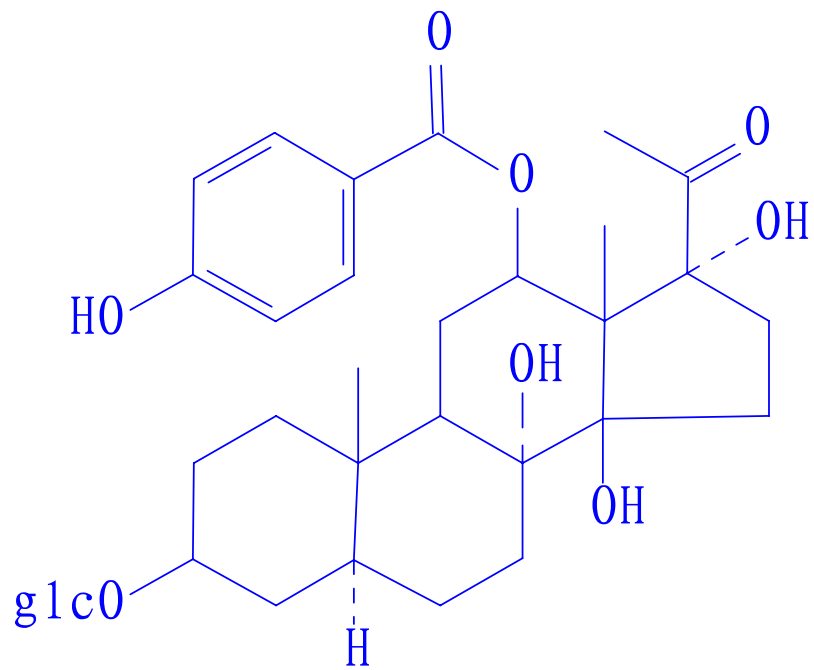
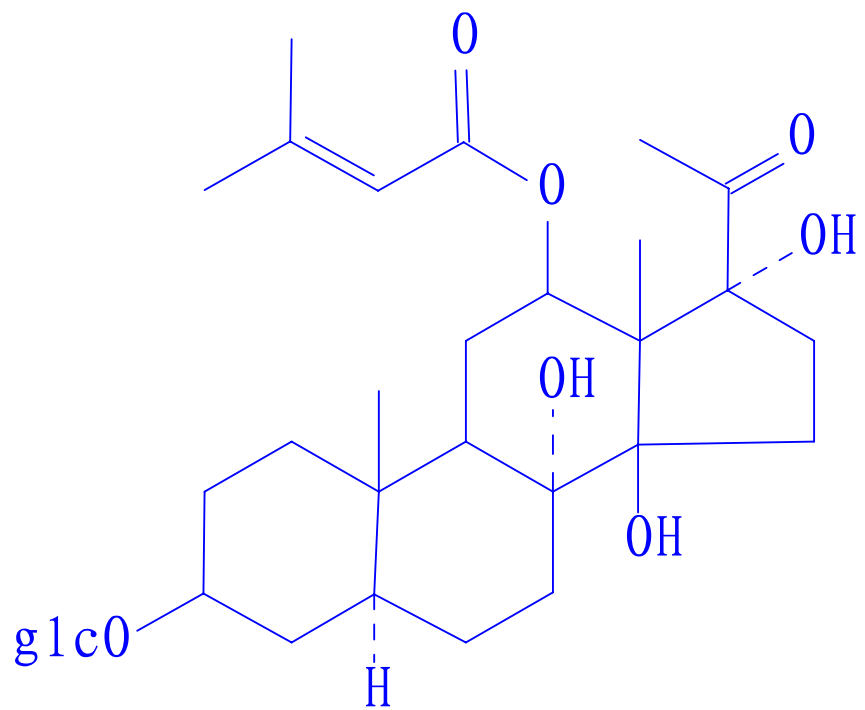
C₂₁甾是一类含有21个碳原子的甾体衍生物，是目前广泛应用于临床的一类重要药物。

2. 活性

具有抗炎、抗肿瘤、抗生育等方面的活性。

3. 结构特点： C_{21} 甾类成分在植物体中除游离方式存在外，也可和糖缩合成苷类存在。具有甾体皂苷的性质。糖链多和C3-OH相连，有时也连在C20-OH上。

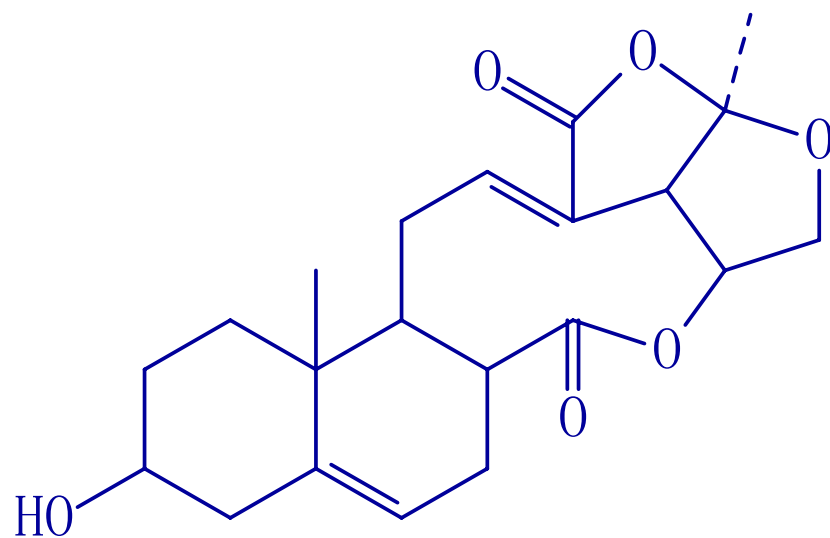
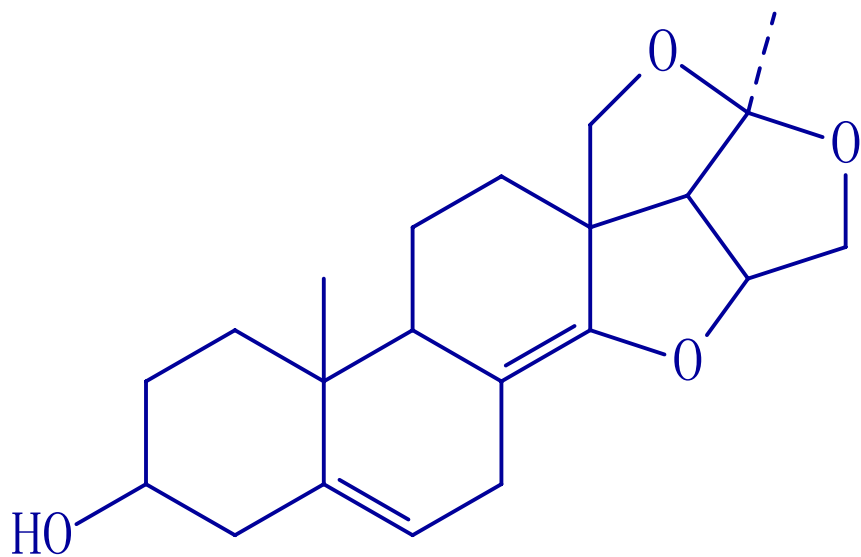




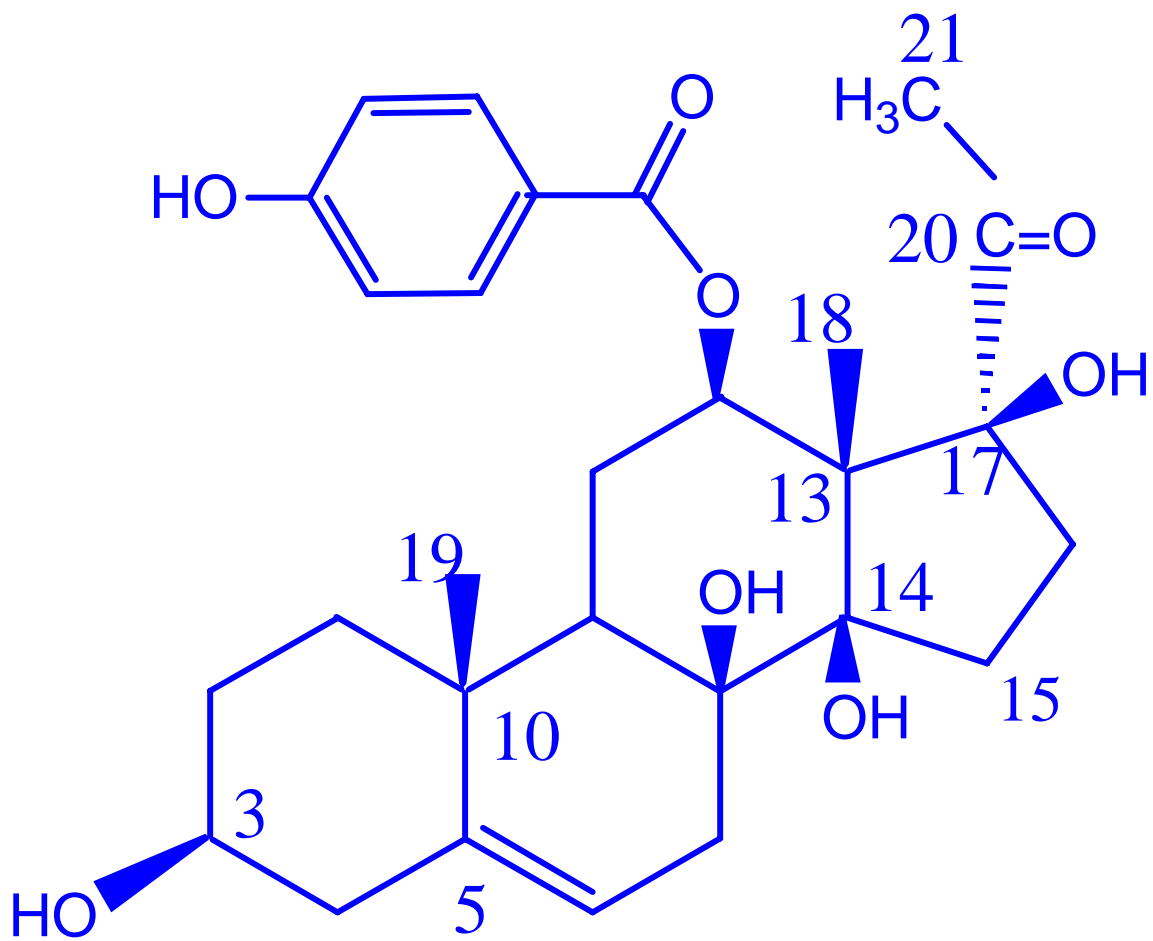
近年还发现一些变形的C₂₁甾体化合物：如：

14,15-开裂孕甾烷的衍生物——脱水拉得昔元；

13,14;14,15-双开裂孕甾烷的衍生物——白薇新苷



(1) 甾元的结构特征：以孕甾烷或其异构体为基本骨架。在 C_5 、 C_6 位大多有双键， C_{20} 位可能有羰基， C_{17} 位上的侧链多为 α -构型，但也有 β -构型。



青阳参苷元

(2) 苷的结构特征：糖链多和C₃-OH相连，但也发现有连在C₂₀位OH上。分子中除含有2-羟基糖外，有时还含有2-去氧糖。

三、强心苷

(一) 概述

1. 概念

强心苷是存在于植物中具有强心作用的甙体苷类化合物。

2. 生物活性

具有强心作用，主要用以治疗充血性心力衰竭及节律障碍等心脏疾患。

3. 分布

强心苷存在于许多有毒的植物中，已知主要有十几个科几百种植物，尤以玄参科、夹竹桃科植物最普遍。

在植物体内主要存在于果、叶或根中。

（动物中至今未发现强心成分存在。如蟾蜍中强心成分为蟾毒配基基其酯类，而非苷类成分。）

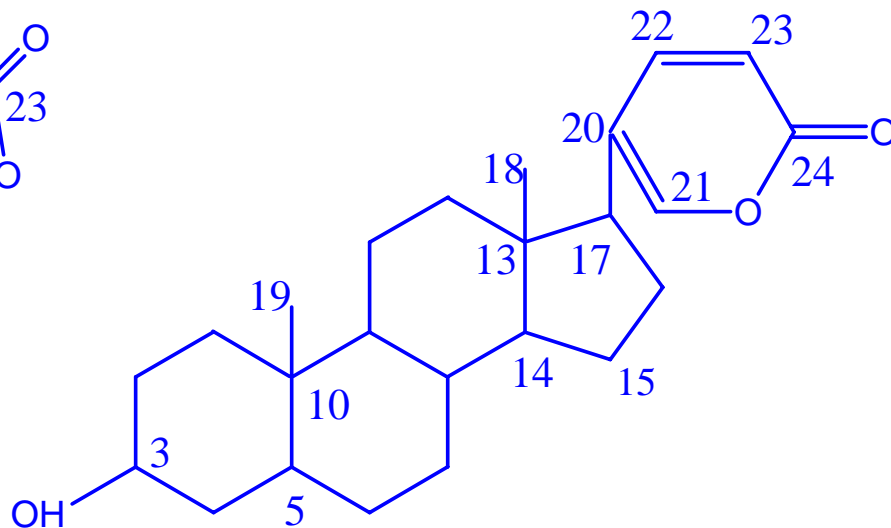
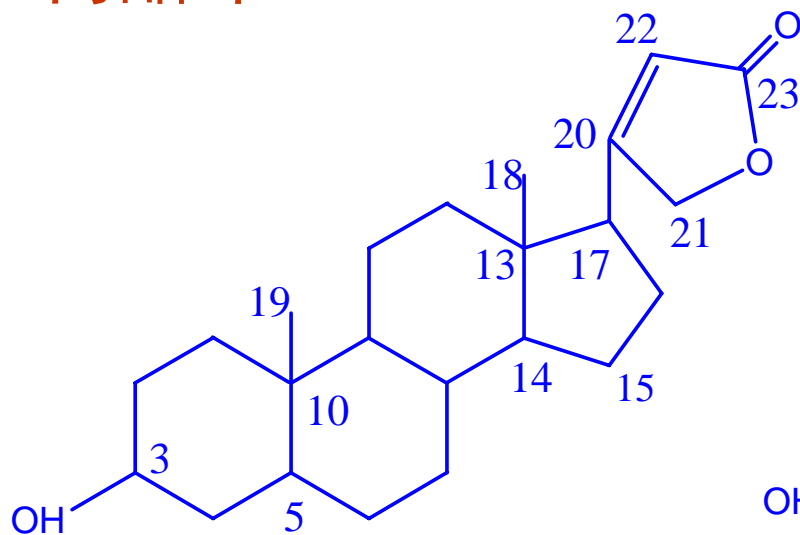
4. 生物合成

以甾醇为母体经过多次转化而逐渐生成，涉及到大约20种酶的作用。

(二) 化学结构与分类

1. 强心苷元

从化学结构上看，强心苷是由强心苷元与糖缩合而成的一类苷。强心苷元均属甾体衍生物，其结构特征是在甾体母核的C-17位上均连一个**不饱和内酯环**。



(1) 甾体母核部分

自然界存在的已知强心苷元，其B/C环为反式稠合，C/D环为顺式稠合，而A/B环则有顺式、反式两种稠合方式，但大多数是顺式，如洋地黄毒苷元；少数为反式，如乌沙苷元。

甾体母核部的C-3和C-4位上都有羟基。C₃-OH多为β-构型，如洋地黄毒苷元；少数是α-构型。C₁₄-羟基均是β-构型。

在母核的其它位置还可能出现羰基、羟基、环氧基等。

(2) 不饱和内酯环部分

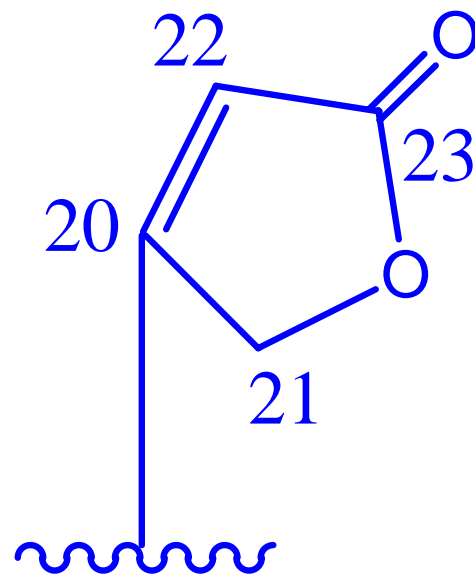
根据其在甾体母核的C-17位上连接的不饱和内酯环的不同，可将强心苷元分为两类。

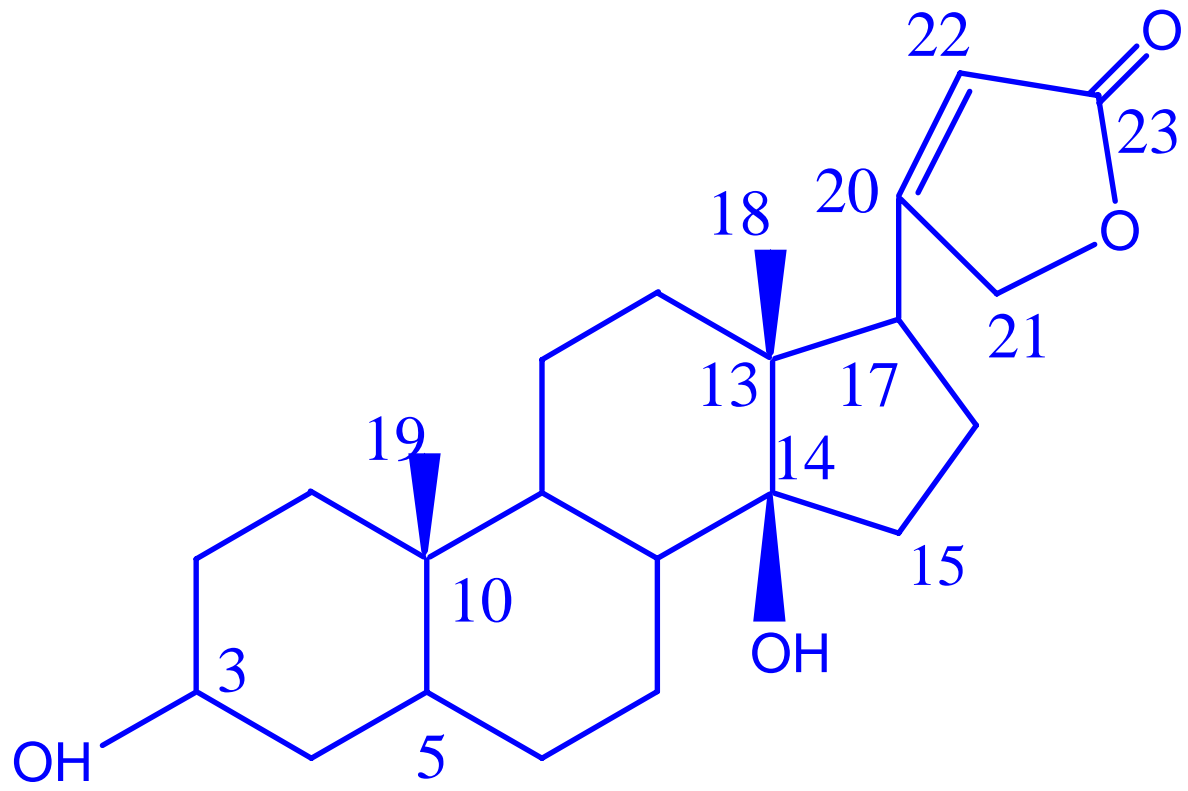
甲型强心苷元（强心甾烯类）

其基本母核为强心甾，由23个碳原子组成。已知的强心苷元中，绝大多数属于此类。

母核的C-17位上连接的是五元不饱和内酯环（即 $\Delta^{\alpha\beta-\gamma}$ -内酯），大多为 β -构型，个别为 α -构型。

在异构化酶的作用下， β -构型的强心苷元可转变为无强心作用的或强心作用显著降低的 α -构型异构体，例如毒毛旋花子种子中含有异构化酶，能使C-17位的侧链由 β -构型转变为 α -构型。



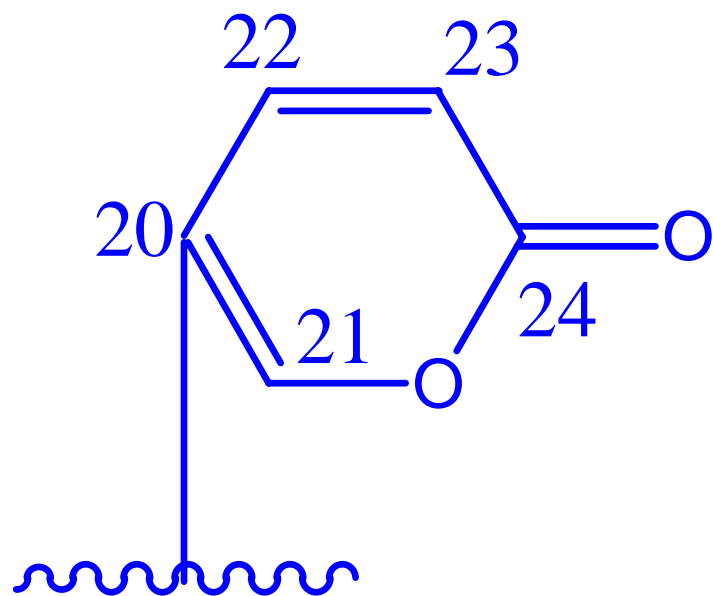


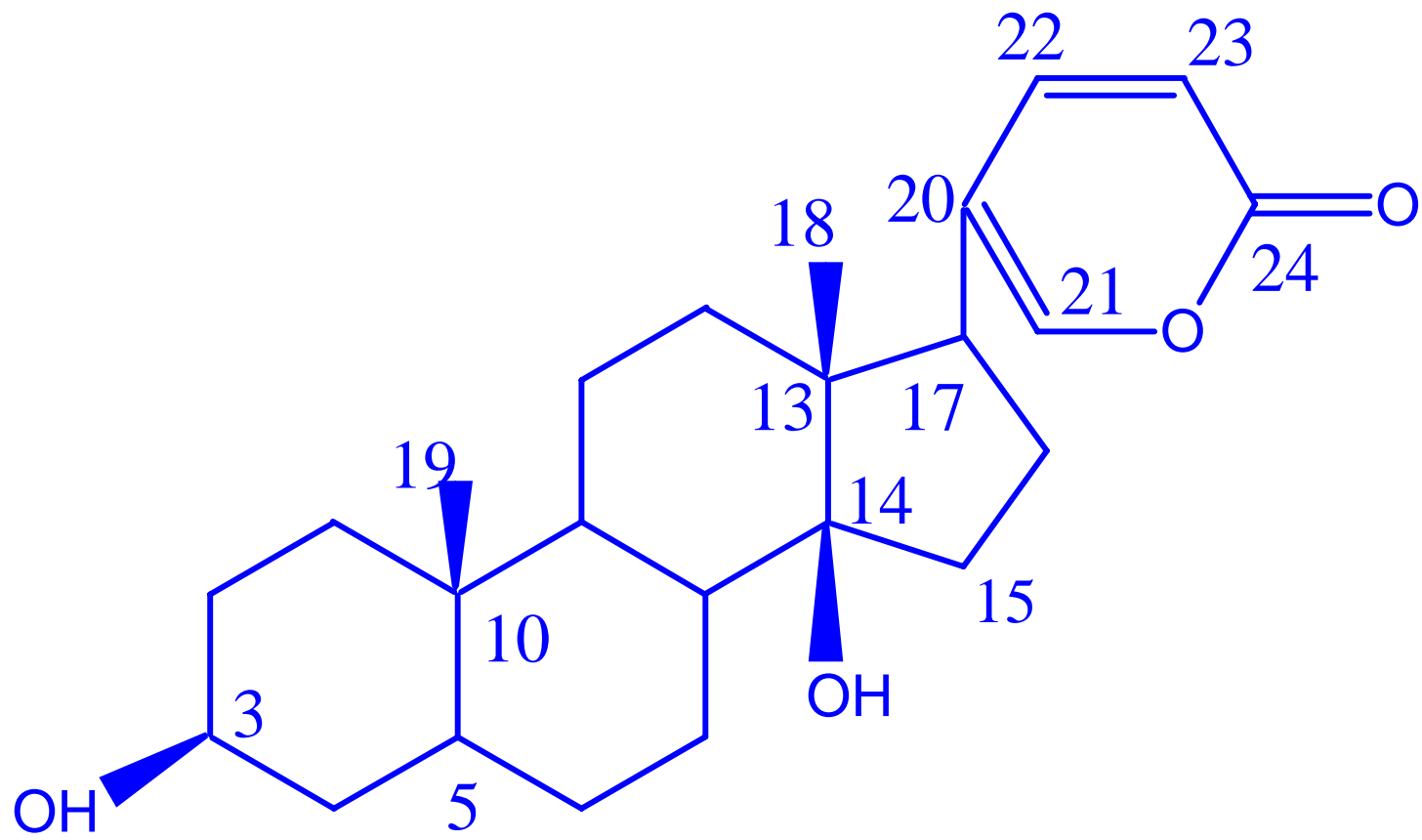
甲型

乙型强心苷元（蟾蜍甙烯类或海葱甙二烯类）

其基本母核为蟾蜍甙或海葱甙，由24个碳原子组成。母核部分C-17位上连接的是六元环不饱和内酯环（即 $\Delta^{\alpha\beta, \gamma\delta}$ -双烯- δ -内酯），为 β -构型。

由乙型强心苷元与糖缩合而成的苷称为乙型强心苷。自然界中仅少数几种强心苷元属于这一类型。





乙型

2. 糖部分

强心苷中的糖共有20余种。根据它们的C-2位上
有无羟基可以分成 α -羟基糖和 α -去氧糖两类。 α -去
氧糖主要存在于强心苷类化合物的分子中，而在其
他苷类化合物分子中则极少见，故在检识强心苷类
时常需要进行 α -去氧糖的鉴别反应。

(1) α -羟基糖

除D-葡萄糖外，还有：

6-去氧糖 如L-鼠李糖等；

6-去氧糖甲醚 如D-洋地黄糖等。

(2) α -去氧糖

2, 6-二去氧糖 如D-洋地黄毒糖等；

2, 6-二去氧糖甲醚 如L-夹竹桃糖、D-加

拿大麻糖等。

3. 糖和强心苷元的连接方式

强心苷分子，多数是几个单糖结合成低聚糖的形式，再与苷元的C-3位羟基连接成苷，少数为双糖苷或单糖苷。强心苷中糖部分自身虽无强心作用，但却可增加强心苷对心肌的亲合力。

按与C-3位羟基直接相连的内端糖的种类的不同分为以下三种类型：

I 型强心苷：苷元-(2, 6-二去氧糖)_x-(D-葡萄糖)_y

II 型强心苷：苷元-(6-去氧糖)_x-(D-葡萄糖)_y

III型强心苷：苷元-(D-葡萄糖)_y

天然存在的强心苷类以 I 型及 II 型较多， III型较少。

（三）理化性质

1. 理化性质

（1）物理性质

性状：强心苷类多为无色结晶或无定形粉末，中性物质，有旋光性。C-17位上的侧链为 β -构型者味苦，而 α -构型者味不苦，但无强心作用。对粘膜有刺激性。

溶解度

可溶于丙酮、甲醇、乙醇、水等极性溶剂，难溶于乙醚、苯、石油醚等非极性溶剂。它们的溶解度也因糖基数目和性质以及苷元中有无亲水性基团而有差异。

(2) 化学性质

在适当条件下，强心苷可发生分子中的内酯环开裂、双键氧化、某些取代基脱水或缩合、 $C_{17}\beta$ -内酯侧链异构化等反应。在研究或制备强心苷的过程中要注意这些情况的发生。

2. 苷键的水解

(1) 酸催化水解

① 温和酸水解法：用稀酸（如0.02~0.05mol/L的盐酸或硫酸），在含水醇中经短时间（半小时至数小时）加热回流。在此条件下，可使I型强心苷水解生成苷元和糖。因为苷元和 α -去氧糖、 α -去氧糖和 α -去氧糖之间的糖苷键极易被酸水解，在此条件下即能被切断。

但由 α -羟基糖形成的苷键则难以水解，故常常得到二糖或三糖。

② 强烈酸水解法：II型和III型强心苷中的糖，均非 α -去氧糖。必须以高浓度的酸（3%~5%），增加作用时间或同时加压，才能使强心苷和糖之间的苷键、糖和糖之间的苷键全部水解。

但却常引起苷元发生脱水反应，得不到原来的苷元。

(2) 酶水解法

含强心苷的植物中均有水解 β -D-葡萄糖苷键的酶共存，但无水解 α -去氧糖苷键的存在。所以酶能水解除去强心苷分子中的葡萄糖而保留 α -去氧糖。

一般来说，乙型强心苷较甲型强心苷更易为酶水解；糖基上有乙酰基的强心苷较糖基上无乙酰基的强心苷水解速度慢。

酶解法在强心苷产生中有很重要的作用。由于甲型强心苷的强心作用与分子中的糖基数目有关，即苷的强心作用强度为：单糖苷>二糖苷>三糖苷，所以常利用酶解法使植物体内的原生苷水解成强心作用更强的次生苷。

(3) 碱水解法

强心苷的苷键为缩醛结构，可被酸或酶水解，对碱则较稳定而不被水解。但是，在碱试剂的作用下，可使强心苷分子中的酰基水解、内酯环开裂、 $\Delta^{20(22)}$ 转位及苷元异构化等。

①**酰基的水解**：在强心苷的苷元或糖基上常有酰基存在，一般可用碱处理使酯键水解而脱去酰基。常用的碱有： NaHCO_3 、 K HCO_3 （ α -去氧糖上的酰基）、 Ca(OH)_2 、 Ba(OH)_2 （ α -去氧糖、 α -羟基糖上的酰基），它们能选择性地水解苷元或糖基上的酰基而不影响内酯环。

②内酯环的水解：在水溶液中，NaOH、KOH能使强心苷的内酯环开裂，酸化后又可重新闭环。在醇溶液中，NaOH、KOH能使强心苷的内酯环开裂，但同时还使其结构异构化，故酸化也不再具有可逆变化。

3. 显色反应

强心苷除甾体母核所产生的显色反应外，还可因结构中含有不饱和内酯环和 α -去氧糖而产生显色反应。

(1) 由不饱和内酯环产生的反应

甲型强心苷的C₁₇侧链上有不饱和五元内酯环，在碱液中，双键转位能形成活性次甲基，从而能够与某些试剂反应而显色。而乙型强心苷在碱液中不能产生活性次甲基，故无此类反应。

此类反应可以在试管内进行，也可以作为薄层层析和纸层析的显色剂。

Legal反应:



深红或蓝

Kedde反应:

3,5-二硝基苯甲酸

深红或红

Raymond反应:

间-二硝基苯

紫红或蓝

Baljet反应:

苦味酸

橙或橙红

(2) 由2-去氧糖产生的反应

A、Keller-Kiliani反应： FeCl_3 -冰HAc 要有游离2-去氧糖或能水解出2-去氧糖的强心苷才发生反应，乙酸层渐呈蓝色。

B、对-二甲氨基苯甲醛反应：灰红色。

C、咕吨氢醇（Xanthydrol）反应：含有2-去氧糖显红色。

D、过碘酸-对硝基苯胺反应：呈深黄色。

（四）提取与分离

1. 提取

由于强心苷易受酸、碱、酶的作用，发生水解、脱水及异构化等反应。因此应注意：

如以提取原生苷为目的时，要抑制酶的活性，防止酶解；如以提取次生苷为目的时，要利用酶的活性，进行部分酶解。

避免接触酸、碱。

2. 分离

一般用各种色谱方法进行分离。

实例：毛地黄毒苷的提取：

西地兰的提取：

五、波谱特征

1. UV
2. IR
3. MS
4. NMR

四、甾体皂苷

(一) 概述

1. 概念

甾体皂苷是一类由螺甾烷类化合物与糖结合的寡糖苷。有的以游离的形式存在，有的则与糖结合成苷的形式存在，该苷类化合物多数可溶于水，水溶液振摇后产生似肥皂水溶液样泡沫，故被称为甾体皂苷。该类皂苷不具有羧基，呈中性，所以又称之为**中性皂苷**。

2. 分布

在植物界中分布广泛，主要分布于薯蓣科、百合科等。

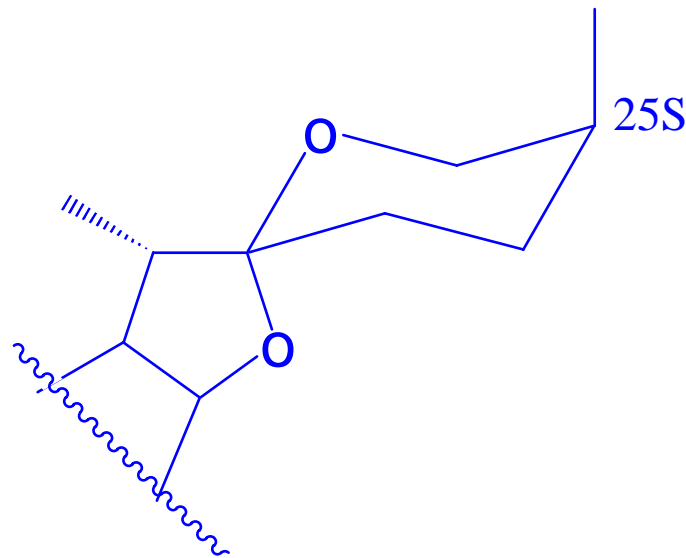
3. 生物活性

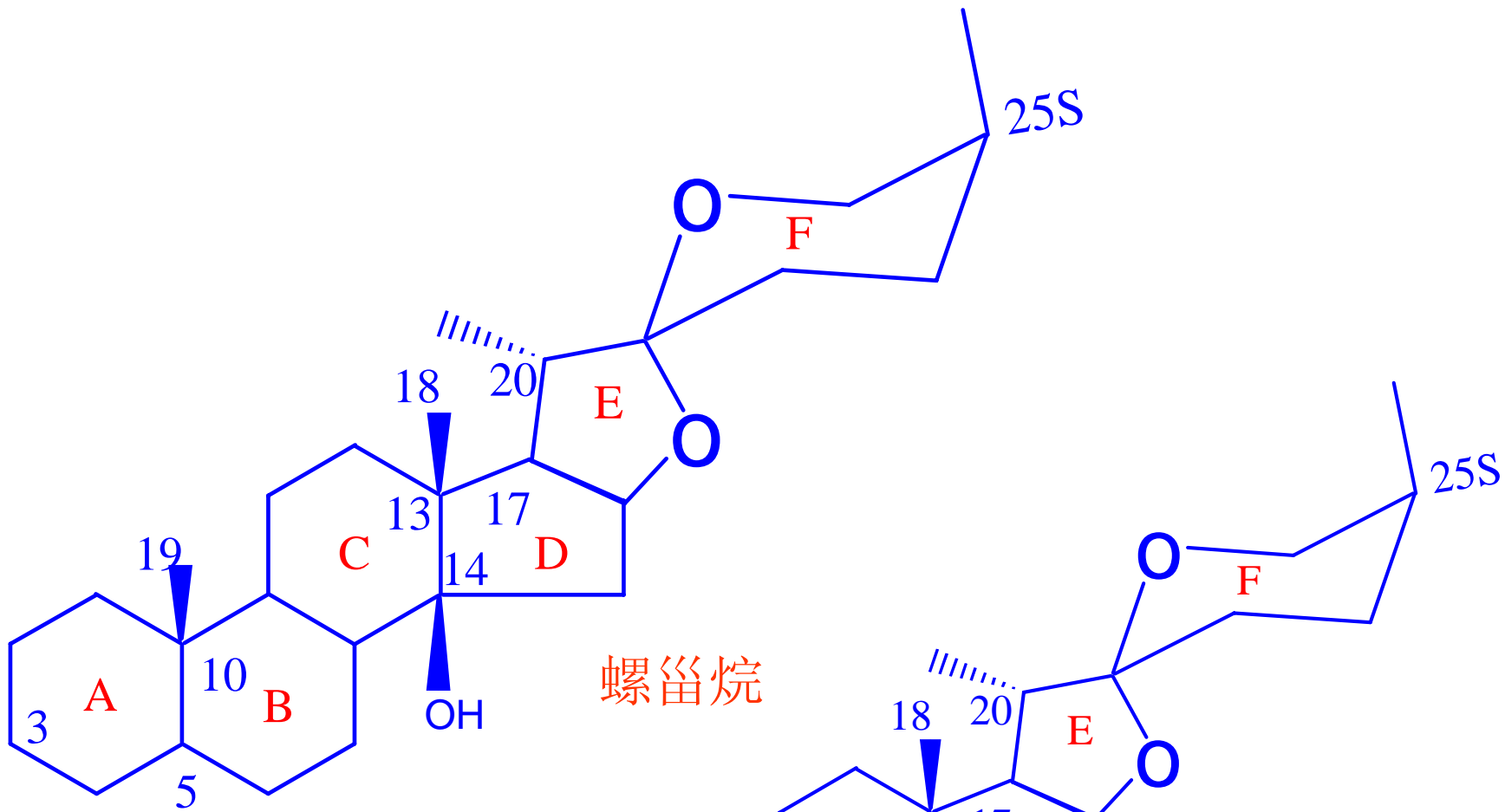
防止心脑血管疾病，抗肿瘤，降血糖和免疫调节等作用。

(二) 结构与分类

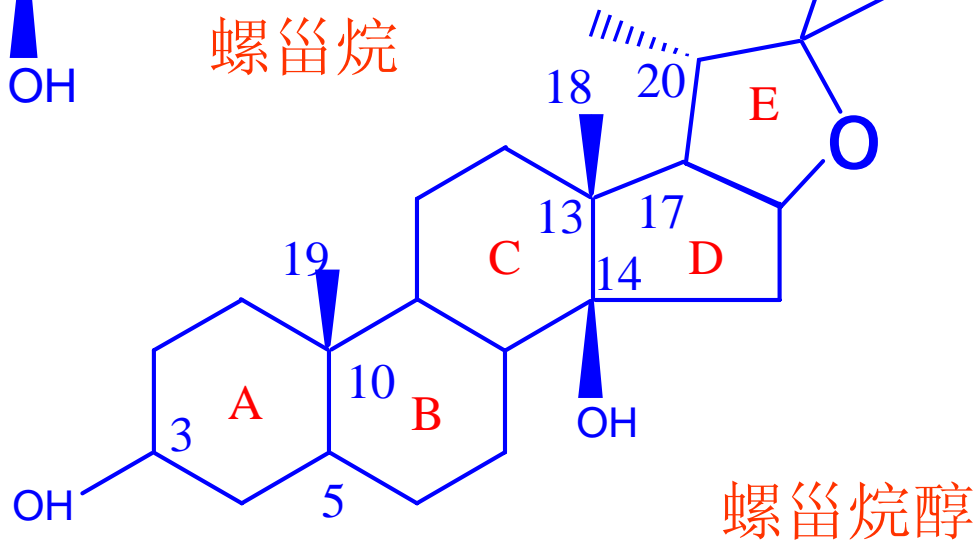
甾体皂苷的皂苷元基本骨架属于螺甾烷的衍生物，依照螺甾烷结构中C25的构型和环合状态，可将其分为四种类型：

(1) 螺甾烷醇类 C25为S构型





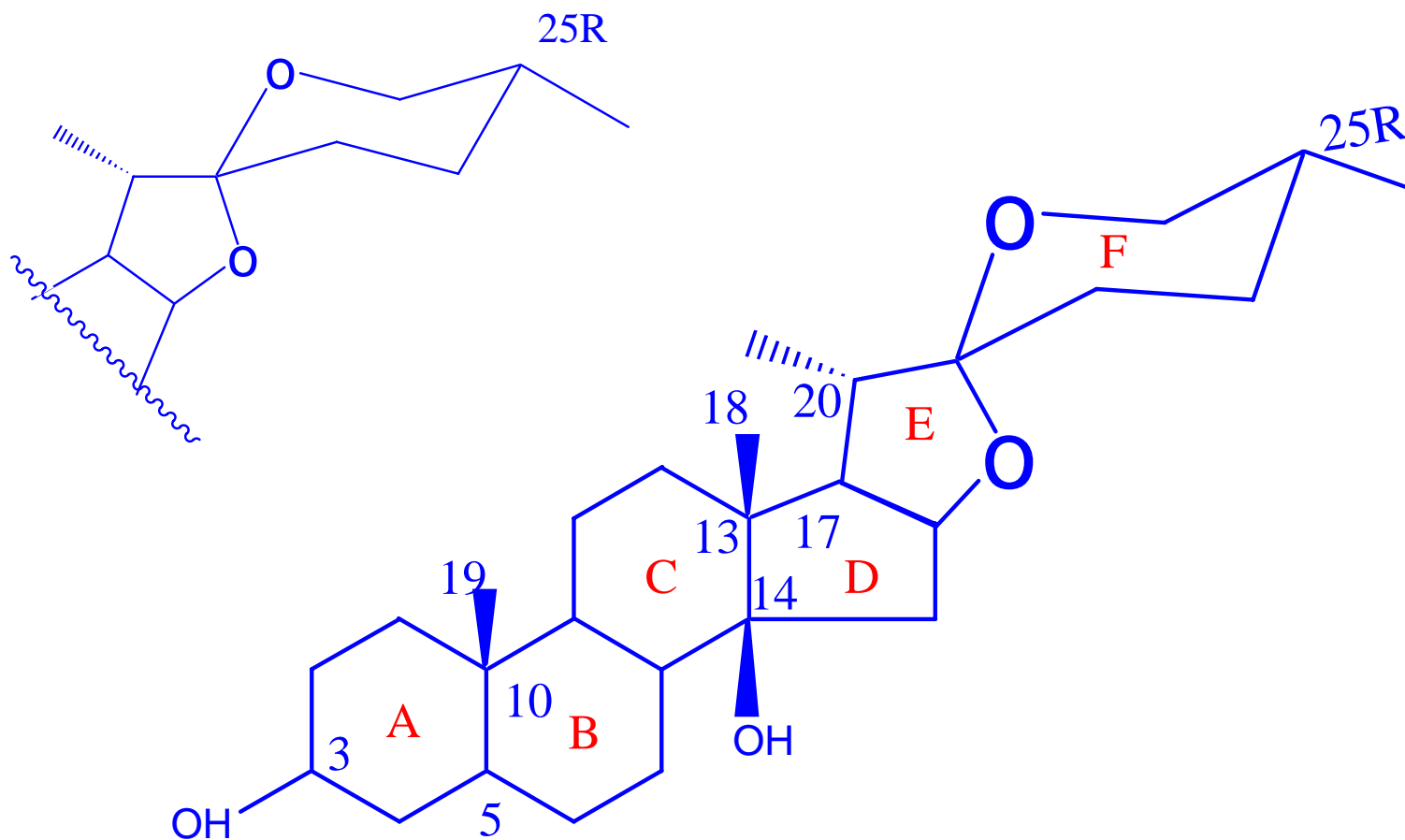
螺笛烷



螺笛烷醇

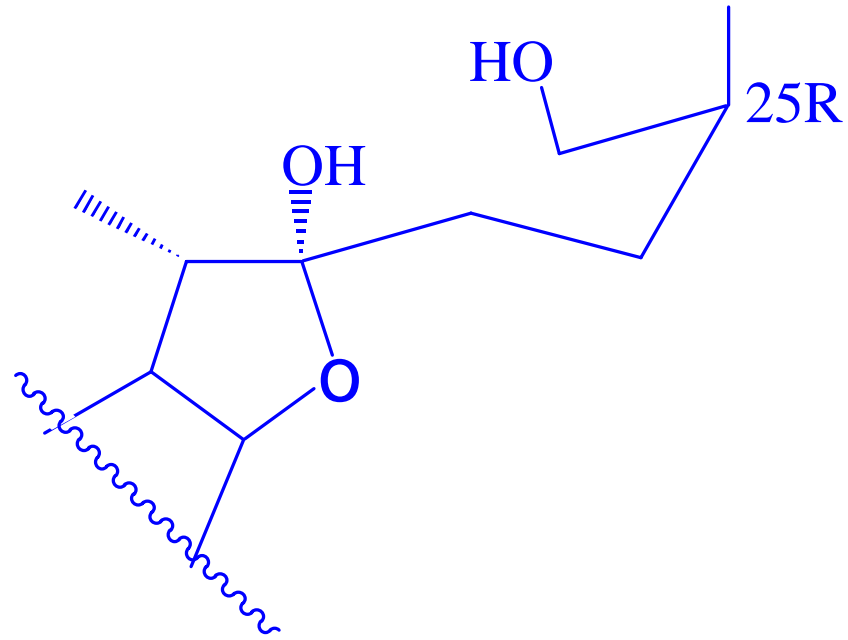
(2) 异螺甾烷醇类

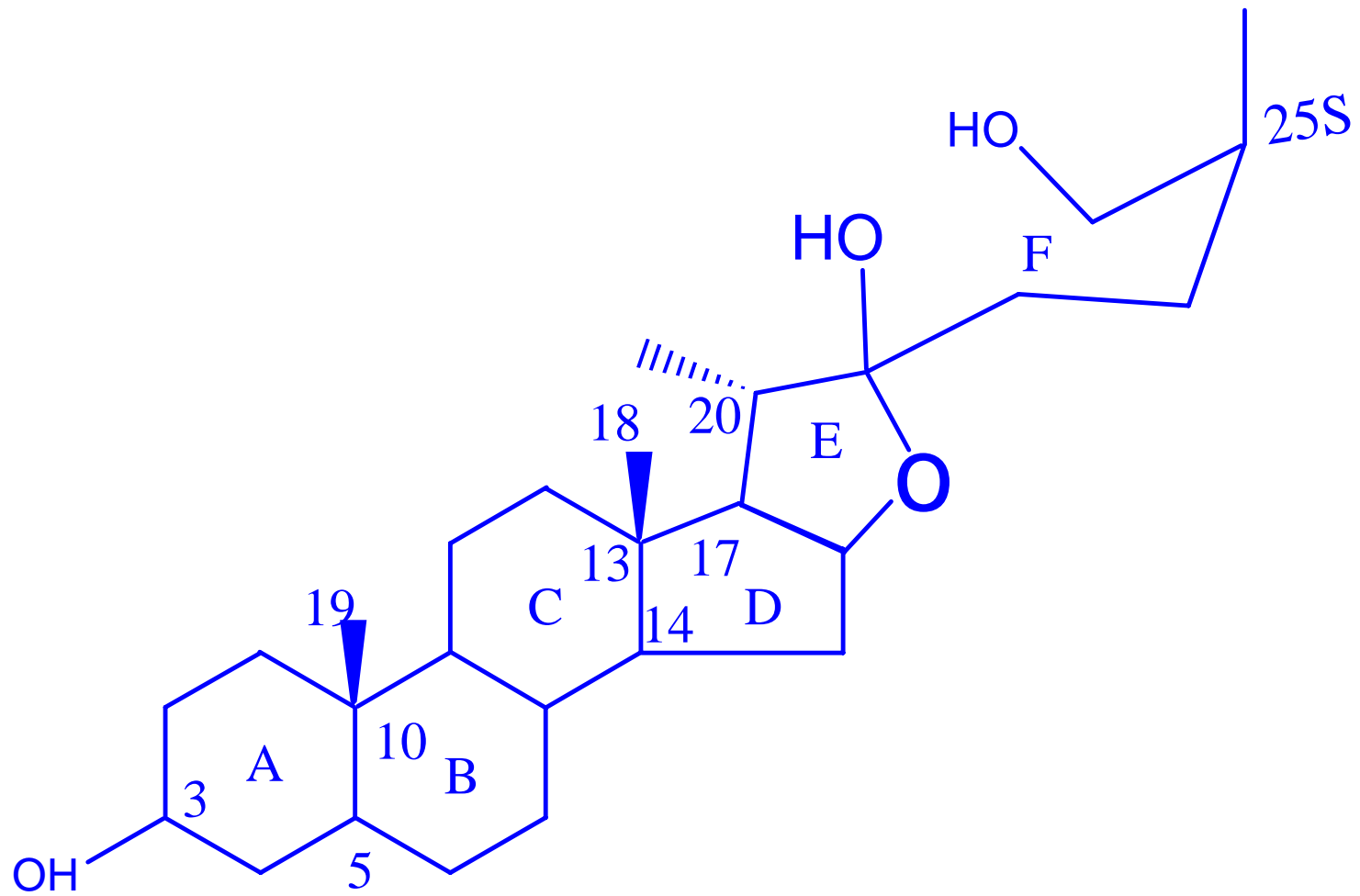
C25为R构型



(3) 呋甾烷醇类

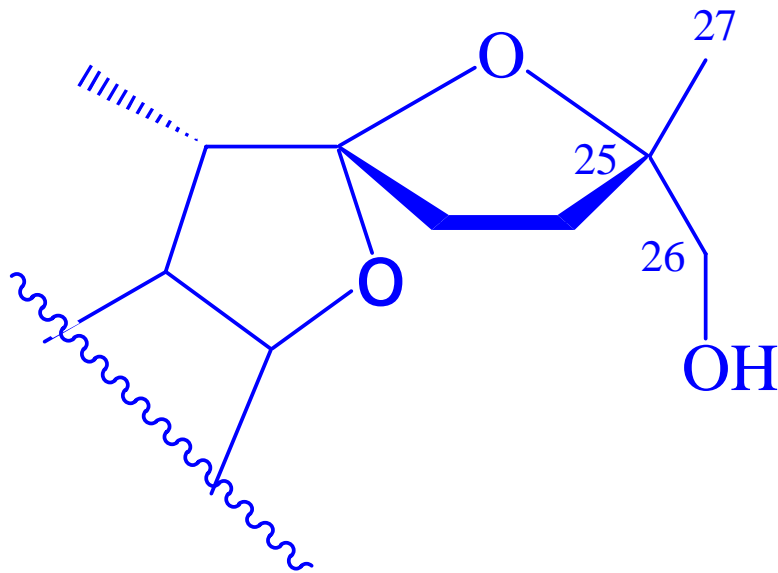
F环为开链衍生物

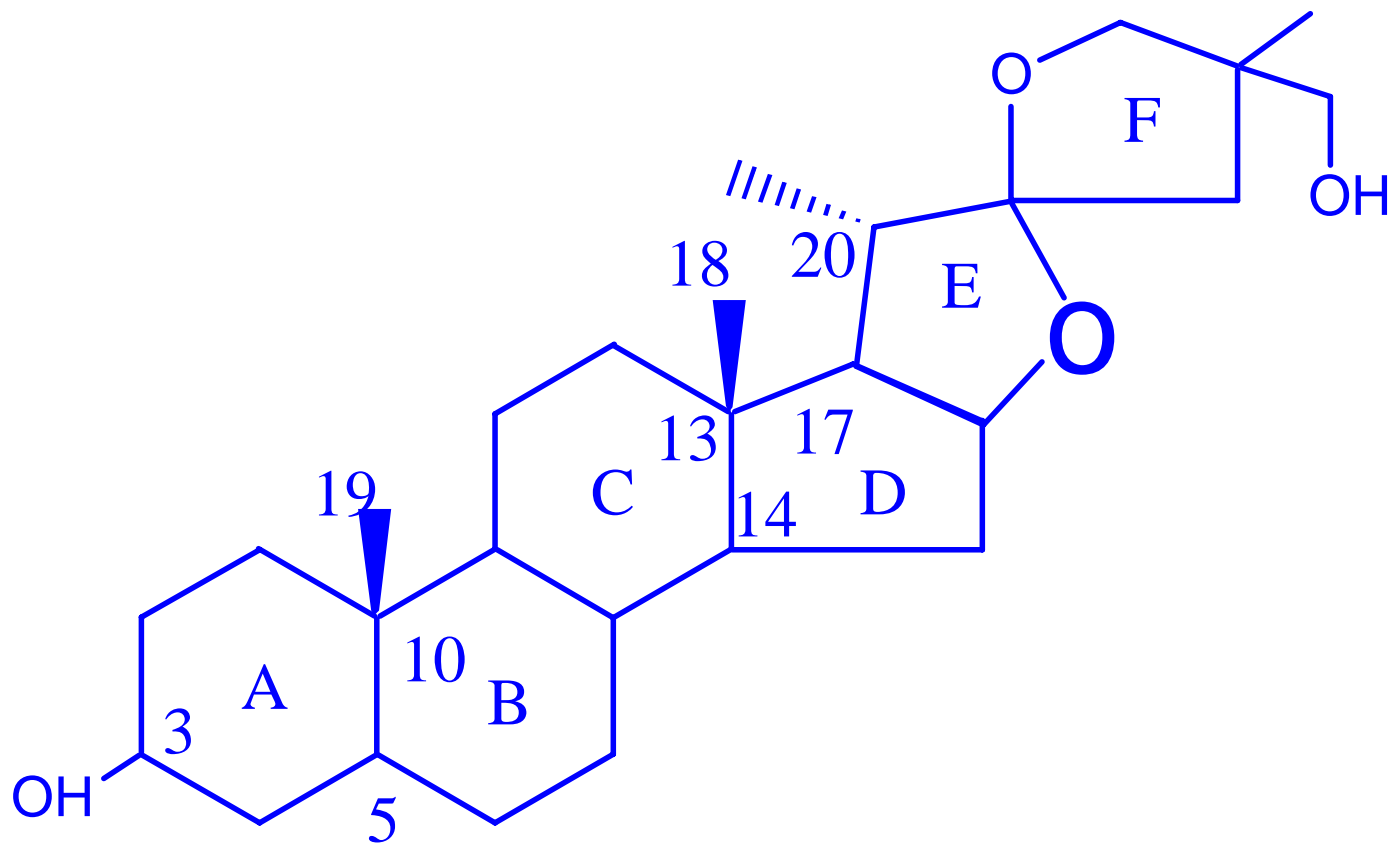




(4) 变形螺甾烷醇类

F环为五元四氢呋喃环





（三）理化性质

1. 甾体皂苷元多有较好的结晶；若与糖结合成为苷类，则不易结晶，多为无色无定形粉末。

甾体皂苷元易溶于石油醚、苯、氯仿等有机溶剂，不溶于水；甾体皂苷可溶于水，易溶于热水，稀醇、热甲醇和热乙醇中。几乎不溶于石油醚、苯等极性小的有机溶剂。含水的丁醇或戊醇对皂苷的溶解度较好，因此是萃取皂苷时常用的溶剂。

2. 甾体皂苷所具有的**表面活性**和**溶血作用**等与三萜皂苷相似，但F环开裂的皂苷往往不具溶血作用，而且表面活性降低。
3. 甾体皂苷**与甾醇形成分子复合物**，甾体皂苷的乙醇溶液可被甾醇（常用胆甾醇）**沉淀**。
4. 甾体皂苷在无水条件下，遇某些酸类亦可产生与**三萜相类似的显色反应**。

（四）提取与分离

多采用溶剂提取法。主要使用甲醇或稀乙醇作溶剂，提取液回收溶剂后，用水稀释，经正丁醇萃取或大孔纯化，得粗皂苷，再经过硅胶柱层析分离或高效液相制备，得单体。

常用的洗脱剂：氯仿：甲醇：水混合溶剂或水和的正丁醇。

(五) 波谱特征

1. UV
2. IR
3. MS
4. NMR

思考题

1. 强心苷元主要分为哪几类？其主要结构特征具有哪些异同点？利用哪些化学性质可以区分它们？这些化学反应所用的试剂及反应现象是什么？
2. 简述强心苷的一般溶解规律及影响因素。
3. 按强心苷元及与其C-3位羟基直接相连的内端糖的种类的不同可将强心苷分为几种类型？每一类举出一个代表化合物。这些类型的强心苷分别可以采取什么样的水解方法进行水解？

4. 甾体皂苷的理化性质与三萜皂苷的理化性质有何异同点？如何将二者区分开？
5. 简述甾体皂苷的主要结构特征及其分类。如何利用化学反应区别呋甾和螺甾类化合物？
6. 如何利用IR、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR区别螺甾类皂苷元25位碳的构型？螺甾烷质谱裂解的特征离子碎片有哪些？碎片离子质荷比有何规律？