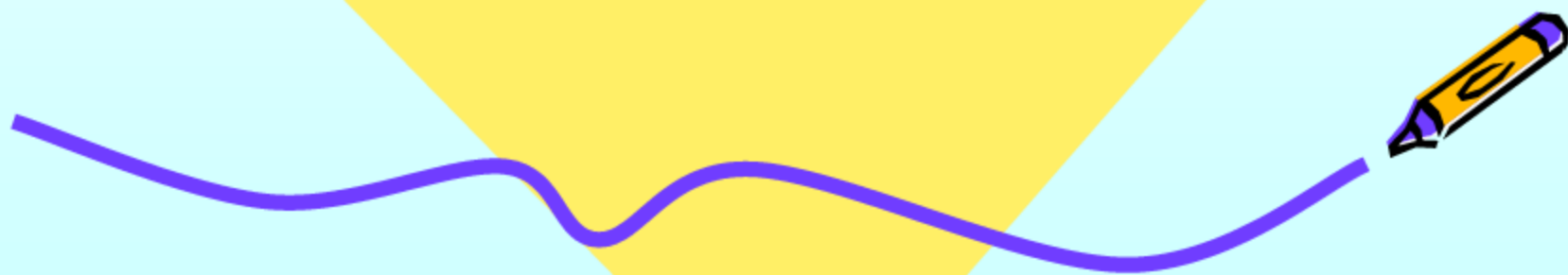




天然药物化学-第八章 甾体及其苷类



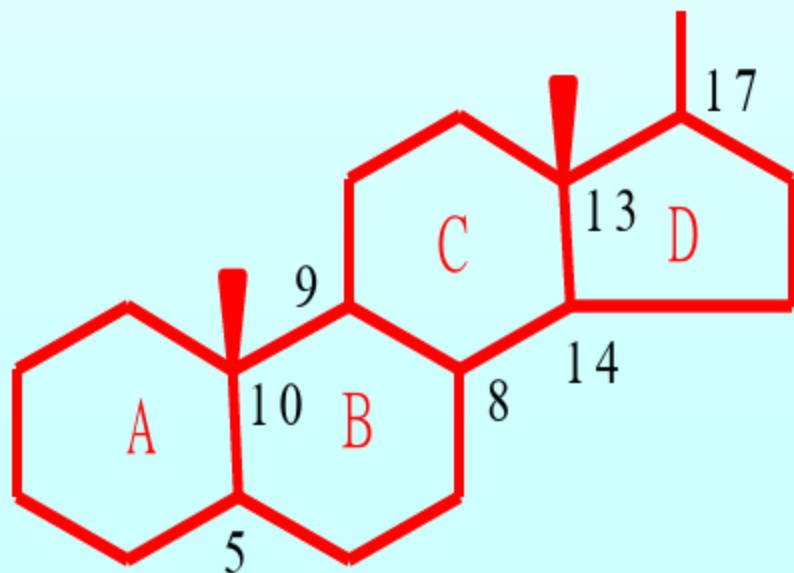
Section One Introduction

天然广泛存在的一类化学成分，种类很多，包括动植物甾醇（也称固醇）、胆酸、维生素D、动物激素、肾上腺皮质激素、植物强心苷、蟾酥毒素、甾体生物碱、甾体药物、昆虫激素等。虽然这些成分来源不同、生理活性不同，但它们的化学结构中都具有甾体母核---环戊烷骈多氢菲。这类成分涉及到生理、保健、节育、医药、农业、畜牧业等多方面，对动植物的生命活动起着重要的作用。

一、甾体的定义

又名**类固醇化合物 (steroids)**，因其结构中都具有环戊烷骈多氢菲的甾核，1936年给这类化合物提出一个总称“**甾体化合物**”，“甾”字很形象化地表示了这类化合物的骨架，即在含有**四个稠合环**“田”字上面连有**三个支链**“<<<”。

C10、C13上各有一个甲基，称为**角甲基**。

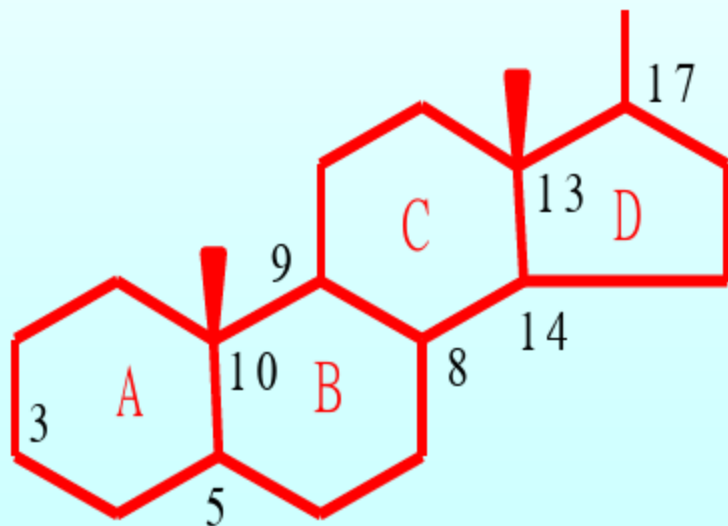


二、研究进展

- 1903--1932年，甾醇及胆酸的研究阐明了甾体的碳架结构。
- 1928--1960年，动物激素的发现和工业生产。
- 1960--80年代末，避孕药物的合成及其应用与昆虫激素的发现。

三、基本结构和分类

在甾体母核上，大都存在C3羟基，可和糖结合成苷。而C17侧链有显著差别，根据C17侧链结构的不同，可将天然甾类分为不同类型。



分类	C ₁₇ 侧链	A/B	B/C	C/D
C ₂₁ 甾类	羧甲基衍生物	反	反	顺
强心苷类	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

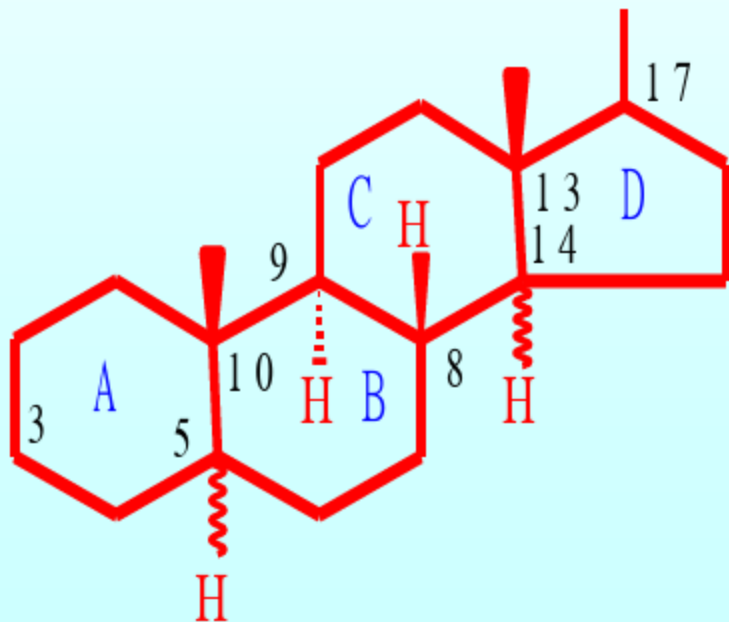
四. 立体化学

甾体母核有七个手性碳原子，C5、C8、C9、C10、C13、C14、C17,故理论上应有 $2^7=128$ 种光学异构体，但由于稠环的存在及其引起的空间阻碍，实际上可能存在的异构体大大减少，一般只以稳定的构型存在。

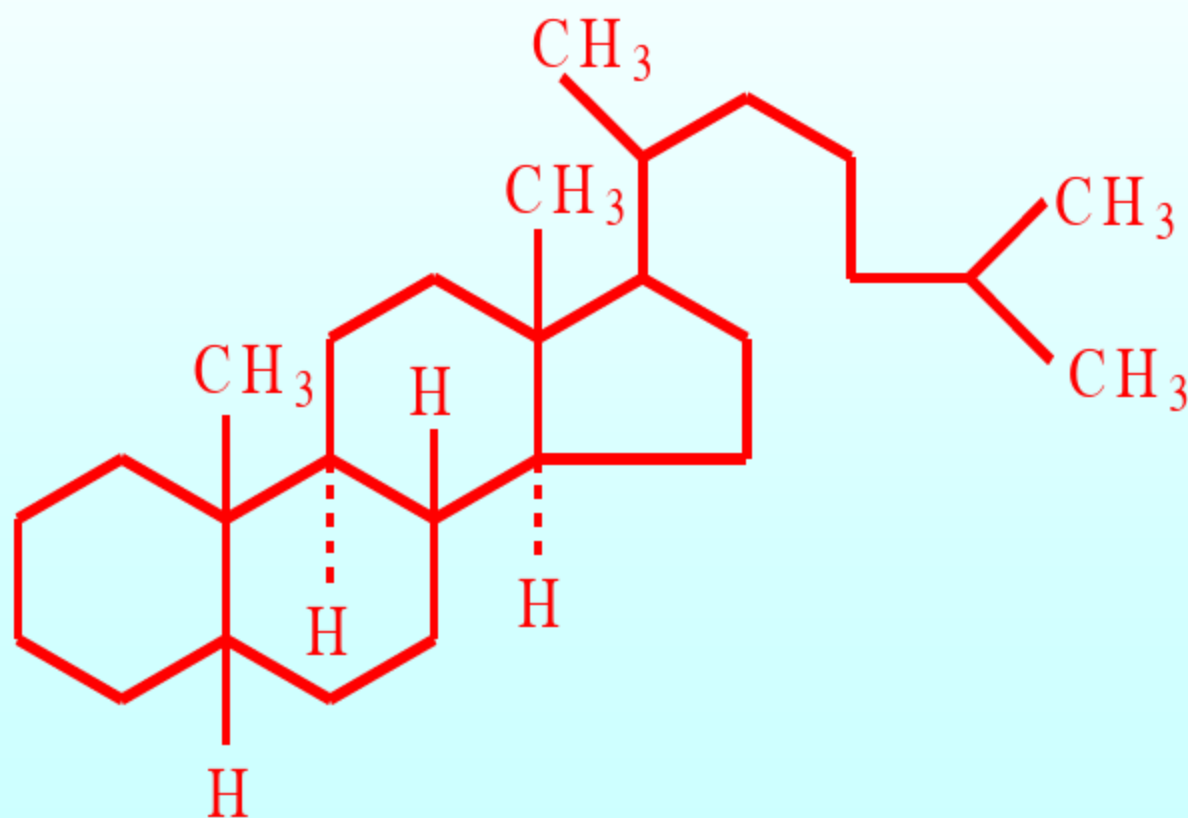
1.母核的构型:

甾体化合物的四个环之间，每两个环以碳碳单键稠和时，可以是顺式的，也可以是反式的。

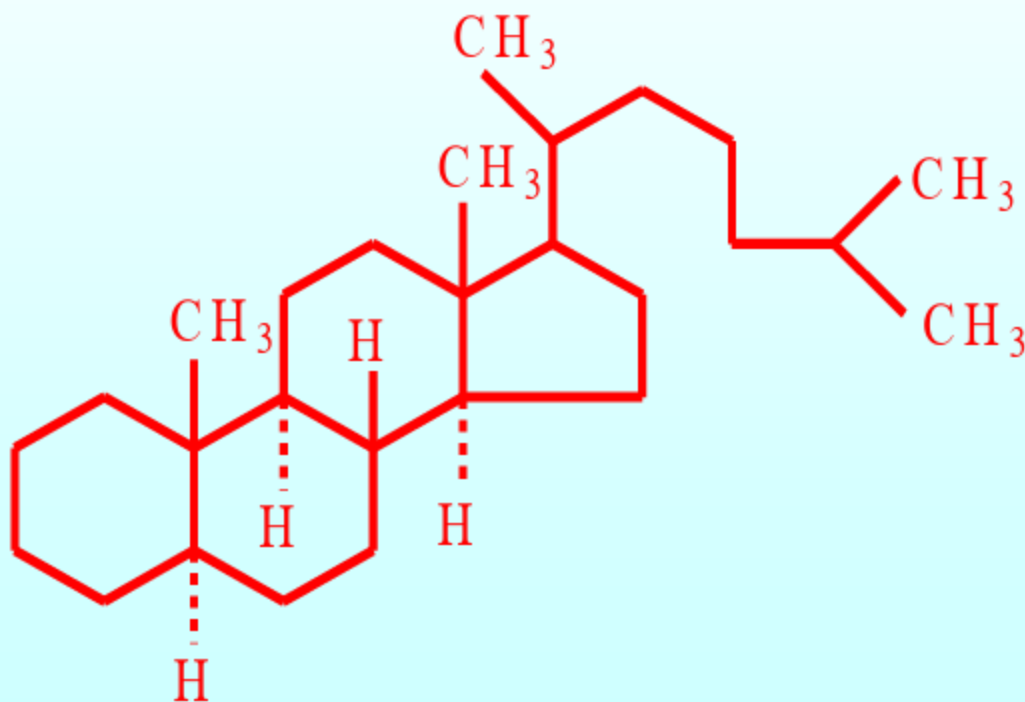
- ❖ A/B环有顺式(5- β H)或反式(5- α H)稠和。
- ❖ B/C环是反式稠和 (8- β H/9- α H)。
- ❖ C/D环有顺式(14- β H)或 反式稠和(14- α H)。



(1) 正系：A/B环为顺式，B/C反式，C/D反式，C5-H及C10-CH₃处于环平面同一边，以粪甾烷（coprostane）为代表。



(2) 别系或异系：A/B为反式， B/C反式， C/D反式。C5-H及C10-CH₃ 不处于环平面同一边，以胆甾烷（cholestane）为代表。



•许多甾体化合物，于C5处形成双键，
故区分A/B环稠和时构型的因素不存在，
故无正系、别系的区别。

2.取代基的构型:

天然甾类成分C10、C13、C17侧链大多为 β -构型，以实线表示。由于C3上有羟基，故取代基的构型实质上是指C3羟基的空间排列，有两种类型的异构体：

C3 -OH, C10-CH₃ 顺式: β 型（实线表示）

C3...OH, C10-CH₃ 反式: α 型或epi(表)型（虚线表示）

五、甾类成分的颜色反应

甾类成分在无水条件下，用酸处理，能产生各种颜色反应，用这些反应来初步鉴别该类成分或供比色分析。

❖ 1.Liebermann-burchard反应 样品溶于冰醋酸，加浓硫酸-醋酐(1:20)，产生红→紫→蓝→绿→污绿等颜色变化，最后褪色。

2.Salkowski反应 样品溶于氯仿，沿管壁滴加浓硫酸，氯仿层显血红色或青色，硫酸层显绿色荧光。

3.三氯化锑或五氯化锑反应 将样品醇溶液点于滤纸上，喷以20%三氯化锑（或五氯化锑）氯仿溶液（不应含乙醇和水）干燥后，60-70℃加热，显黄色、灰蓝色、灰紫色斑点。

4.Rosenheim反应:

A.样品 $\xrightarrow{\text{25\%三氯醋酸乙醇液}}$ **红色、紫色**

分子中有共轭双烯结构或经三氯醋酸作用，生成物具共轭双烯结构。

B. 25%三氯醋酸乙醇液:3%氯胺T水液 (4: 1)
样品

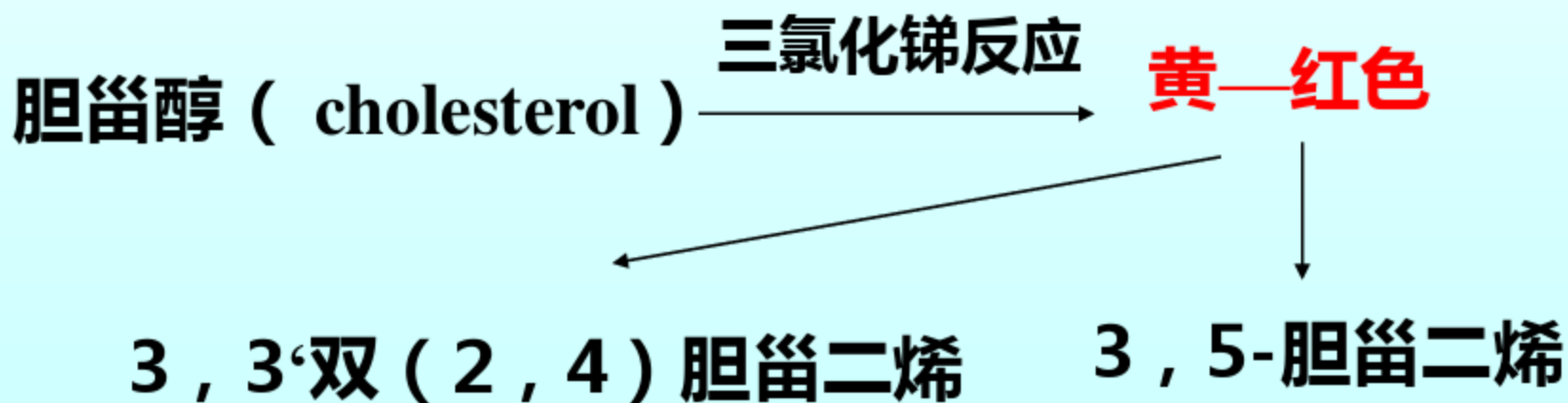
荧光反应

毛地黄毒苷类：**黄色**

毛地黄强心苷类的区别 羟基毛地黄毒苷类：**兰色**

异羟基毛地黄毒苷类：**灰黄色**

其反应机理较复杂，无色的甾体化合物在无水条件下和浓酸作用，首先是C3含氧小基团的质子化而形成烺盐（此时加水稀释可回收甾醇），进一步则脱水形成共轭双键，然后产生双键移位或双分子聚合或氧化等过程，生成有色物，故有色物多为复杂混合物。例：



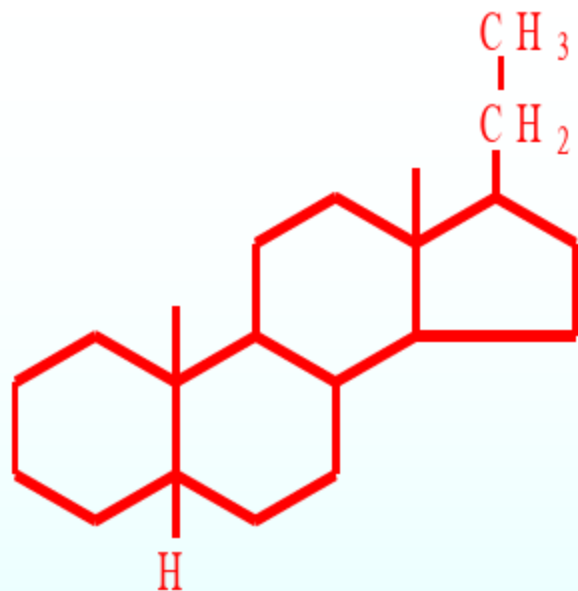
Section Two

Steroides

一、C₂₁甾体化合物

(一) 定义

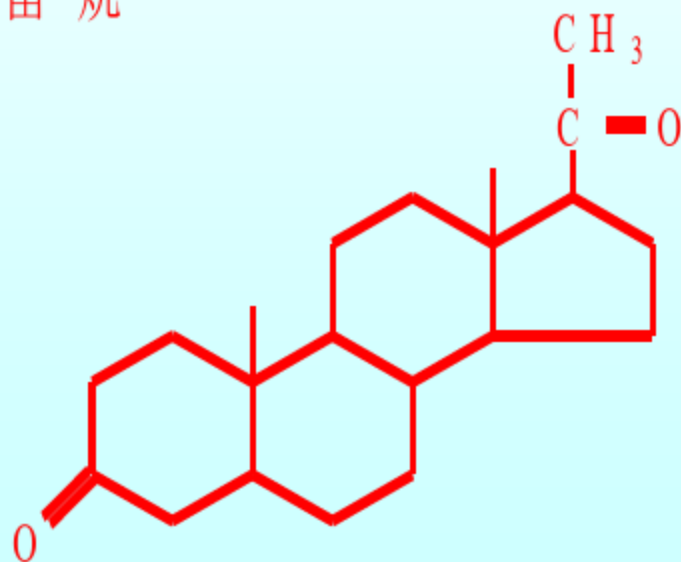
C₂₁甾(C21-steroides) 是一类含有21个碳原子的甾体衍生物，由植物中分离出的C₂₁甾类都是以孕甾烷（pregnane）或其异构体为基本骨架。是目前广泛应用于临床的一类重要药物，具有抗炎、抗肿瘤、抗生育等方面生物活性。



5β-孕甾烷



孕甾烯醇酮



黄体酮

(二) 存在形式

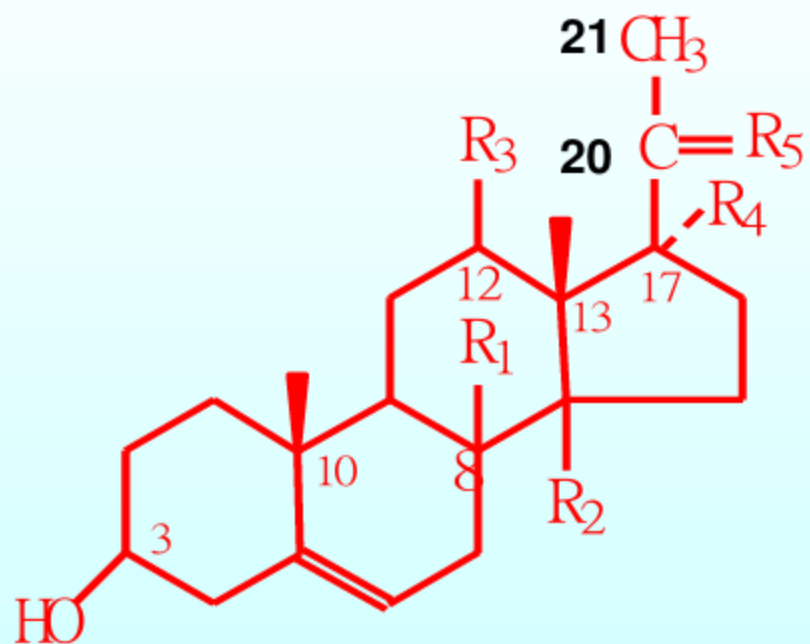
C_{21} 甾类在植物体中除游离存在外，可与糖结合成苷—— C_{21} 甾苷类。其苷类糖链多和 C_{21} 甾的 C_3 -OH相连，少数连于 C_{20} -OH上。其苷类分子中除2-OH糖外，还有2-去氧糖。

1. C_{21} 甾苷类大都与皂苷、强心苷共存于中药中如洋地黄叶和种子中，含有强心苷、皂苷及 C_{21} 甾苷（称为洋地黄醇苷或洋地黄醇苷类）。其无强心作用，水解可生成糖及苷元。杠柳的根皮及树皮称北五加皮，其中含多种甾苷，除强心苷--杠柳苷外，还含 C_{21} 甾苷。
2. 有些植物，不含强心苷，而含 C_{21} 甾苷，多存在于萝藦科。如从牛皮消中得到的牛皮消苷元、本波苷元、林里奥酮等均属 C_{21} 甾苷。

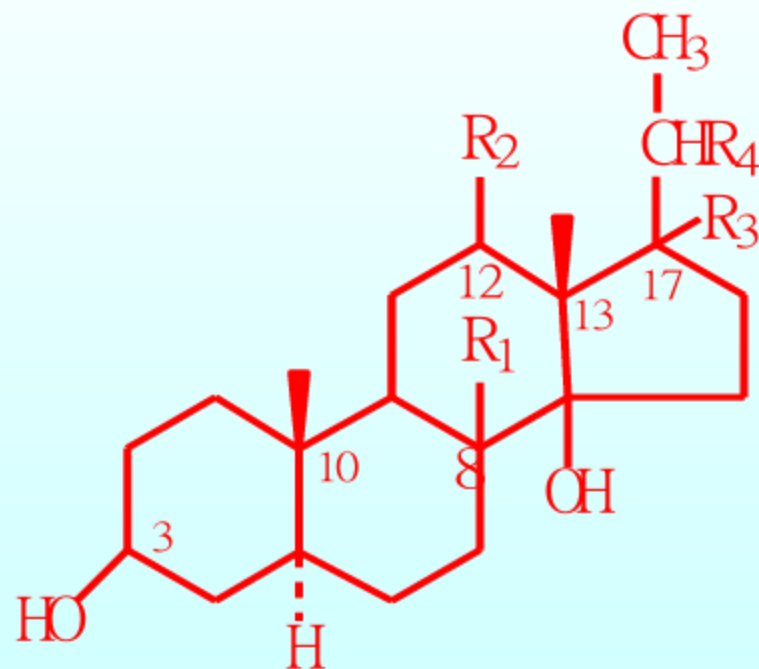
(三) 结构特点

- ❖ A/B反 ; B/C反 ; C/D顺。
- ❖ C5、C6位大多有双键 ; C20位可能有羰基 ; C17位上的侧链多为 α 构型。
- ❖ C3、C8、C12、C14、C17、C20等位置可能有 β -OH ; C21位可能有 α -OH。
- ❖ C11、C12羟基可能和醋酸、苯甲酸、桂皮酸等结合成酯。
- ❖ C3-OH有时和糖缩合成苷类存在。

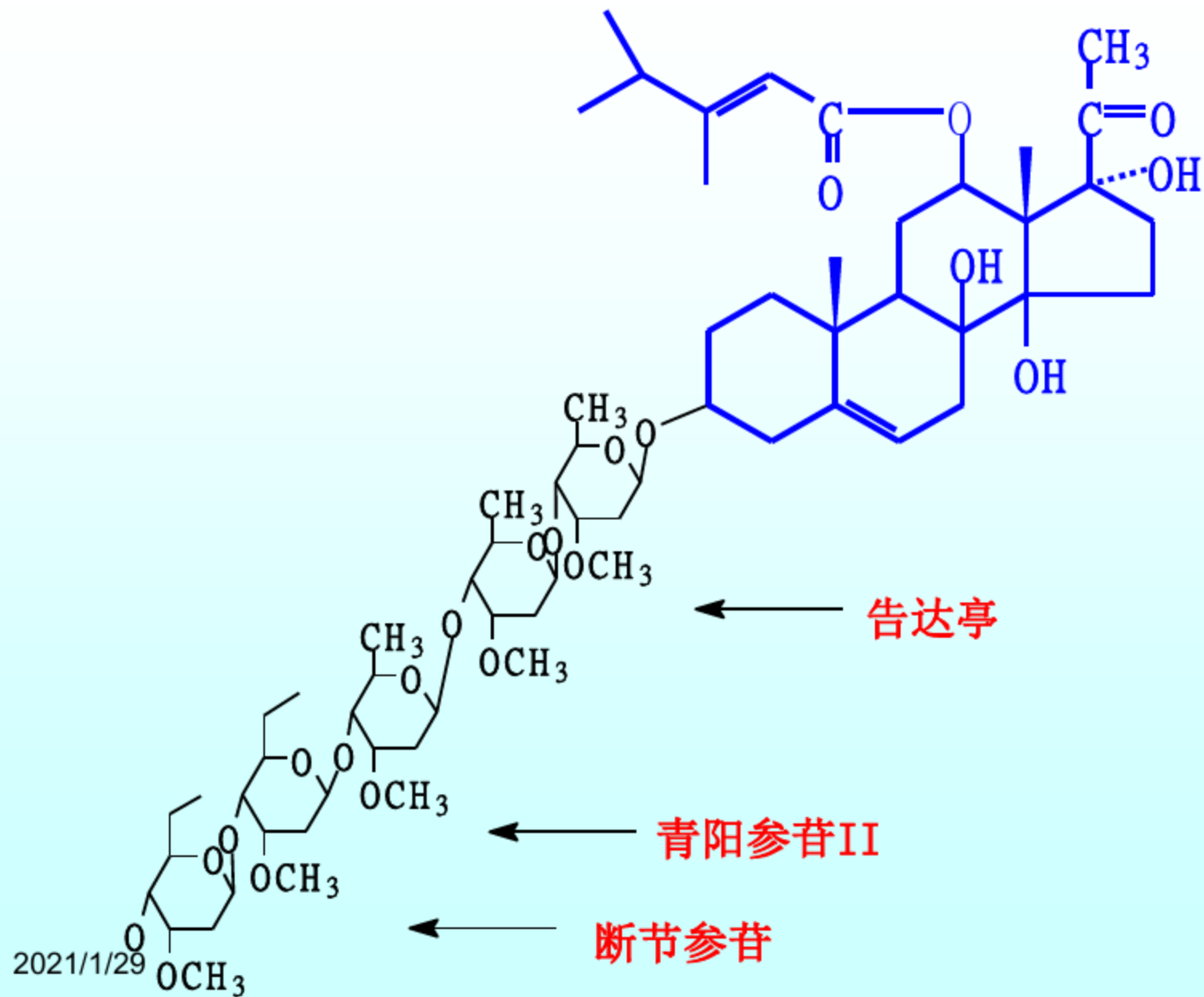
(四) 结构类型



I



II



五. 理化性质

1. 大都是结晶形化合物；一般亲脂性较强（分子中往往存在酯键）。可溶于石油醚、乙醚等亲脂性溶剂中，不溶于水； C_{21} 甾苷类水溶性增大。

2. 具甾体化合物的颜色反应。

由于C₂₁甾苷类分子中**2-去氧糖**的存在，故存在**Keller—kiliani** 颜色反应（强心苷类颜色反应）

C₂₁甾苷类溶于含少量Fe³⁺(FeCl₃或Fe₂(SO₄)₃)的冰醋酸，沿管壁滴加浓H₂SO₄

↓
界面及醋酸层颜色变化（蓝、蓝绿色）

↓
苷元不同而不同

二、海洋甾体化合物

Section Three

Cardiac Glycosides

一、定义

强心苷（**cardiac glycosides**）是存在于植物中具有强心作用的甾体苷类化合物，由强心苷元和糖缩合而产生的一类苷。

目前临床应用的有二、三十种，用于治疗充血性心力衰竭及节律障碍等心脏疾病，如**西地兰、地高辛、毛地黄毒苷**等。

但强心苷类能兴奋延髓催吐化学感受区而引起恶心、呕吐等胃肠道反应；且有剧毒，若超过安全剂量时，可使心脏中毒而停止跳动。

其中某些强心苷对动物肿瘤有效，主要是细胞毒作用。

1785年，W.Withering 使用洋地黄叶治疗水肿，到现在已从十几个科一百多种植物中发现强心苷类，主要有夹竹桃科、玄参科、萝藦科、卫矛科、百合科、大戟科等等。

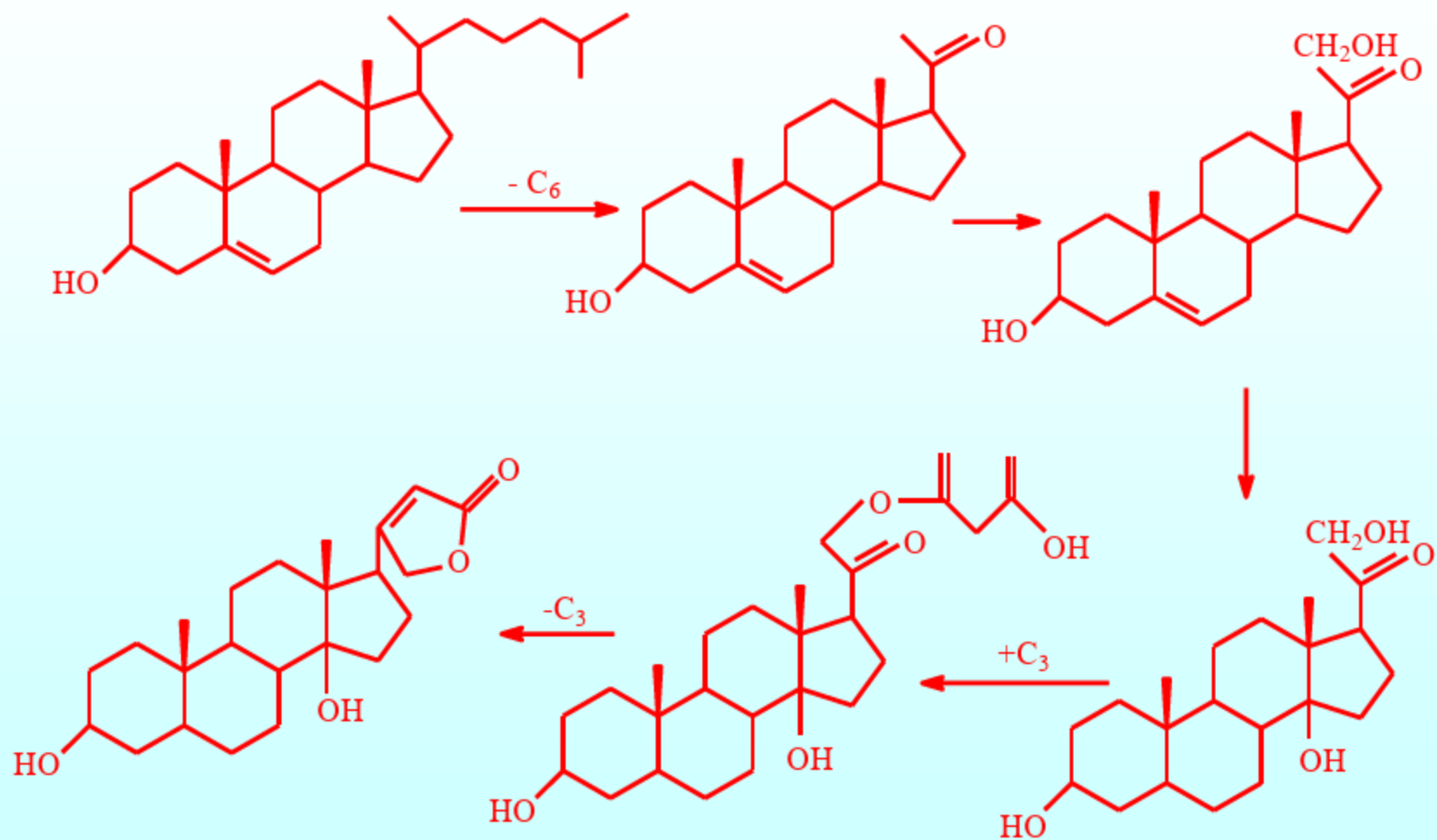
较重要的植物有黄花夹竹桃、紫花洋地黄、毛花洋地黄、杠柳、铃蓝、海葱、福寿草、羊角拗等。

动物中尚未发现有强心苷类成分，蟾蜍中所含的蟾毒也对心肌有兴奋作用，具强心作用，但其非苷类，而属甾类。

二、生物合成

以甾醇为母体经多次转化而逐渐生成涉及到大约20种酶的作用，如还原酶、氧化还原酶、苷化酶、乙酰化酶等。毛地黄中的强心苷的形成过程：

强心苷生物合成途径：



三、化学结构和分类

(一) 苷元部分

1. 基本结构

强心苷是由强心苷元 (**cardiac aglycone**) 与糖 (**sugar**) 二部分构成。

(1) 苷元母核

苷元母核A,B,C,D四个环的稠合构象对强心苷的理化及生理活性有一定影响。自然界存在的强心苷元**B/C环是反式，C/D环是顺式，A/B环大多数为顺式**----洋地黄毒苷元(digitoxigenin)，**少数为反式**----乌沙苷元(uzarigenin)。

(2) 取代基

苷元母核上的**C3,C14位上都有羟基**：

C3位-OH**多为 β -型**---洋地黄毒苷元，**少数为 α -型**(命名时冠以“**表**”字)——3-表洋地黄毒苷元(3-epidigitoxigenin)。C14位-OH都是 **β -型(C/D环顺式)**。

C10, C13, C 17位有侧链，C10, C13多为 **β -CH₃**。

C 17位侧链为**不饱和内酯环**。

C11,C12和C19位可能连羰基；C4,5、C5,6、C9,11、C16,17可能有双键。

2.结构类型

根据C17位侧链的不饱和内酯环不同分为：

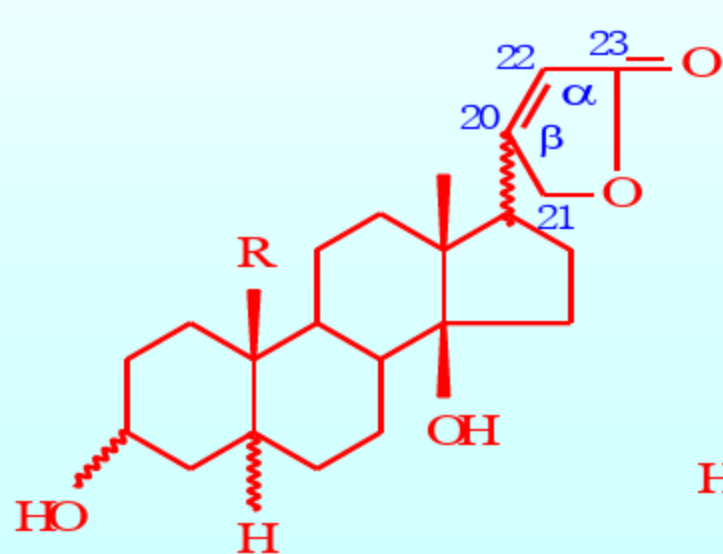
甲型：C17位侧链为**五元环**的 $\Delta^{\alpha\beta}$ - γ 内酯

乙型：C17位侧链为**六元环**的 $\Delta^{\alpha\beta, \gamma\delta}$ - γ 内酯

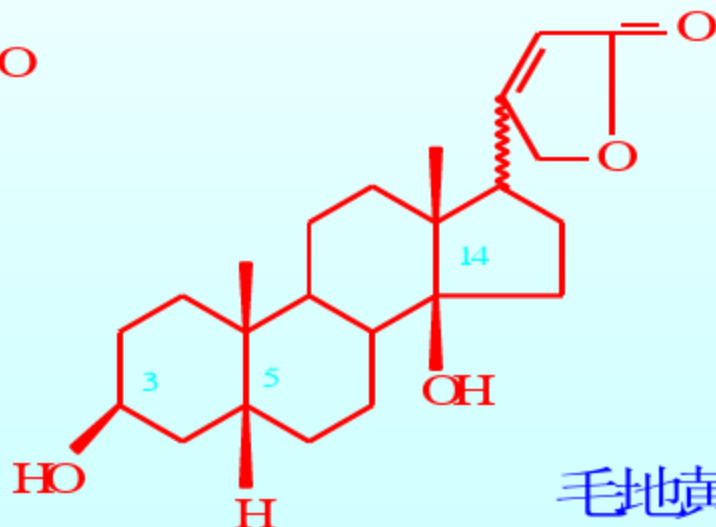
这两类大都是 β -构型，个别为 α -构型， α -型无强心作用。

甲型强心苷元：

C17位上连五元不饱和内酯环，即 $\Delta\alpha\beta\gamma$ -内酯---强心甾烯型。以**强心甾**（cardenolide）为母核命名。



甲型

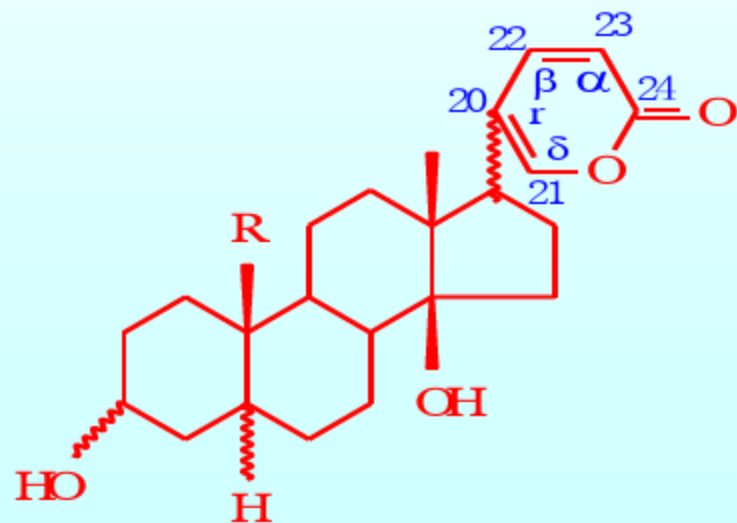


毛地黄毒苷元

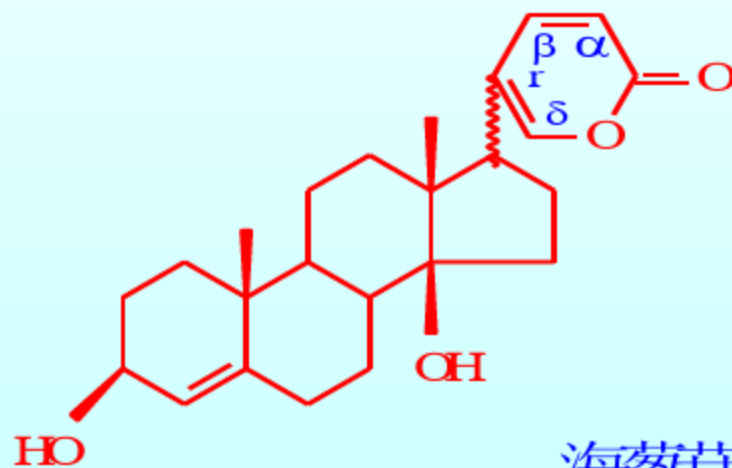
3 β , 14 β -二羟基-5 β -强心甾-20(22)-烯

乙型强心苷元

C17位上连六元不饱和内酯环，即 $\Delta^{\alpha\beta}$, $\gamma\delta$ ---双烯- δ -内酯，分为海葱甾二烯和蟾蜍甾二烯。以**海葱甾**（scillanolide）或**蟾蜍甾**(bufanolide)为母核命名。



乙型



海葱苷元

3 β , 14 β -二羟基海葱甾4,20,22-三烯

(二) 糖部分

构成强心苷的糖又20多种，根据C2位上有无-OH分为2-OH糖及2-去氧糖两类。后者主要见于强心苷。

➤ 2-羟基糖 除广泛分布于植物界的D-葡萄糖、L-鼠李糖外，还有：

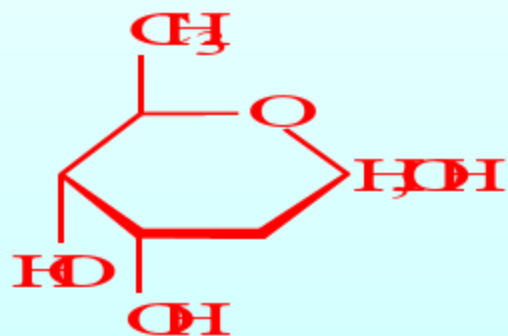
(1) 6-去氧糖如：L-夫糖、D-鸡纳糖等。

(2) 6-去氧糖甲醚如：L-黄夹糖、D-洋地黄糖等。

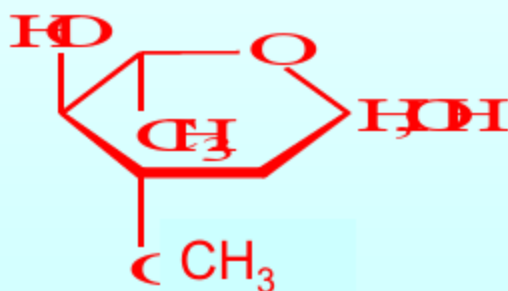
➤ 2-去氧糖

(1) 2,6-二去氧糖如： D-洋地黄毒糖等。

(2) 2,6-二去氧糖甲醚如： L-夹竹桃糖、
D-加拿大麻糖等。



D-洋地黄毒糖



L-夹竹桃糖



D-加拿大麻糖

（三）构成强心苷的糖对强心作用的影响

构成强心苷的糖数目和种类不同，对强心苷活性影响不同。

甲型强心苷元及其苷的毒性规律一般为：

苷元<单糖苷>二糖苷>三糖苷

单糖苷的毒性次序为：

葡萄糖苷>甲氧基糖苷>6-去氧糖苷>2, 6-去氧糖苷

乙型强心苷元及其苷的毒性规律一般为：

苷元>单糖苷>二糖苷

乙型强心苷元的毒性>相应的甲型强心苷元

（四）糖和苷元的连接方式

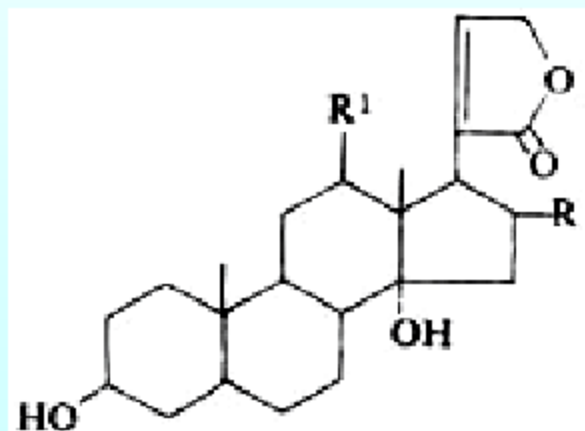
强心苷中，多数是几种糖结合成低聚糖形式再与苷元的**C3-OH结合成苷**，少数为双糖苷或单糖苷。糖和苷的连接方式有三种：

- ❖ I 型：苷元-(2,6-去氧糖)X-(D-葡萄糖)Y
- ❖ II型：苷元-(6-去氧糖)X-(D-葡萄糖)Y
- ❖ III型：苷元-（D-葡萄糖）Y

一般初生苷其末端多为葡萄糖。

(五) 结构举例

毛花洋地黄叶含有40余种**强心苷**。总强心苷含量为**0.4%~1.17%**。由五种不同强心苷元与不同的糖缩合而成。五种强心苷元的结构式为：



洋地黄毒苷元 (digitoxigenin) : $R=R'=H$

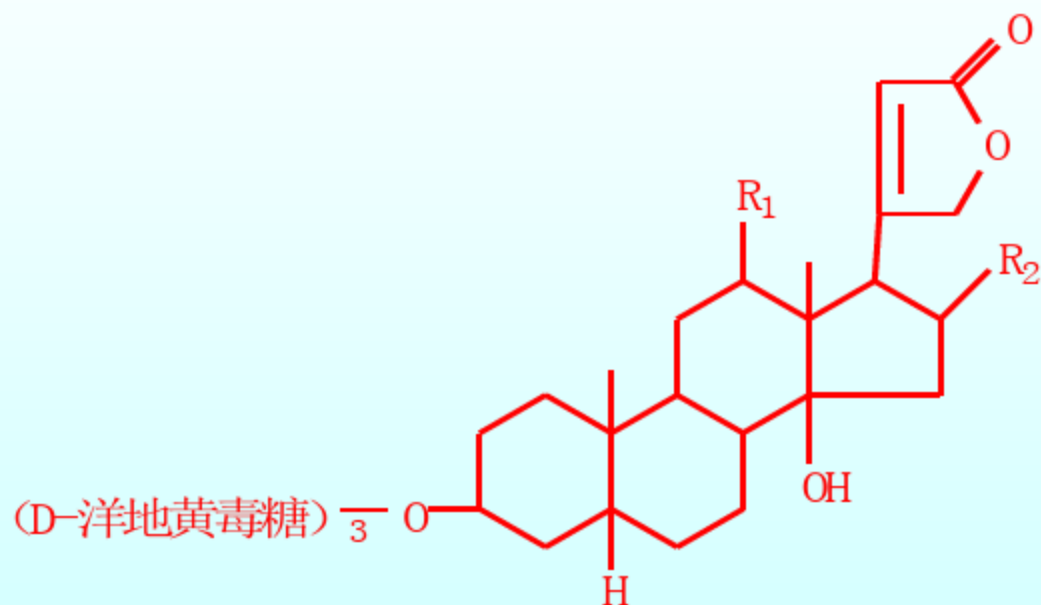
羟基洋地黄毒苷元 (gitoxigenin) : $R=OH, R'=H$

异羟基洋地黄毒苷元 (digoxigenin) : $R=H, R'=OH$

双羟基洋地黄毒苷元 (diginatigenin) : $R=R'=OH$

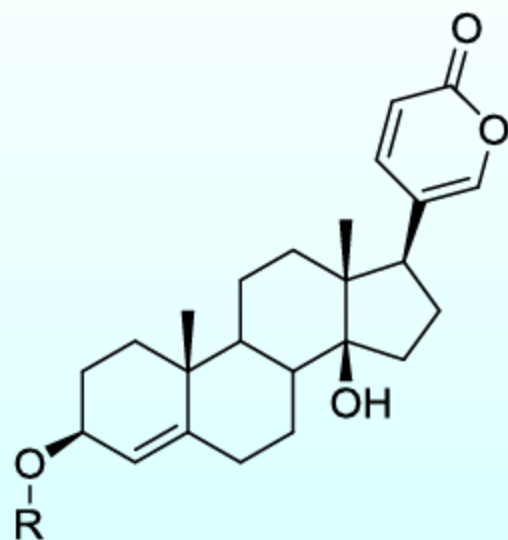
吉他洛苷元 (gitAloxigenin) : $R=-O-CO-H, R'=H$

甲型强心苷



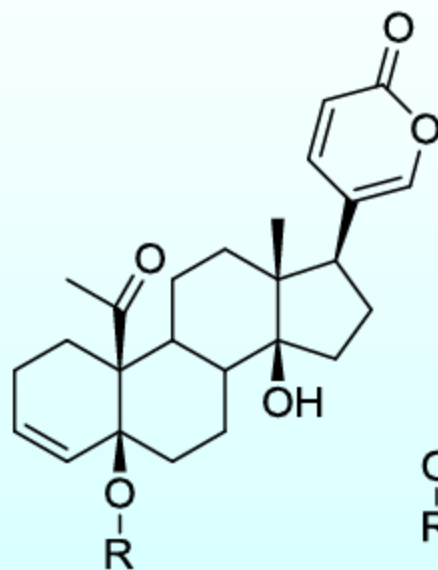
	R ₁	R ₂
洋地黄毒苷 (digitoxin)	H	OH
狄高辛 (digoxin)	OH	H

乙型强心苷



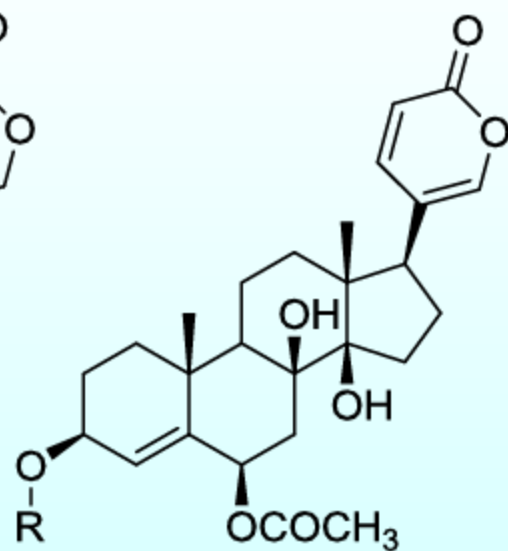
海葱苷元
原海葱苷A
海葱苷A

R
H
Rha
Rha-Glc



绿海葱苷元
绿海葱苷

R
H
Glc



红海葱苷元
红海葱苷

R
H
Glc

四、强心苷的理化性质

(一) 理化性质

1. 性状与溶解度

性状：强心苷多为无色结晶或无定形粉末，中性物质，有旋光性，C17 侧链为 β -构型的味苦， α -构型味不苦，但无效。对粘膜有刺激性。

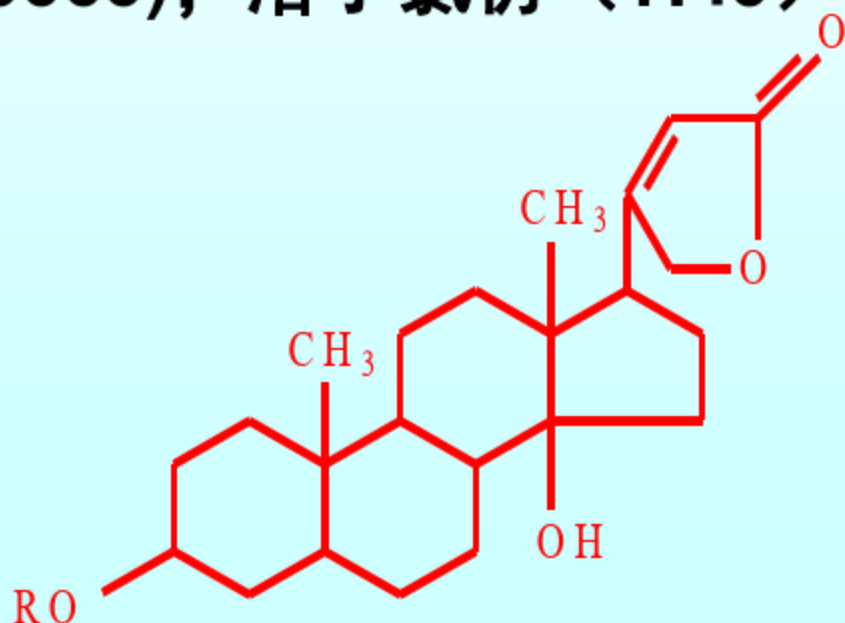
溶解度：强心苷的溶解性与所连糖的种类和数目有关，一般可溶于水、甲醇、乙醇、丙酮等极性溶剂；难溶于乙醚、苯、石油醚等非极性溶剂。

弱亲脂性苷微溶于氯仿-乙醇(2:1)，亲脂性苷微溶于乙酸乙酯、含水氯仿、氯仿-乙醇(3:1)。

一般糖基多的原生苷比次生苷或苷元的亲水性强、亲脂性弱，可溶于水等极性溶剂而难溶于低极性溶剂，多为无定形粉末。

洋地黄毒苷是一个三糖苷，但3分子糖都是洋地黄毒糖，整个分子只有5个羟基，故在水溶液中溶解度小(1:100000000)，溶于氯仿（1:40）。

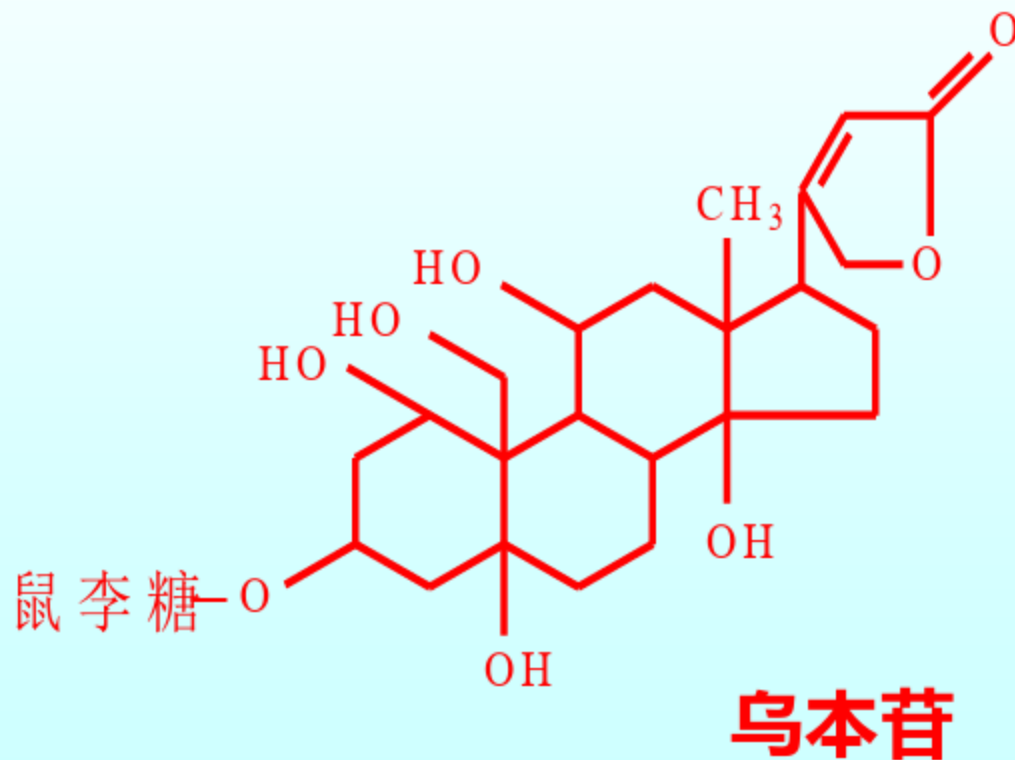
洋地黄毒苷



当糖基与苷元上的羟基数目相同时，苷元上的羟基**不能形成分子内氢键的比能形成分子内氢键的水溶性大。**

如毛花洋地黄苷乙和毛花洋地黄苷丙，都是**四糖苷**，整个分子中有**8**个羟基，四个糖的种类也相同，苷元上羟基的数目也相同，仅位置不同，前者是C14, C16二羟基，其中C16羟基能和C17内酯环的羰基形成分子内氢键，后者是C12, C14 -二羟基，不能形成分子内氢键，所以毛花洋地黄苷丙在水中的溶解度（1:18500）比毛花洋地黄苷乙大。在氯仿中的溶解度，毛花洋地黄苷丙（1:1750）小于毛花洋地黄苷乙（1:550）。

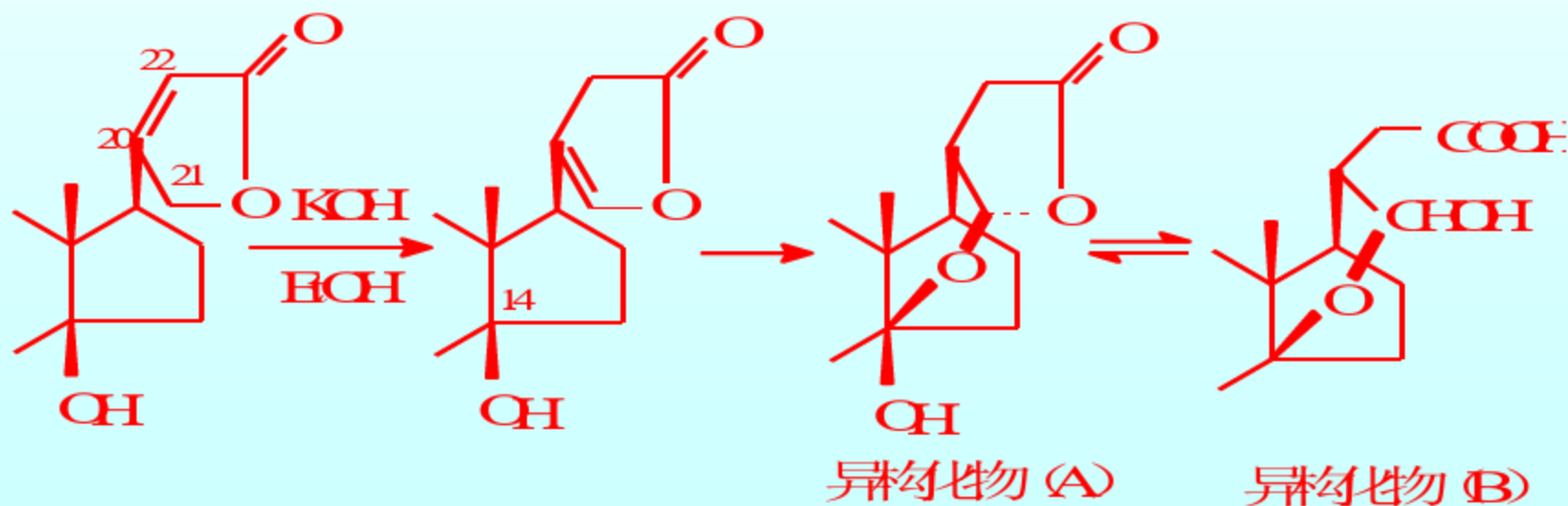
但糖基和苷元上羟基数目的多少对溶解性也有一定的影响。如**乌本苷**是一个单糖苷，却有8个羟基，水溶性很大（1:75），难溶于氯仿。



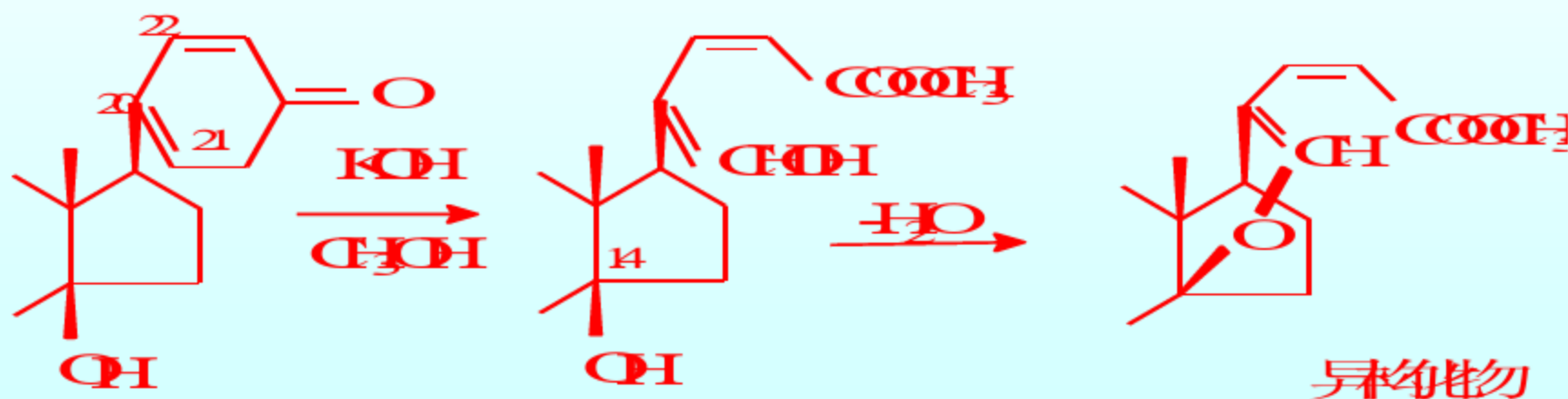
2.内酯环的水解

NaOH或KOH的水溶液使内酯环开裂，酸化后又闭环。但在强心苷的醇溶液中加入NaOH或KOH内酯环开裂，酸化后不能闭环。

甲型强心苷在醇性KOH溶液中，通过内酯环的双键转移和质子转移形成**C22活性次甲基**，C14羟基质子对C20的亲电性加成作用而生成内酯型异构化苷，再经皂化作用开环而生成开链型异构化苷。



乙型强心苷在醇性KOH溶液中，不发生双键转移，但内酯环开裂生成酯，再脱水形成开链型异构化苷。



3. 脱水反应

强心苷混合强酸（3%-5% HCl ）加热水解时，苷元往往发生脱水反应。

（1） C14-OH 最易发生脱水反应生成缩水苷元。

（2）同时存在 C14-OH 和 C16-OH ，也易脱水，得到二缩水苷元。

(3) 如将C3-OH氧化为酮基，则更使C5叔羟基活化，在温热条件下即可脱水而形成烯酮。同样，C16被氧化为酮基，也能促使C14-叔羟基脱水而形成烯酮。

(4) 若C4位有双键，可促使C3-OH与C4-H脱水，生成共轭双键。

(二) 苷键的水解

1.酸水解

A. 温和酸水解：

用稀酸（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，可使 I 型强心苷水解成苷元和糖。

✿主要水解苷元和2-去氧糖之间的苷键或2-去氧糖与2-去氧糖之间的糖键。

✿而2-去氧糖与葡萄糖之间的糖键不易切断。

✿对苷元影响较小，不会引起脱水反应。

✿但不适于16位有甲酰基的洋地黄强心苷类，在此种条件下，16位甲酰基水解为羟基，得不到原生苷元。

B. 强烈酸水解

用较浓酸（3%--5%）长时间加热回流或同时加压，可水解Ⅱ型和Ⅲ型强心苷，得到定量的葡萄糖。**可水解2-羟基糖**。因为2位的羟基阻碍了苷原子的质子化，使水解较困难。

但此法常引起苷元失去1分子或数分子水，形成脱水苷元，即次生苷。

C. 盐酸丙酮法(Mannich法)

Mannich 和 Siewert将乌本苷置于含1%氯化氢的丙酮中，20℃放置两周并时时振摇，得到原生的乌本苷元单丙酮化合物和氯代L-鼠李糖丙酮化合物，再用稀酸水解乌本苷元单丙酮化合物而得到乌本苷元。

此法适于对**铃蓝毒苷**及**多数Ⅱ型苷**进行水解，可得到**原生苷元**。多用于**单糖苷**。某些Ⅱ型苷如黄甲次苷乙用此法得不到原生苷而是缩水苷元。

2.酶水解法

含强心苷的植物中，**有水解葡萄糖的酶，无水解2-去氧糖的酶**，所以能水解除去分子中的葡萄糖而保留2-去氧糖。

蜗牛酶（一种混合酶，蜗牛肠管消化液经处理而得）几乎能水解所有的苷键，能将强心苷分子的糖逐步水解，直至获得苷元，常用来研究强心苷的结构。

紫花洋地黄苷A $\xrightarrow{\text{紫花苷酶}}$ 洋地黄毒苷+D-葡萄糖

紫花洋地黄苷B $\xrightarrow{\text{紫花苷酶}}$ 羟基洋地黄毒苷+D-葡萄糖

（三）颜色反应

强心苷颜色反应很多，根据颜色反应发生在分子的不同部位可分为**三类**：

✱ **作用于甾体母核的反应：**

1. **Liebermann-burchard反应**

2. **Salkowski反应**

3. **三氯化锑或五氯化锑反应**

*** 作用于 α,β 不饱和内酯环的反应：**

甲型强心苷在碱性醇溶液中，发生双键转移，生成活性次甲基，故可与活性次甲基试剂作用而显色。

乙型强心苷无此类反应。

1. Legal反应（亚硝酰铁氰化钠试剂）：

取样品1-2mg，溶于2-3滴吡啶中，加一滴3%亚硝酰铁氰化钠溶液和一滴2mol/L NaOH溶液，样品液呈**深红色或蓝色**。

2. Raymond反应（间二硝基苯试剂）：

取样品约1mg，以少量的50%乙醇溶解后加入0.1ml1%间二硝基苯乙醇溶液，摇匀后再加入0.2ml20%NaOH溶液，呈**紫红色或蓝色**。

3.Kedde反应（3,5-二硝基苯甲酸试剂）

取样品的甲醇或乙醇溶液于试管中，加入3,5-二硝基苯甲酸试剂3-4滴，产生**深红或红色**。

4.Baljet反应（碱性苦味酸试剂）

取样品的甲醇或乙醇液于试管中，加入碱性苦味酸试剂数滴，呈现**橙或橙红色**。有时需放置15min后显色。

✱作用于2-去氧糖的反应

1. Keller-kiliani(K-K)反应

此反应是2-去氧糖的特征反应，对游离的2-去氧糖或或在反应条件下能水解出2-去氧糖的强心苷都可显色。取样品1mg溶于5ml冰乙酸中，加一滴20%三氯化铁水溶液，倾斜试管，沿试管壁加入5ml浓硫酸，若有2-去氧糖存在，乙酸层渐呈蓝或蓝绿色。但若不显色，不能说明无2-去氧糖。

2. 对-二甲氨基苯甲醛反应:

样品反应后呈灰红色斑点。

3. 吨氢醇反应:

取样品加入吨氢醇试剂，置沸水浴中3min呈红色。

4. 过碘酸-对硝基苯胺反应:

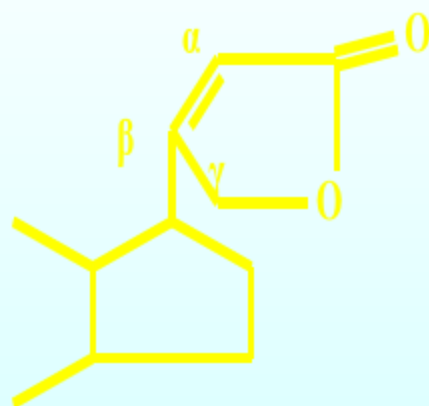
样品反应后呈深黄色斑点，紫外灯下为棕色背底上现黄色荧光斑点。

5. 对-硝基苯肼反应:

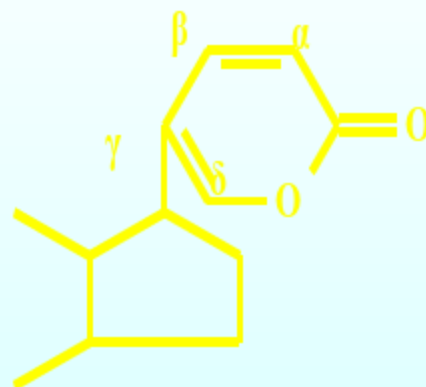
样品反应后呈红色或紫红色。对2-去氧糖和葡萄糖结合的，K-K反应阴性的也可呈阳性反应。

四、强心苷的波谱特征

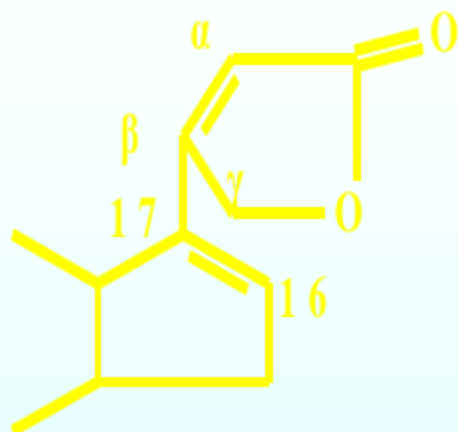
(一) 紫外光谱



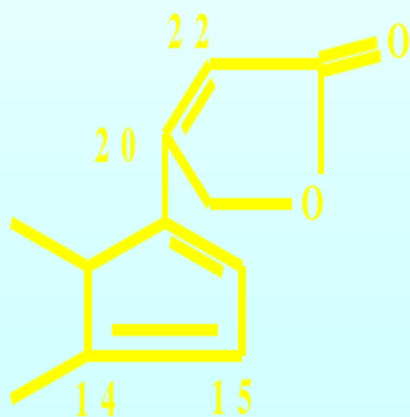
甲型强心苷元
 $\Delta^{\alpha, \beta}$ - γ -内酯
 $\lambda_{\max}: 220 \text{ nm}$



乙型强心苷元
 $\Delta^{\alpha(\beta), \gamma(\delta)}$ - δ -内酯
 $\lambda_{\max}: 295 \sim 300 \text{ nm}$

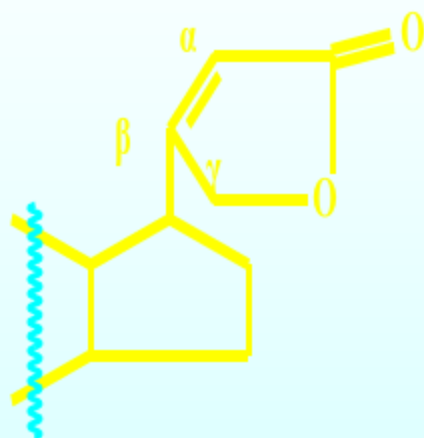


$\Delta^{16(17)} \alpha(\beta)\text{-}\gamma\text{-内酯}$
 $\lambda_{\text{max}}: 270\text{nm}$

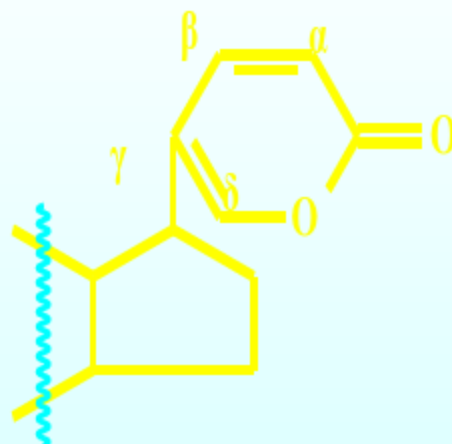


$\Delta^{14(15),16(17),\alpha(\beta)\text{-}\delta\text{-内酯}}$
 $\lambda_{\text{max}}: 330\text{nm}$

(二) 红外光谱



$\Delta^{\alpha, \beta}$ - γ -内酯
 $\nu_{C=O}$ 1756cm⁻¹



$\Delta^{\alpha(\beta), \gamma(\delta)}$ - δ -内酯
 $\nu_{C=O}$ 1718cm⁻¹



- γ -内酯 : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780 cm^{-1}



$\Delta^{\alpha, \beta}$ - γ -内酯:

$\nu_{\text{C=O}}$ 1750 cm^{-1}



$\Delta^{\alpha(\beta), \gamma(\delta)}$ - δ -内酯:

$\nu_{\text{C=O}}$ 1720 cm^{-1}

❖ **甲型强心苷元** $\Delta^{\alpha, \beta}$ - γ -内酯在1800-1700 cm^{-1} 区有两个羰基吸收峰。

较低波数（强吸收）： α, β 不饱和 $\text{C}=\text{O}$ 产生的正常峰
1756 cm^{-1} ；在极性溶剂中，吸收强度基本不变或略加强。
较高波数（弱吸收）：非正常吸收峰，**1783 cm^{-1}** ；它随溶剂极性增大而吸收强度减弱甚至消失。

❖ **乙型强心苷元** $\Delta^{\alpha(\beta), \gamma(\delta)}$ - δ -内酯：
1718 cm^{-1} ；1740 cm^{-1}

MS

甲型: m/z 111, 124, 163, 164

乙型: m/z 109, 123, 135, 136

**若分子量>500, 应用FAB-MS或FD-MS
可将糖-分子-分子打断, 灵敏度高; 分子离子峰较强; 提供糖链连接顺序和糖的种类信息; 样品用量少。**

^1H -NMR

- 1. 18,19 -CH₃ δ 1.0 ; δ 18- CH₃ > δ 19 - CH₃**
- 2. C₁₀ -CHO δ 10-9.5 ;**
C₁₀ -CH₂OH 酰化后 δ 4.5-5.0 (J=12Hz, 2H, ABq) ;
- 3. C₃ -H δ 3.90 (m) 成苷后向低场位移;**
C₁₆ -H (若无含氧基团取代) δ 2.0-2.5(m) ;
C₁₇ -H δ 2.80(J=9.5Hz, m或dd)

4. 内酯环

五元内酯环



C_{21} -H δ 4.50-5.00($J=18\text{Hz}$, 宽s或t或ABq)

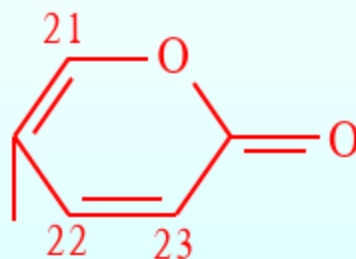
C_{22} -H δ 5.60-6.0 (宽s)

六元内酯环

C_{21} -H δ 7.2 (s)

C_{22} -H δ 7.8 (d)

C_{23} -H δ 6.3 (d)



5. 糖分子上的质子

端基氢: β -D-glc

aa $J=6-8\text{Hz}$

α -L-rha

ae $J=2\text{Hz}$

^{13}C -NMR

1. 一般用比较的方法。

伯碳 仲碳 叔碳 季碳 醇碳 烯碳 羰基碳

δ 12-24 20-41 35-57 27-43 65-91 119-172
177-210

2. 可判断A/B环的构象

δ A, B环上的碳, δ 10- CH₃

5 β -甾体 20 较5 α -甾体高场2-8

5 α -甾体 12

(二) 纯化

1.溶剂法:

种子药材

(1)脱脂，再醇提取

(2)醇提浓缩液，石油醚萃取油脂

(氯仿:甲醇)萃取苷

茎叶药材：去脂溶性色素的方法

醇提浓缩，冷置析胶（叶绿素析出胶状物

醇提浓缩，石油醚萃取色素

醇提浓缩，NaOH，叶绿素被皂化

醇提取液，活性炭脱色

2.铅盐法:

醋酸铅沉淀醇提取液中: 酸、酚酸、皂苷类
强心苷易被沉淀吸附

3.吸附法:

活性炭短柱吸附:

醇提液中叶绿素等脂溶性色素

氧化铝短柱吸附:

醇提液中糖、水溶性色素、皂苷被吸附
强心苷易被沉淀吸附损失

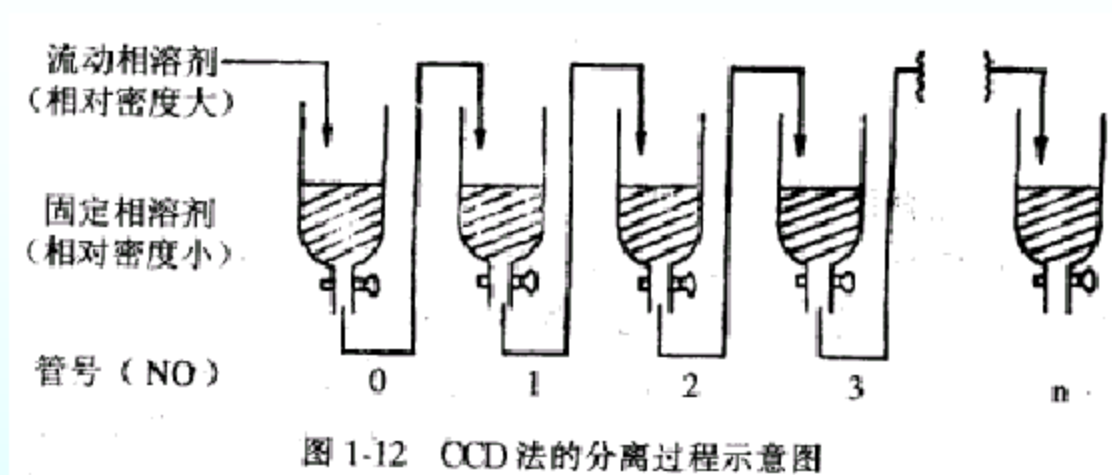
(三) 分离

1. 两相溶剂萃取法:

	氯仿	甲醇	水
毛花洋地黄苷A	1:225	均1:20	几乎不溶
毛花洋地黄苷B	1:550		
毛花洋地黄苷C	1:2000		

依据上面溶解度如何进行萃取法分离A、B、C?

2.逆流分配法（CCD）：



如：流动相： CHCl_3 ，固定相：水。n=3 时，得到3个流动相 CHCl_3 （亲脂性成分），3个固定相水相（亲水性成分）

例如：黄花夹竹桃苷A、B的分离

9次CCD

氯仿层6~7管：苷A

水层2~5管：苷B

3. 色谱分离法：

吸附色谱：苷元、次级苷、单糖苷

分配色谱：弱亲脂性苷类

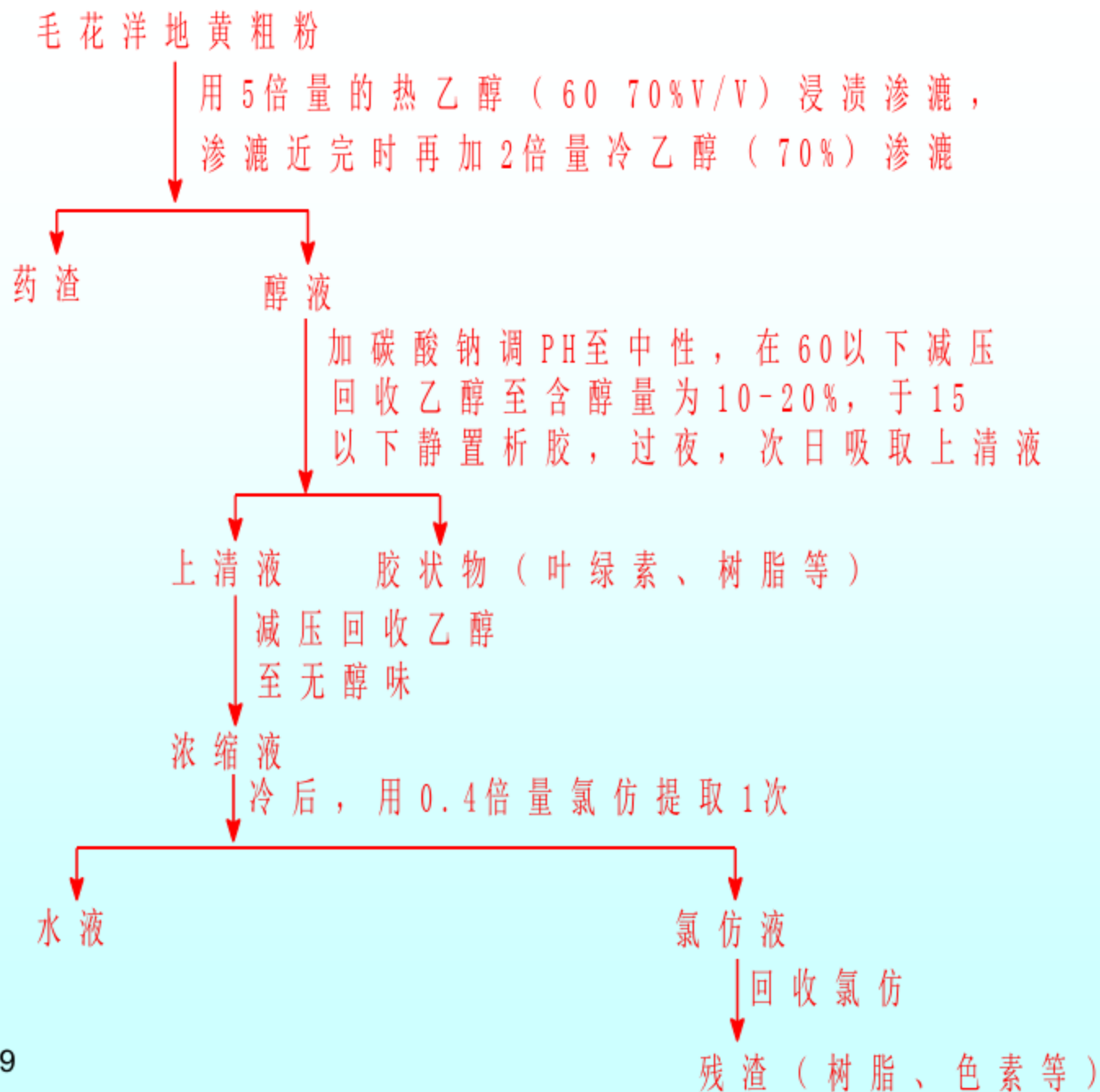
液滴逆流色谱（DCCC）：

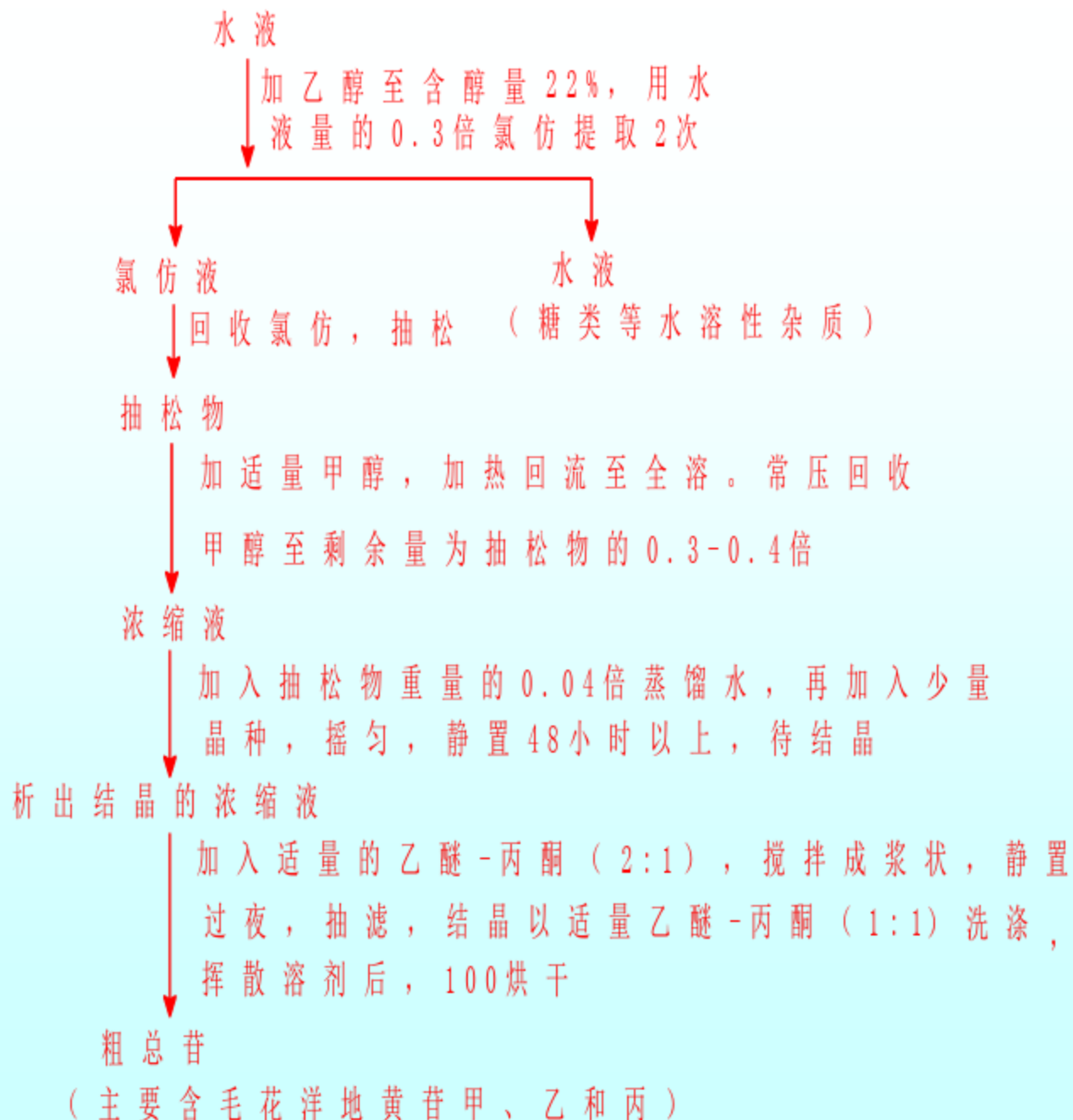
droplet counter current chromatography

高速逆流色谱（HSCCC）：

High speed counter current chromatography

后二者克服固体载体的不可逆吸附、样品峰拖尾等弊端。





六、强心苷的生理活性

强心苷为心脏兴奋剂，主要作用是**延长传导时间，兴奋心肌**。其强心作用主要取决于**苷元部分**，但糖部分**可增强强心苷对心肌的亲合力**，故对强心苷的生理活性也有影响。

（一）苷元结构与强心作用的关系

1. 强心苷元甾体母核必须具有一定的构象和**C₁₇位连接的不饱和内酯环及其 β -构型**是不可缺少的，若异构化为 α -型或开环或不饱和内酯环被氢化或双键位移，均无毒性或毒性显著降低。

2. C_{14} 位上-OH只有是 β -构型的才有效, C_{14} - β OH如与邻近的碳原子上的H脱水形成双键或与 C_8 脱氢成氧桥,均使强心作用减低或消失。 C_{14} - β OH可能是保持氧的功能和C/D环为顺式构象的重要因素。

3. A/B环顺式的甲型强心苷元, C_3 -OH必须是 β -构型, α -型无活性。

4. C_{10} - CH_3 氧化成羟甲基或醛基或羧酸后, 可影响强心作用的强度或毒性, 但不是决定因素。

5. 引入 5β 、 11α 、 12β - OH有增强活性作用，而引入 1β 、 6β 、 16β - OH有降低活性作用。
6. 在母核上引入双键，对强心作用的影响不一致，引入 $\Delta^4(5)$ 与引入 5β -OH的影响相似，能增强活性，而引入 $\Delta^{16}(17)$ 则活性消失或显著下降。
7. 无论在苷元或糖基上增加乙酰基都有增强活性的作用。

Section Four

Steroidal Saponins

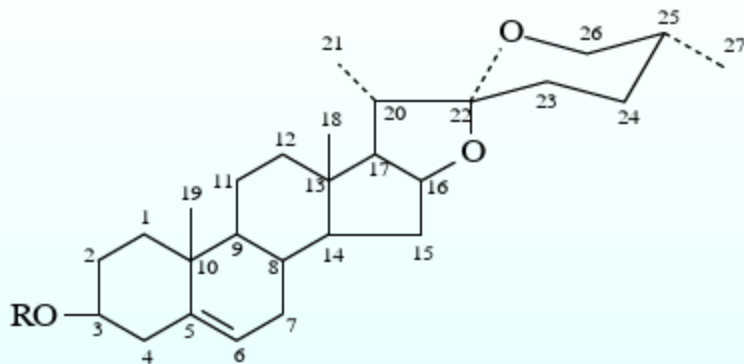
一、概述

1.定义

具有螺甾烷类化合物与糖结合的寡糖苷。

2.分布

主要分布薯蓣科、百合科、玄参科、蓼契科、龙舌兰科等单子叶植物中。



3.生物活性

❖抗生育：杀灭精子、抗早孕

主要用作合成甾体避孕药和激素类药物的原料。

❖降血糖：伪原知母皂苷AⅢ和原知母皂苷AⅢ

❖降低胆固醇和免疫调节

❖抗真菌、杀虫等

❖防治心脑血管疾病：

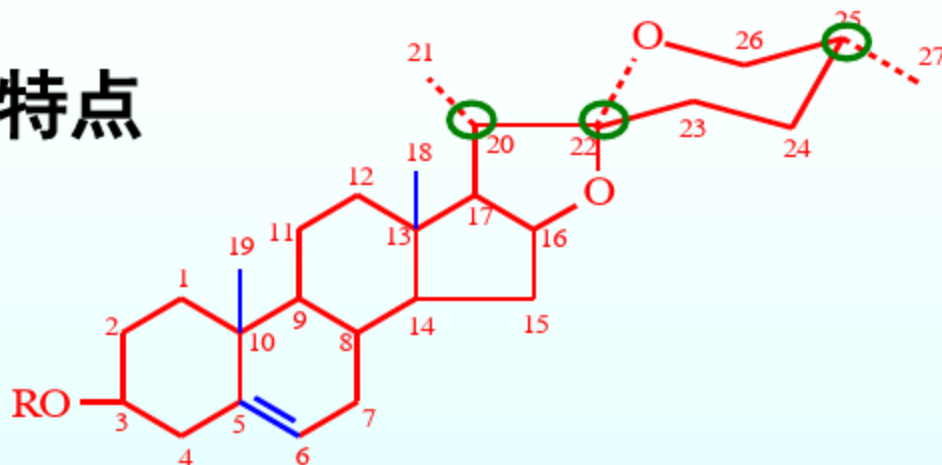
地奥心血康胶囊——含8种由黄山药中提取的甾体皂苷，总量在90%以上，治疗冠心病。**心脑血管舒通**——由蒺藜果实中提取的总甾体皂苷，用于心脑血管疾病的防治。**盾叶冠心宁**——从盾叶薯蓣中提取的水溶性皂苷。

❖抗肿瘤：

从百合科植物*Ornithogalum saundersiae*中分离出一种皂苷OSW-1,此化合物对人的正常细胞几乎没有毒性，而对恶性肿瘤细胞具有强烈毒性。体外生理活性实验表明，它的抗癌活性比目前临床应用的顺铂、紫杉醇等高100倍，有望成为一类新的抗癌药物。

二、化学结构

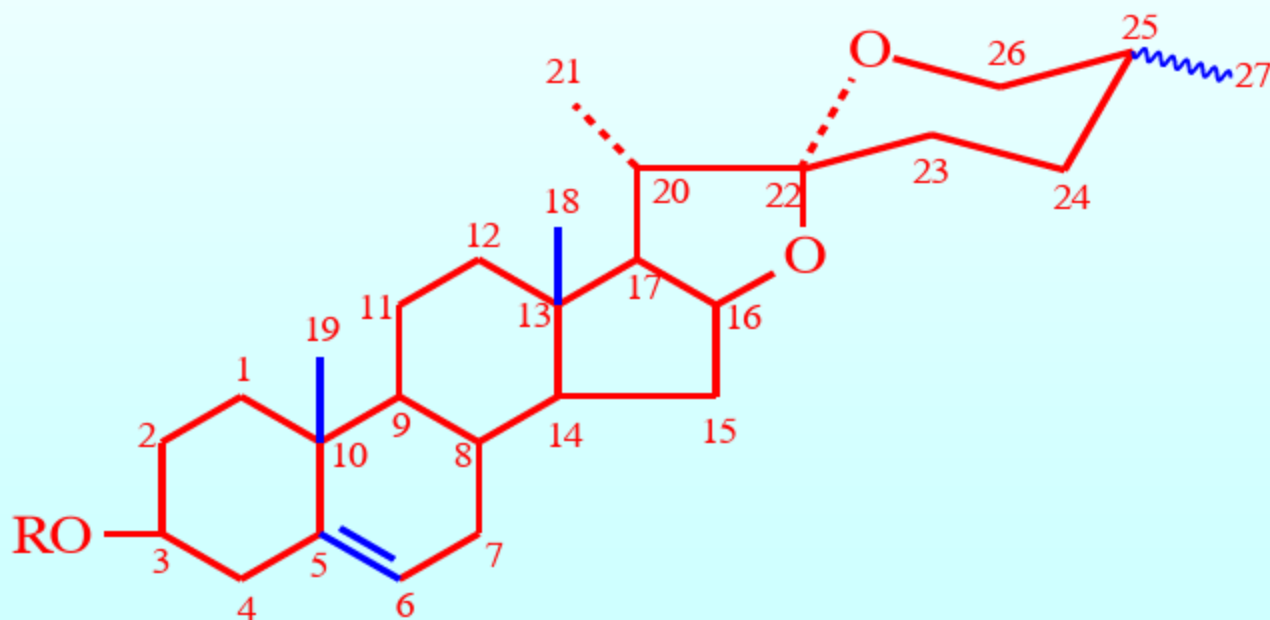
(一) 结构特点



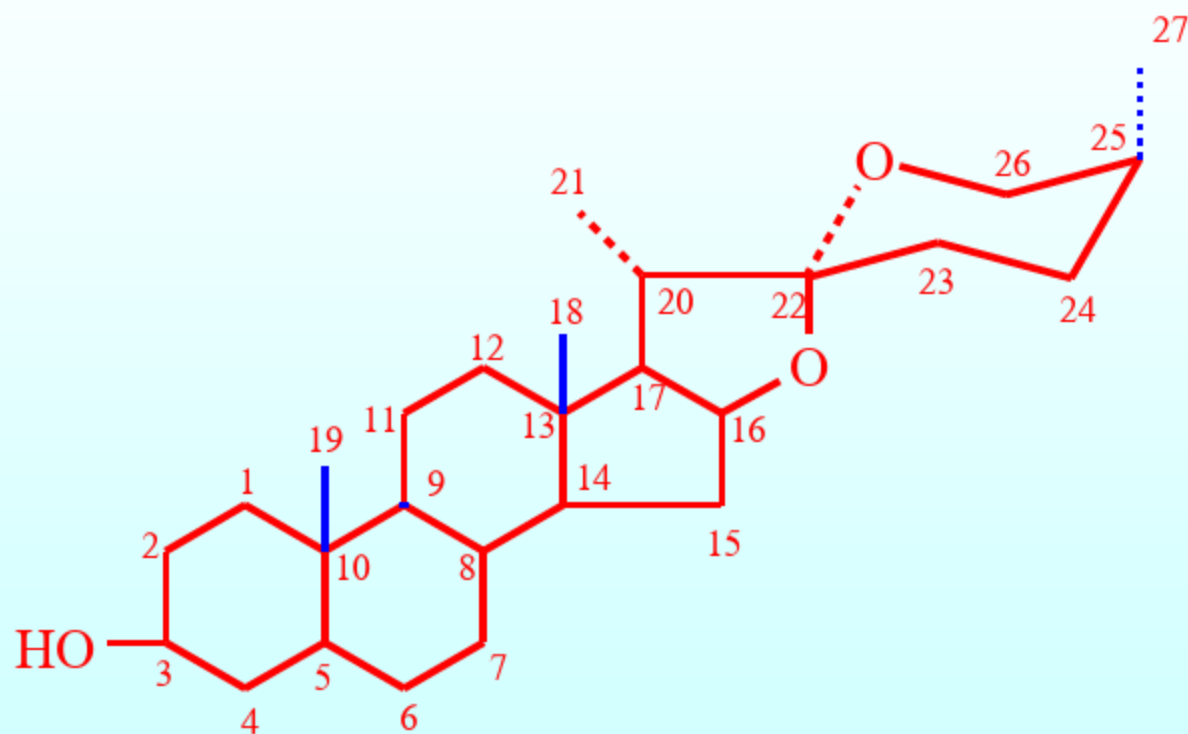
- 基本骨架：27个C，6个环，A、B、C、D甾环，E、F螺环，具螺缩酮的结构
- A/B 顺、反；B/C,C/D反
- C₁₀, C₁₃具β-CH₃
- C₃有-OH取代
- C₅、C₆有时具双键；C₁₂有时具羰基
- 分子中有三个*C:**C₂₀**、**C₂₂**、**C₂₅**

(二) 结构分类

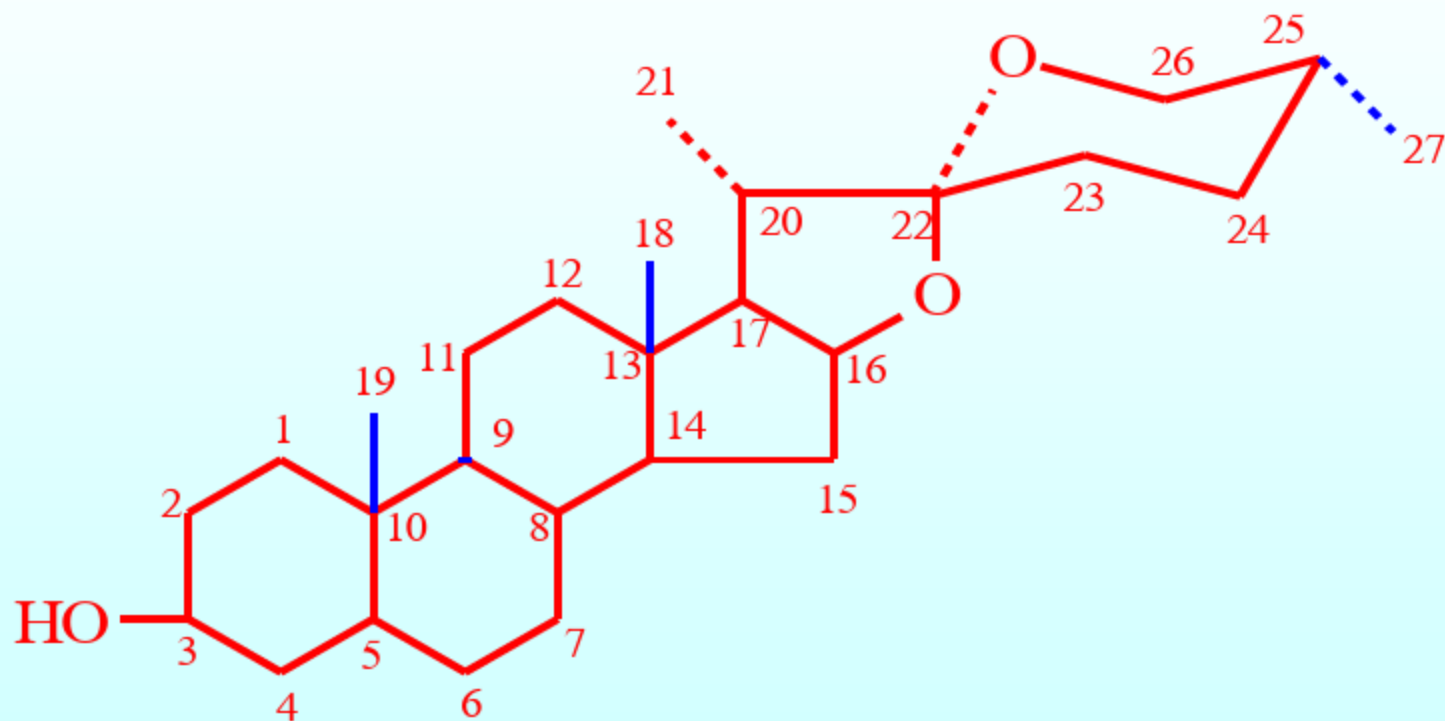
甾体皂苷的皂苷元基本骨架属于螺甾(spirostane)的衍生物，依照螺甾烷结构中 C_{25} 的构型和F环的环合状态，可将其分为四种类型。



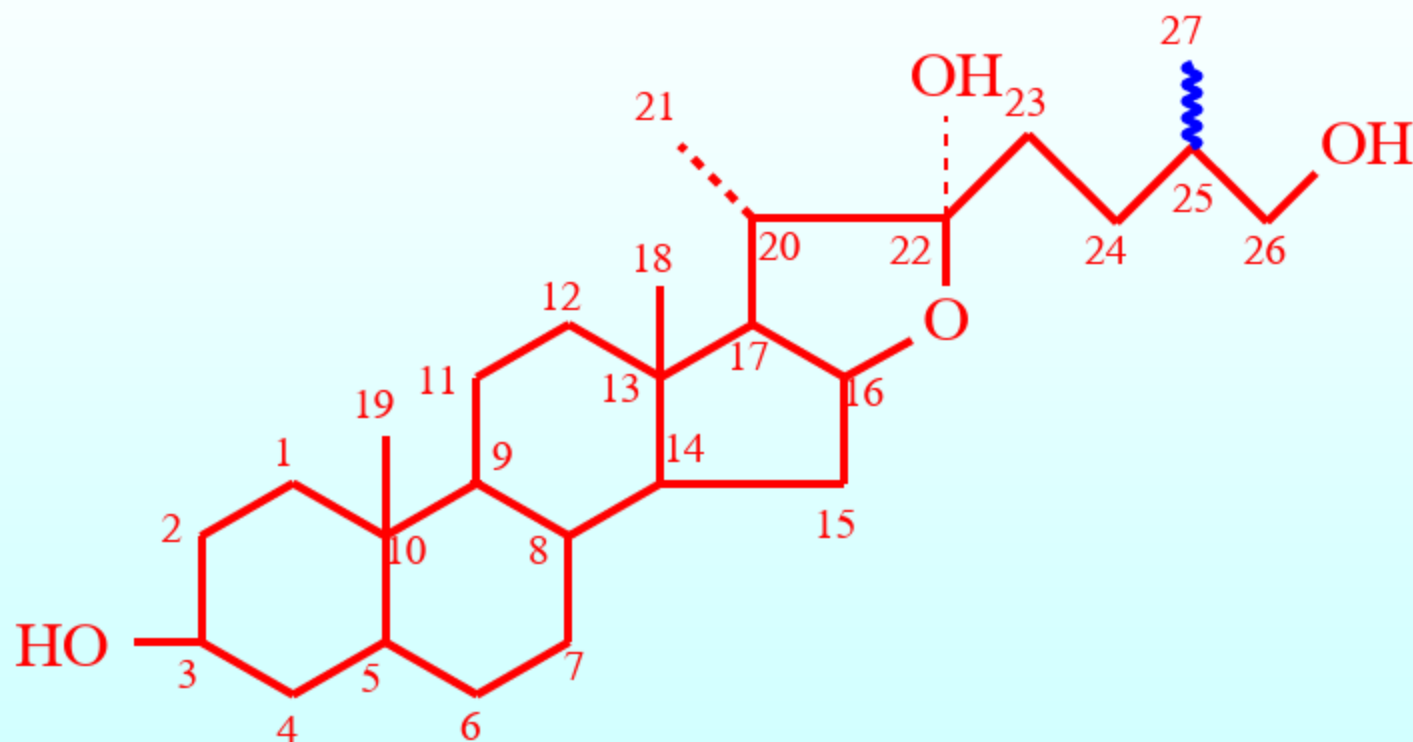
1. 螺甾烷醇类 (spirostanols) C_{25} 为S构型。



2. 异螺甾烷醇类 (isospirostanols) C25为R构型

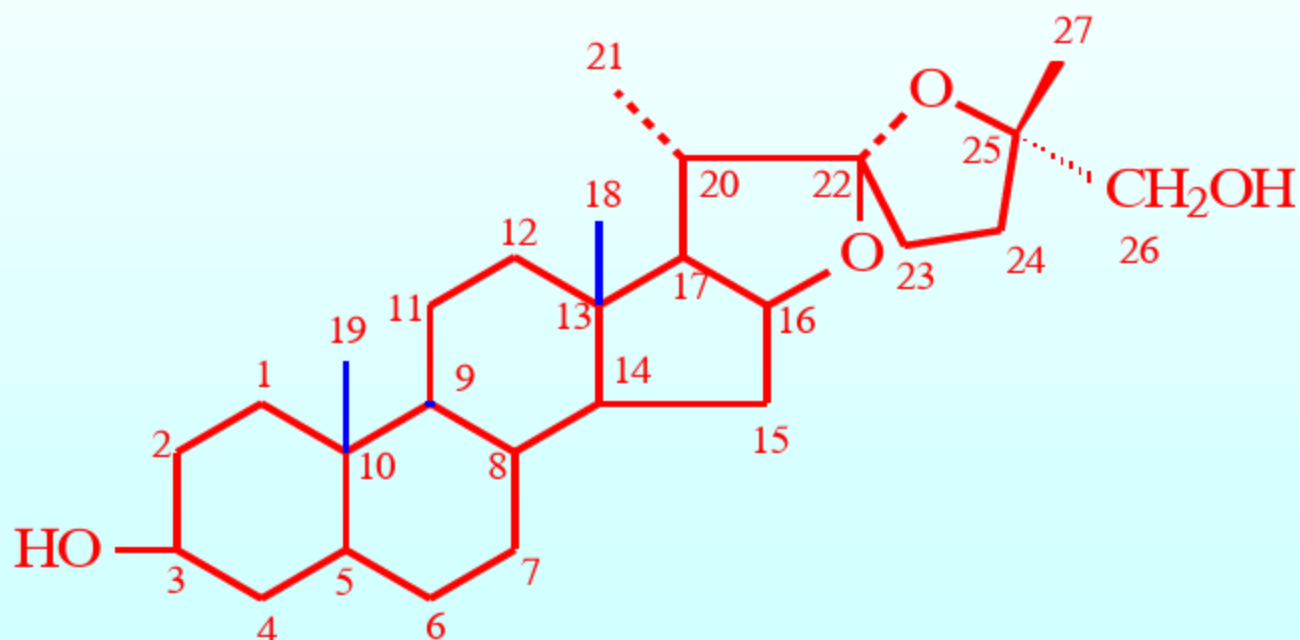


3. 呋甾烷醇类 (furostanols) F环为开链衍生物



4.变形螺甾烷醇类 (pseudo-pirostanols)

F环为五元四氢呋喃环



甾体皂苷元共有27个碳原子组成:

❖ 分子中含有A,B,C,D,E,F六个环, A,B,C,D为甾体母核---环戊烷多氢菲, C22是E环和F环共有的碳原子, 以螺缩酮的形式相联。

❖ 一般B/C 和C/D环稠合为反式 (8β , 9α , 13β , 14α), 而A/B环有顺式或反式 (5β 或 5α) 。

❖ 分子中有含有多个羟基, 大多在C3位有羟基取代。多数为 β -型, 少数为 α -型。羰基和双键也是常见取代基。

❖ 在甾体皂苷元的E,F环中有3个手性碳原子，为C20,C22,C25。

☾★ C20甲基为 α 型，即C20-甲基位于E环平面的背面，对E环来说是 α 型，但对F环来说是 β 型。

☾★ C22也为 α 型。

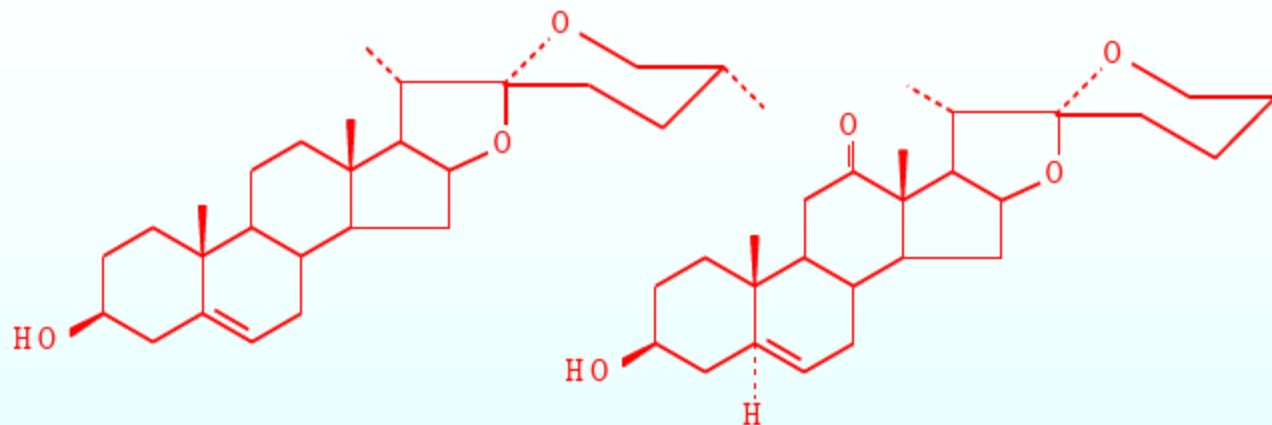
☾★ C25甲基有两种构型，当C25甲基位于环平面上的直立键时为 β 型，其绝对构型为L型（25S,25L,25 β F,Neo）；S型即为螺旋甾烷，由其衍生的皂苷为螺甾烷醇皂苷类（spirostanol saponins）。

☾★当C25甲基位于环平面下的平伏键时为 α 型，其绝对构型为D型（25R，25D，25 α F，Iso）。R型即为异螺旋甾烷。由其衍生的皂苷为异螺旋甾烷醇苷皂苷类(isospirotanol saponins)。

☾★两者互为异构体，常共存于植物体内，25R型较稳定

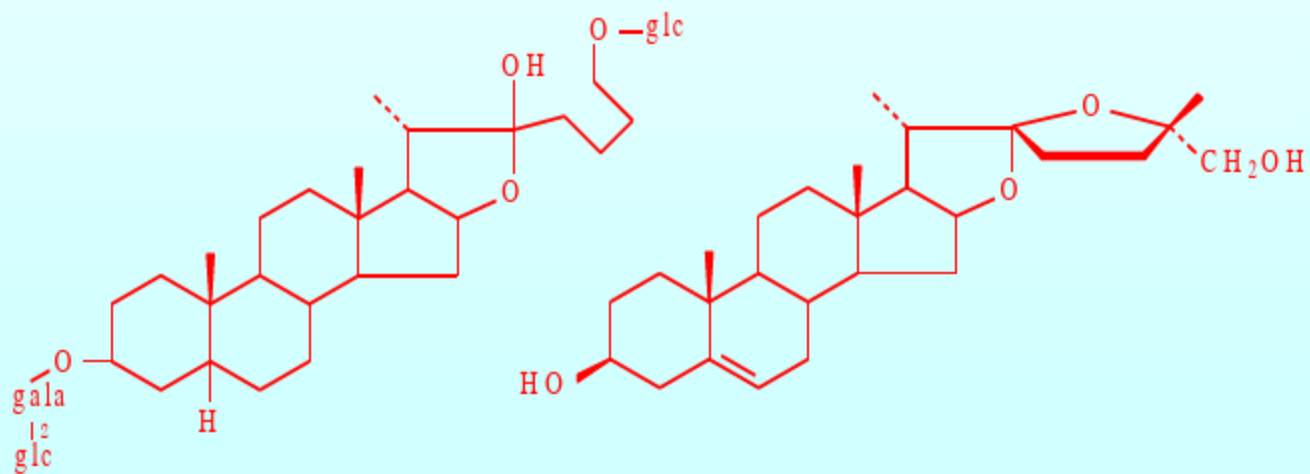
❖甾体皂苷分子中不含羧基，呈中性，故**又称中性皂苷**。

(三) 结构举例



薯蓣皂苷元

剑麻皂苷元



薤白苷丁

纽替皂苷元

三、甾体皂苷的理化性质

1.性状 甾体皂苷元有较好晶形。皂苷多为无定形粉末，味苦而辛辣，对人体黏膜有强烈的刺激性；皂苷多具旋光性，且多为左旋。

2.溶解性 甾体皂苷元能溶于亲脂性溶剂；不溶于水。皂苷一般可溶于水、稀醇易溶于热水、稀醇，难溶于石油醚、苯、乙醚等亲脂性溶剂。

3. 表面活性及溶血作用 甾体皂苷多具有发泡性，其水溶液振荡后产生持久性泡沫。甾体皂苷往往具有溶血作用。

4. 能与碱式铅盐、钡盐形成沉淀。

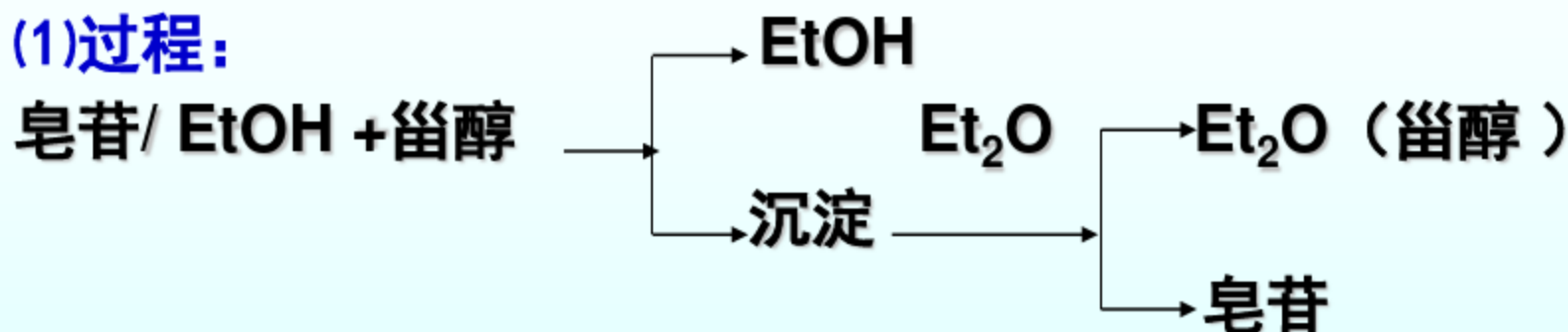
5. 颜色反应 甾体皂苷在无水条件下，遇某些酸类可产生与三萜皂苷相类似的颜色反应。

甾体皂苷与醋酐—硫酸的颜色反应，最后出现**绿色**；三萜皂苷最后出现**红色**。

三萜皂苷三氯醋酸加热到 100°C 显色，而甾体皂苷加热到 60°C 就显色。

6.甾体皂苷可与甾醇形成分子复合物

(1)过程:



(2)对甾醇结构的要求:

$\text{C}_3\text{-}\beta\text{-OH}$, A/B环反式或 Δ^5

(3)用途: 用于皂苷的分离纯化

(4)呋甾烷醇类皂苷不反应, 无溶血作用。

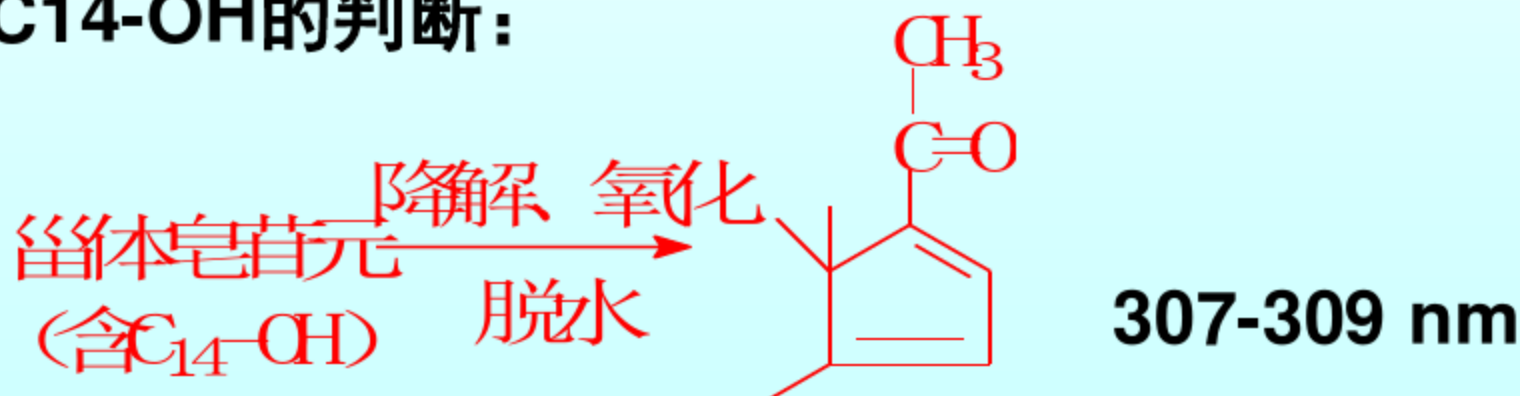
三萜皂苷与甾醇形成的复合物不及甾体皂苷稳定。

四、甾体皂苷元的波谱特征

UV

	$\lambda(\text{nm})$	ϵ
孤立双键	205-225	900
孤立羰基	285	500
α, β -不饱和酮	240	11000
共轭双键	235	

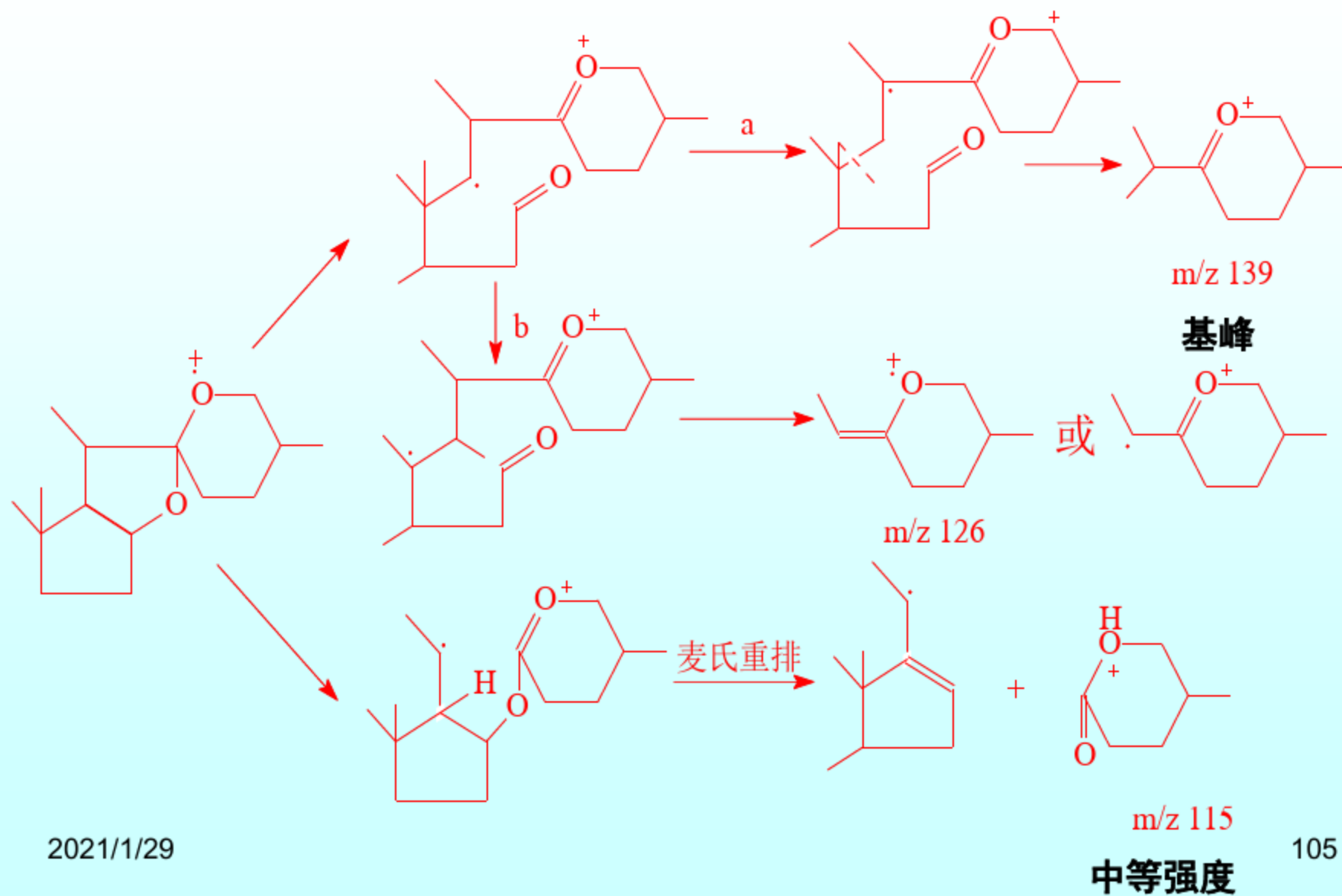
C14-OH的判断:



IR

甾体皂苷元含有螺缩酮结构的侧链，在IR中几乎都能显示出 980cm^{-1} (A)、 920cm^{-1} (B)、 900cm^{-1} (C)、 860cm^{-1} (D)附近的四个特征吸收带，且A带最强。在25S型皂苷或皂苷元中， $B\text{带} > C\text{带}$ 。在25R皂苷或皂苷元中则是 $B\text{带} < C\text{带}$ 。因此能借以区别C25位二种立体异构体。

MS



^1H -NMR

➤ **18,19 -CH₃ δ 1.0 (s); $\delta_{18}\text{-CH}_3 < \delta_{19}\text{-CH}_3$**

➤ **21,27 -CH₃ δ 1.0 (d); $\delta_{21}\text{-CH}_3 > \delta_{27}\text{-CH}_3$**

五、甾体皂苷的提取与分离

甾体皂苷元的提取；

1. 醇提—酸水解—有机溶剂提取法

甲醇、乙醇提取皂苷

酸水解或其它方法水解

滤出水解物，氯仿提取

2. 酸水解—有机溶剂提取法

原料+酸水→热水解→滤过→水洗药渣→干燥→

有机溶剂提取得甾体皂苷元

这是工业生产中常用的方法