

• 专 论 •

天然药物化学史话：甾体化合物

郭瑞霞^{1,2}, 李力更^{2*}, 王于方², 王磊², 张嫚丽², 詹文红², 史清文^{2*}

1. 石家庄学院化工学院 药物化学教研室, 河北 石家庄 050035

2. 河北医科大学药学院 天然药物化学教研室, 河北 石家庄 050017

摘 要: 甾体化合物是一类重要的天然产物, 在人类发展史上不仅为人类的健康做出了特殊的贡献, 而且其立体结构的特殊性方面也在有机化学发展史, 特别是有机化学理论上占有极其重要的地位, 完善了立体化学理论。通过对甾体化合物的发现、生物活性、重要化合物的立体结构以及有机立体化学理论的发展、合成研究等发展历史进行简要介绍, 为相关科研人员在教学和科研工作中提供一些启发和思路。

关键词: 甾体化合物; 甾体皂苷; 甾体激素; 立体结构; 立体化学; 合成

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)08-1251-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.08.001

Historical story on natural medicinal chemistry: Steroids

GUO Rui-xia^{1,2}, LI Li-geng², WANG Yu-fang², WANG Lei², ZHANG Man-li², ZHAN Wen-hong², SHI Qing-wen²

1. Department of Medicinal Chemistry, College of Chemical Engineering, Shijiazhuang College, Shijiazhuang 050035, China

2. Department of Natural Medicinal Chemistry, College of Pharmaceutical Sciences, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Abstract: Steroids are the most important class of natural products. In the history of the development of human beings, not only steroidal compounds have made the special contribution for human health, but also its special stereochemical structure plays an important role in the development of organic chemistry, especially organic chemistry theory, which could improve the stereochemical theory. In this paper, the discovery, biological activity, the stereochemical structure of important compounds, stereochemistry, and the synthesis of steroids are briefly introduced for the purpose to broaden their horizon and provide some ideas for young teachers in the teaching and scientific research.

Key words: steroids; steroidal saponins; steroid hormone; stereostructure; stereochemistry; synthesis

甾体 (steroids) 是一类结构非常特殊的天然产物, 其分子母体结构中都含有环戊烷骈多氢菲 (cyclopentano-perhydrophenanthrene) 碳骨架, 此骨架又称甾核 (steroid nucleus)。甾体化合物是天然产物中最广泛出现的成分之一, 几乎所有生物体自身都能生物合成甾体化合物。天然甾体化合物种类很多、结构复杂、数量庞大、生物活性广泛, 是一

类重要的天然有机化合物。甾体化合物的提取分离、合成以及应用研究已成为药物开发十分活跃的领域, 被称作 20 世纪研究最为透彻的药物。甾体化合物不仅作为药物为人类的健康做出了特殊的贡献, 而且其立体结构的特殊性也在有机化学发展史, 特别是有机化学理论上占有极其重要的地位, 如完善了立体化学理论。

收稿日期: 2016-01-20

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目 (2014071); 第54批中国博士后科学基金面上项目 (2013M540214); 第46批留学回国人员科研启动基金资助项目 (王磊); 河北省重点课题 (ZD2016093); 河北省高等教育学会高等教育科学研究课题资助项目 (GJXH2013-141); 河北医科大学教育科学研究重点课题资助项目 (2012yb-19, 2014yb-21)

作者简介: 郭瑞霞 (1978—), 女, 河北石家庄人, 博士, 讲师, 主要研究方向为天然产物的结构修饰以及活性研究, 近年已在国内外公开出版的学术期刊发表论文 10 余篇。Tel: (0311)86265634 E-mail: ggrrxx123@126.com

***通信作者** 李力更 (1963—), 男, 河北唐山人, 教授, 主要从事天然产物中活性成分的研究。Tel: (0311)86265634 E-mail: liligeng@hebm.edu.cn
史清文 (1964—), 男, 河北沧州人, 教授, 博士生导师, 主要从事天然产物中活性成分的研究。
Tel: (0311)86261270 86265634 E-mail: shiqingwen@hebm.edu.cn

本文在继重要天然药物紫杉醇、银杏内酯、岩沙海葵毒素、河豚毒素、奎宁、维生素 B₁₂ 的总结^[1-7]之后, 主要通过甾体化合物的发现和研究历史为线索, 对甾体化合物的结构特点、重要化合物的立体结构和生物活性以及立体化学理论的发展、合成研究等方面进行简要介绍, 为相关科研人员在教学和科研工作中提供一些启发和思路。

1 甾核的结构特点和化学分类

汉字“甾”字形象地体现了这类化合物的结构特征: 4 个环上连有 3 个小辫子, 即 4 个骈合的碳骨架环 (A、B、C 和 D 环) 上连接有 3 个侧链 (图 1)。甾核骨架上含有的 4 个环中, A、B、C 为六元碳环, D 为五元碳环。在天然甾体化合物结构中, A/B 环有顺式 (cis) 或反式 (trans) 2 种骈连构型, 而 B/C 环均为反式骈连构型, C/D 环有顺式或反式 2 种骈连构型; 在甾核环上的 10、13 位置上均连接 1 个 C 原子的侧链, 绝大多数为甲基, 称为角甲基 (angular methyl group), 且大多为 β 构型; 17 位上连有不同数量碳原子的侧链, 且大多数也为 β 构型。天然甾体化合物在甾核 3 位上多数连接有羟基且常与糖基成苷, 其他位置还有羟基、羰基、羧基、双键、醚键等基团取代。

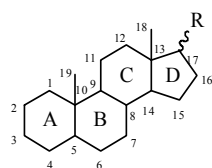


图 1 甾核的骨架结构

Fig. 1 Carbon skeleton of steroid nucleus

根据甾体母核 17 位上所连接的侧链不同, 天然甾体化合物又分为若干类型, 主要有植物甾醇类 (phytosterols)、C₂₁ 甾类 (C₂₁ steroids)、强心苷类 (cardiac glycosides)、甾体皂苷类 (steroidal saponins)、肾上腺皮质激素类 (corticosteroids)、胆酸类 (cholic acids)、昆虫变态激素类 (ecdysones) 以及蟾蜍毒素类 (bufotoxins) 等。研究表明, 天然甾体化合物都是通过甲戊二羟酸 (MVA) 生物合成途径转化而来。

2 甾体的发现和研究历史

很早以前甾体化合物就被用于疾病的治疗, 据记载早在 1775 年, 英国医生 Withering 就发现干燥的洋地黄叶 (digitalis leaf) 对风湿浮肿有非常好的效果, 后来发现是对弱化的心脏有强心作用, 洋地黄叶中主

要成分包括地高辛 (digoxin) 和洋地黄毒苷 (digitoxin) 等强心苷类甾体成分^[8]。德国药剂师 Schmiedeberg 在 1875 年分离得到了洋地黄毒苷的纯品, 后来法国药剂师 Nativelle 将洋地黄毒苷用于临床。

甾体化合物研究历史的大致线路^[9]: 1769 年, de La Salle 从胆汁中发现了一种类脂质物质。1815 年, 化学家 Chevreul 将这种类脂类物质命名为胆固醇 (cholesterol)。

20 世纪 20~30 年代, 科学家先后发现了雌甾酮 (estrone)、雌三醇 (estriol)、雄甾酮 (androsterone)、马粪雌酮 (equilenin)、孕甾酮 (progesterone)、雌二醇 (estradiol) 和睾酮 (testosterone) 等多种性甾体激素化合物, 后来, 美国科学家又发现了肾上腺皮质激素可的松 (cortisone), 其中有不少科学家因为在甾体化合物领域的卓越研究而获得诺贝尔奖。人体中甾体激素类成分的生物合成转化见图 2, 这些甾体激素对生命的发育是非常重要的, 如雌二醇是维持女性生殖系统发育的重要雌性激素, 对于调节月经周期具有重要作用。在动物体内也有类似结构的甾体激素, 如马粪雌酮 (图 3) 是从怀孕母马的尿液中分离得到的一种雌性激素, Bachmann 在实验室完成了其全合成。

目前用于临床治疗的甾体药物包括天然药物以及来自半合成或全合成的甾体药物超过 150 种, 正在进行安全性或临床研究的就有 50 多种。甾体化合物在临床上应用最多的是激素类药物, 具有抗炎、抑制免疫、抗休克及增强应激反应等药理作用, 广泛应用于治疗各科多种疾病, 如常用的几种代表性人工半合成的甾体激素类药物倍他米松、地塞米松、泼尼松、氢化可的松 (hydrocortisone, cortisol) 等 (图 4)。甾体化合物具有广泛的生物活性, 还有如抗生育、抗肿瘤等作用。例如, 研究发现植物甾类固醇 (phytoecdysteroids) 有助提高体内的蛋白质转化成肌肉的速度, 从而提高肌肉质量。甾体药物和天然产物有着密切关系, 仅以薯蓣皂苷元 (diosgenin) 为原料半合成的药物就有 60 种左右; 从化学分类看, 直接作为药物的天然甾体化合物的数量也不少, 如地高辛、洋地黄毒苷、蟾蜍毒素等。

3 几种重要的天然甾体化合物

从毛花洋地黄 *Digitalis lanata* L. 等植物中提取出的强心苷类甾体天然药物洋地黄毒苷和地高辛 (图 5) 堪称是治疗心力衰竭历史最悠久的药物^[10], 其用于治疗心脏病已经有 200 多年历史, 被广泛用于

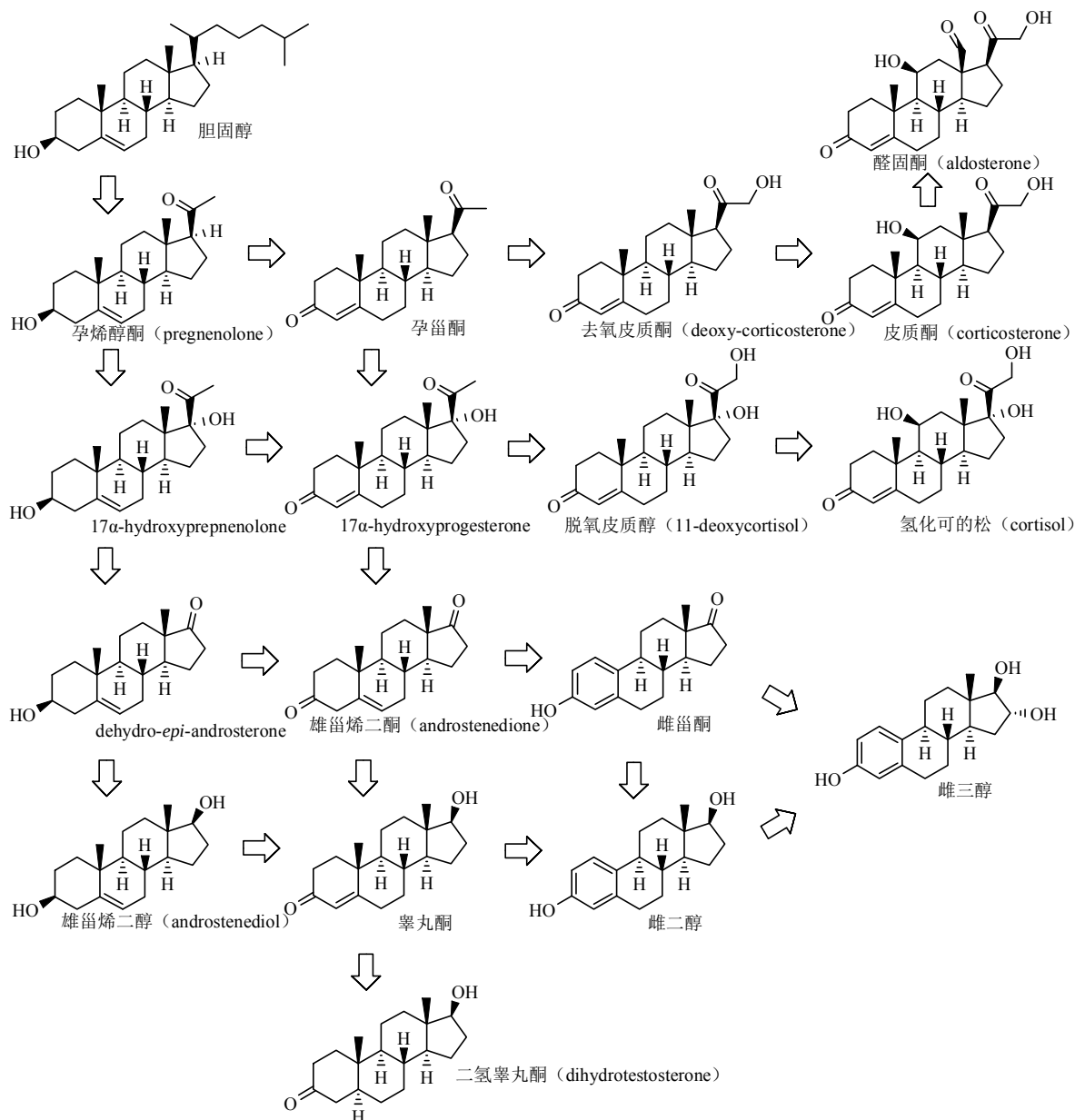


图 2 人体中甾体激素类成分转化途径

Fig. 2 Transposition pathways with major steroid hormones in human body

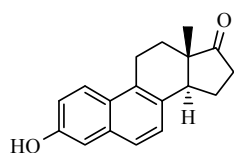


图 3 马提雌酮的化学结构

Fig. 3 Chemical structure of equilenin

临床治疗充血性心力衰竭以及心房性心律不齐，目前仍然是治疗心力衰竭的基础药物，在多数情况下也是一线首选药物之一。地高辛目前仍然是从毛花洋地黄植物中提取，大约 1 t 的干叶可以提取出 1 kg 的纯品。强心苷类化合物可以通过增加心肌的收缩

能力来改善心脏功能，适当剂量强心苷能使心肌收缩作用增强、心率减慢，主要用于治疗充血性心力衰竭及节律障碍等心脏病，也正是此类甾体化合物具有“强心”功能，故将其命名为强心苷（cardiac glycosides）。

甾体皂苷在植物中广泛分布，目前已发现 1 万多个甾体皂苷类化合物，许多常用中药如知母、麦冬、穿龙薯蓣、七叶一枝花、薤白等都含有大量的甾体皂苷。甾体皂苷的主要用途是作为合成甾体激素及其有关药物的原料。例如，穿龙薯蓣 *Dioscorea nipponica* Makino 根茎中含有的薯蓣皂苷元（图 6）

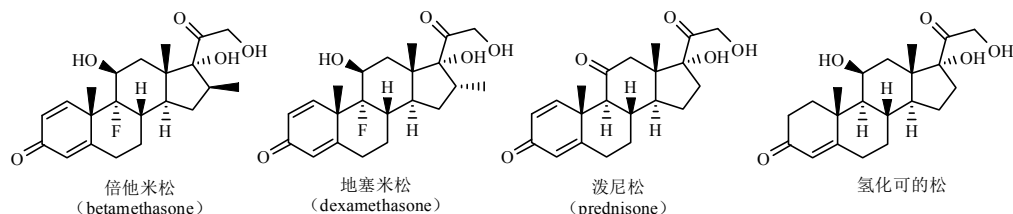


图 4 几个重要的甾体激素类药物

Fig. 4 Some important steroid hormone drugs

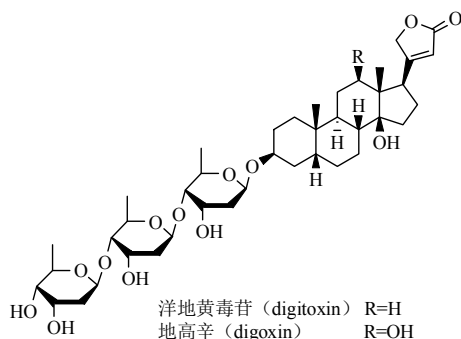


图 5 洋地黄毒苷和地高辛的化学结构

Fig. 5 Chemical structures of digitoxin and digoxin

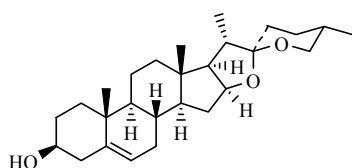


图 6 薯蓣皂苷元的化学结构

Fig. 6 Chemical structure of diosgenin

是用于合成多种甾体激素类和避孕类药物的重要原料之一，同时又是生产治疗心血管疾病中药的主要药源。我国科学家研发的地奥心血康就是穿龙薯蓣水溶性有效部分的甾体皂苷类药物，临床试验证实其对冠心病、心绞痛、心肌缺血、动脉粥样硬化等症有显著疗效，现已广泛应用于临床。

20 世纪 90 年代，日本科学家从传统的百合科观赏植物虎眼万年青 *Ornithogalum caudatum* Jacq. 中发现了一种强效的抗癌物质甾体皂苷类化合物虎眼万年青皂苷 (OSW-1, 图 7)，这个甾体化合物迅速被重视并得到更深入的研究^[11-12]。我国批准应用于临床的抗癌新药复方万年青胶囊中就含有 OSW-1。

4 甾体化合物研究与诺贝尔奖

甾体类化合物在生命发育成长过程中起着非常重要的作用，Witzmann 博士曾著有专著称“甾体类化合物为生命的钥匙 (Steroids: Keys to Life)”，全球有不少科学家因为从事有关的研究取得非凡成绩而荣获诺贝尔奖。

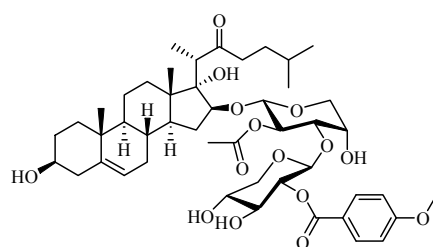


图 7 虎眼万年青皂苷 (OSW-1) 的化学结构

Fig. 7 Chemical structure of OSW-1

1927 年，德国化学家 Wieland (1877—1957, 图 8) 因研究从动物肝脏中提取的甾体化合物胆酸 (bile acid) 以及其相关化合物结构所取得的成就荣获诺贝尔化学奖。20 世纪 30 年代我国化学家汪猷曾经在 Wieland 指导下从事胆酸和甾醇的合成研究，找到了甾环内引进共轭双烯的改进方法，合成了胆甾双烯酮和胆甾双烯醇。

1928 年，德国化学家 Windaus (1876—1959, 图 8) 因研究甾醇类的结构以及与维生素 D 的关联荣获诺贝尔化学奖。



图 8 Heinrich Otto Wieland (左) 和 Adolf Otto Reinhold Windaus (右)

Fig. 8 Heinrich Otto Wieland (left) and Adolf Otto Reinhold Windaus (right)

1939 年，德国化学家 Butenandt (1903—1995, 图 9) 因从数千升的尿液中提取得到雌甾酮、雄甾酮和孕甾酮 (图 10) 的纯结晶，并在甾体性激素方面的研究取得了卓越成就而荣获诺贝尔化学奖。他的老师也正是 1928 年诺贝尔化学奖获得者 Windaus。当时因为德国纳粹政府掌权抵制诺贝尔奖，所以 Butenandt 在 10 年后才领到诺贝尔奖。瑞

士科学家 Ružička (1887—1976, 图 9) 因主要在天然萜类化合物的卓越成就共同荣获诺贝尔化学奖, Ružička 还曾经完成了复杂的天然甾体化合物雌甾酮和睾酮 (图 10) 的全合成。

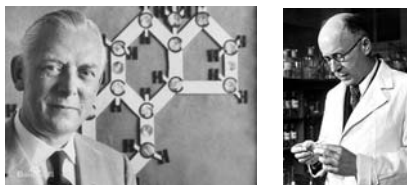


图 9 Adolf Friedrich Johann Butenandt 教授 (左) 和 Leopold Ružička 博士 (右)

Fig. 9 Prof. Adolf Friedrich Johann Butenandt 9 (left) and Dr. Leopold Ružička (right)

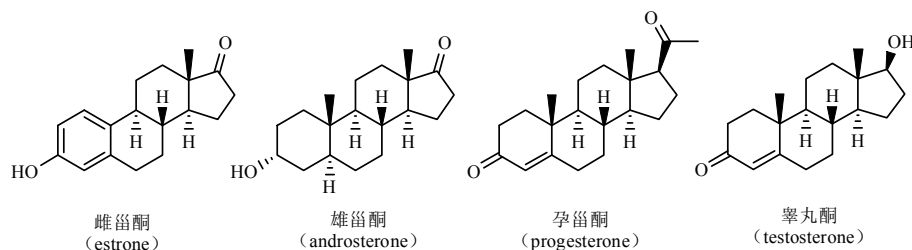


图 10 雌甾酮、雄甾酮、孕酮和睾酮的化学结构

Fig. 10 Chemical structures of estrone, androsterone, progesterone and testosterone



图 11 Edward Calvin Kendall、Tadeus Reichstein 和 Philip Showalter Hench (从左到右)

Fig. 11 Edward Calvin Kendall, Tadeus Reichstein and Philip Showalter Hench (from left to right)

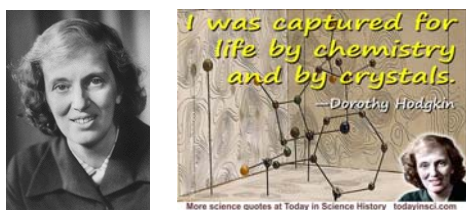


图 12 Dorothy Mary Hodgkin

Fig. 12 Dorothy Mary Hodgkin

1965 年, 美国化学家 Woodward (1917—1979, 图 13) 因为在复杂天然产物的全合成领域荣获诺贝尔化学奖, 例如完成了甾体药物可的松和胆固醇等的全合成。Woodward 除在复杂天然产物全合成方

1950 年美国科学家 Kendall (1886—1972, 图 11)、瑞士科学家 Reichstein (1897—1996, 图 11) 和美国科学家 Hench (1896—1965, 图 11) 因研究发现甾体激素类化合物肾上腺皮质酮可的松及其结构和生理效应取得的成就共同获得诺贝尔生理与医学奖。

1964 年, 英国女科学家 Hodgkin (1910—1994, 图 12) 因为开创利用 X 射线衍射法测定复杂分子的立体结构所取得的伟大成绩荣获诺贝尔化学奖, 也是英国历史上第一个获得诺贝尔奖的女性科学家。Hodgkin 教授不但完成了胆固醇 (1941 年) 的结构测定, 还完成了胃蛋白酶 (enzyme pepsin, 1934 年)、青霉素 (penicillin, 1945 年)、维生素 B₁₂ (vitamin B₁₂, 1956 年) 和胰岛素 (insulin, 1969 年) 等晶体结构的测定。

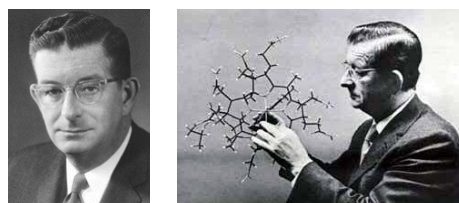


图 13 R. B. Woodward 教授

Fig. 13 Prof. R. B. Woodward

面的伟大成就外, 还在天然产物结构鉴定、有机化学理论、天然产物的生源途径研究等方面取得了杰出成就, 如研究甾体化合物分子结构与紫外光谱的关系, 总结出 Woodward 规则; 还首先提出甾体化合物的生源途径等。1961 年, 美国化学家 Djerassi^[13-14]收集大量甾体化合物的数据归纳出了八区律 (Octet rules)。

1969 年, 英国化学家 Barton (1918—1998, 图 14) 和挪威化学家 Hassel (1897—1981, 图 14) 通过对甾体等化合物立体构型的研究, 提出了构象 (conformation) 的定义和构象分析 (conformational analysis) 的应用, 发展了立体化学 (stereochemistry) 理论^[15], 从而荣获本年度诺贝尔化学奖。

1975 年, 澳大利亚化学家 Cornforth (1917—2013, 图 15) 与瑞士化学家 Prelog 因为在酶催化甾



图 14 Harold Richard Barton (左) 和 Odd Hassel (右)
Fig. 14 Harold Richard Barton (left) and Odd Hassel (right)



图 15 John W. Cornforth
Fig. 15 John W. Cornforth

醇类、萜烯类的生物合成中立体化学的成就共同荣获本年度诺贝尔化学奖。Cornforth 阐明了胆固醇的生体合成 (biogenesis), 还完成了表-雄甾酮 (epi-androsterone) 的全合成。

5 甾体化合物与立体化学理论

《立体化学》的研究和发展主要进程大致为: 1848 年, 法国化学家 Pasteur 在显微镜下用镊子将右旋和左旋酒石酸拆分, 当时推测可能是由于分子中的原子在三维空间的排列不同而引起的, 后来认识到可能是分子内部缺少对称性而引起旋光性质。1861 年, 俄国化学家 Butlerov 在德国自然科学代表大会上作了《论物质化学结构》的报告, 建立了化学结构学说, 阐明了产生同分异构现象的原因是因为分子内部化学结构的不同。1874 年, 荷兰化学家 Van't Hoff (1901 年第一届诺贝尔化学奖获得者) 和法国化学家 LeBel 分

别独立提出了“碳原子正四面体假说”, 建立了立体化学的基础, 指出甲烷分子中碳的 4 个化学键向空中伸展, 指向正四面体的顶点, 而碳位于四面体的中心。1931 年, 美国化学家 Páuling (1954 年诺贝尔化学奖获得者) 提出了杂化轨道理论 (hybrid orbital theory), 从而解决了价键的方向性问题。之后, 挪威化学家 Hassel 用电子衍射法发现环己烷具有椅式和船式 2 种构象异构体, 提出了构象 (conformation) 和优势构象 (preferred conformation) 的概念。英国化学家 Barton 在 Hassel 的研究基础上以及通过结构更为复杂的甾体化合物构型的研究, 提出了两面角 (dihedral angle)、构象效应 (conformational effects) 和构象分析, 对于解释有机化合物的一些重要的物理特征、反应取向和反应机制起到了非常重要的作用, 特别是对甾体、环状三萜等复杂天然有机化合物的特殊立体构型的解释更是获得了成功。至此, 有关有机化合物结构方面的理论基本上完善, 能够解释绝大多数有机化合物的立体构型。

6 甾体化合物的全合成

目前, 甾体类化合物主要依靠从天然生物体内提取。随着对甾体类药物需求量的急剧增加, 现正逐步转向人工全合成, 20 世纪 50~70 年代是甾体化合物研究的辉煌时期。

1951 年, Woodward 等^[16]完成了甾体化合物胆固醇^[17]和可的松 (图 16) 的全合成。1971 年, Johnson 博士把甾体化合物的全合成推向了极致, 采用巧妙的仿生合成方法完成了孕甾酮的全合成 (图 17)^[18], 这是天然产物全合成历史上的一个里程碑。1980 年, Vollhardt 博士采用类似的合成方法合成了雌甾酮 (图 18)^[19]。英国 Nottingham 大学的 Pattenden 教授发明了用一步反应即可合成甾体分子中 4 个环和 7 个手性中心的甾核骨架的巧妙方法 (图 19)^[20-22]。

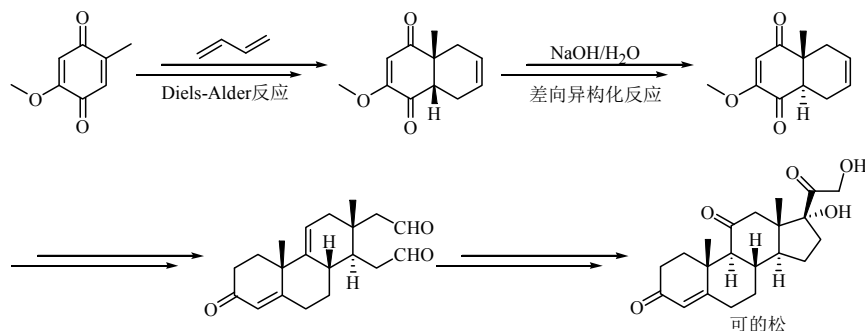


图 16 Woodward 全合成可的松路线
Fig. 16 Woodward's synthesis route of cortisone

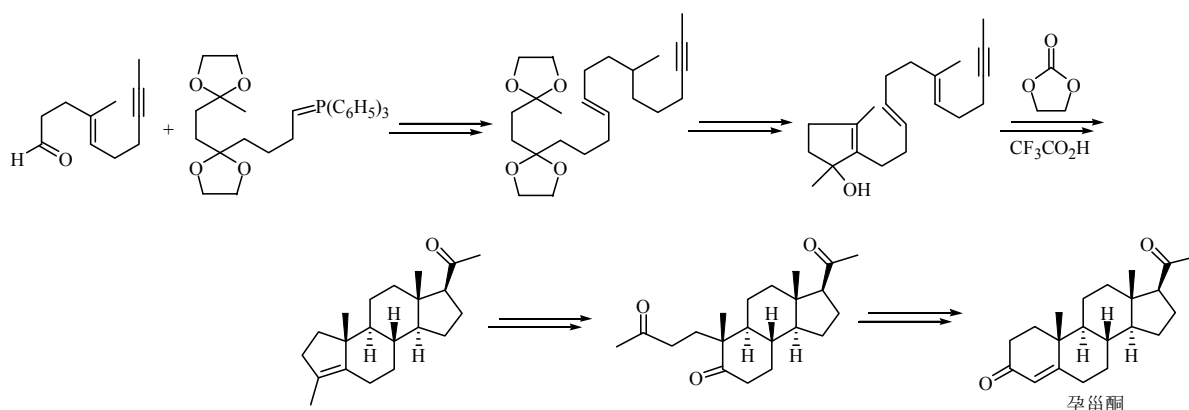


图 17 Johnson 仿生法全合成孕甾酮路线

Fig. 17 Johnson's biomimetic total synthesis route of progesterone

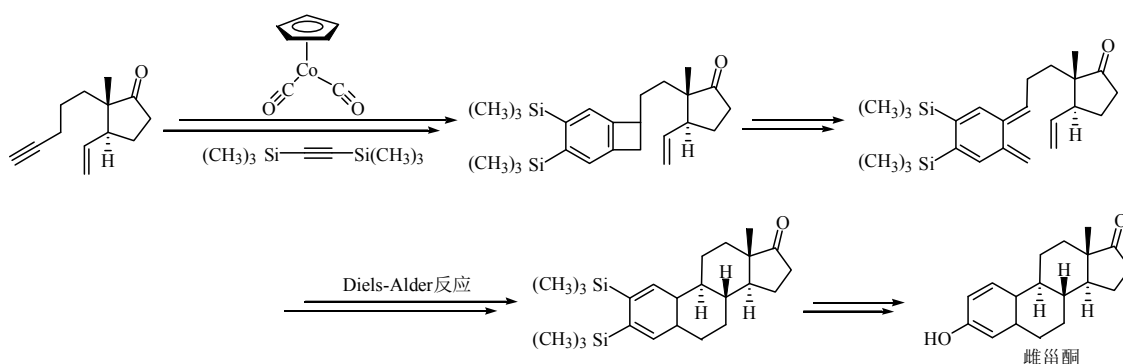


图 18 Vollhardt 全合成雌甾酮路线

Fig. 18 Vollhardt's total synthesis route of estrone

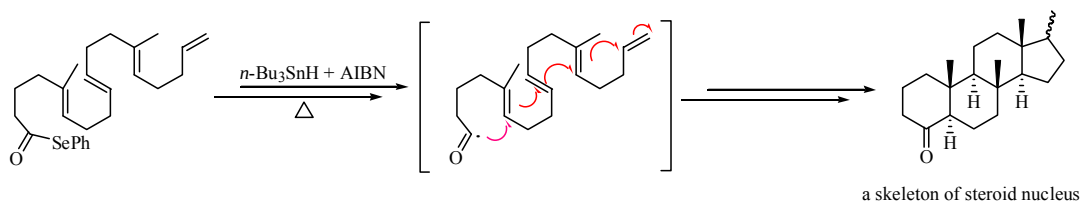


图 19 Pattenden 全合成甾核骨架路线

Fig. 19 Pattenden's synthesis route of steroid skeleton

7 甾体化合物与避孕药

避孕药的应用号称是人类历史上的一次伟大革命，彻底改变了人类的生活，而甾体避孕药的合成和应用是其中最伟大的成果。据报道，包括数名诺贝尔奖获得者在内的世界知名学者评选的 2 000 年以来影响人类历史进程的 100 项重大发明中，避孕药列第 2 位；200 位著名历史学家公认避孕药的影响力甚至大于爱因斯坦的相对论和原子弹。后来，将英文“pill(药丸)”的第一个字母大写后变成“Pill”则成了避孕药的专用名称。

早在 1934 年德国科学家就从 50 000 头母猪的 625 kg 子宫中获得 20 mg 天然的孕甾酮，并且

通过实验发现高剂量的甾体激素类化合物可以导致动物停止排卵。由于孕甾酮在自然界的量太低，造成分离工作量巨大和成本高昂，如何将自然界丰富的甾体类化合物转化为人工难合成的孕甾酮是 20 世纪 40 年代的科学家们重要研究内容之一。

美国化学家 Julian (1899—1975, 图 20) 在 20 世纪 40 年代左右首先采用从植物中提取最常见的甾体化合物谷甾醇 (sitosterol) 和豆甾醇 (stigmasterol)，再通过化学转化方法大规模工业合成激素孕甾酮和睾丸酮，为以后工业化生产可的松、氢化可的松以及甾体避孕药物等奠定了基础。

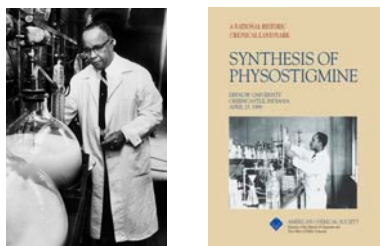


图 20 Percy Lavon Julian 教授

Fig. 20 Prof. Percy Lavon Julian

1938 年, 美国 Marker 教授 (图 21) 经过大量调查研究, 从植物菝葜 *Sarsaparilla smilax* Regelii. 中分离得到菝葜皂苷元 (sarsasapogenin, 图 22), 这是一种甾体皂苷元, 结构中除甾体母核外, 还有环状螺缩酮结构, 苷元母核含有 27 个碳原子。甾体皂苷元是合成甾体激素类药物、甾体避孕药等药物的基本原料。后来 Marker 教授又发明了甾体皂苷元的降解法 (Marker degradation), 即把甾体皂苷元的 C-17 位侧链降解为含有 2 个碳原子的侧链, 分子骨架变成含有 21 个碳原子的孕甾烷 (pregnane) 骨架, 这个发明为工业生产甾体药物奠定了基础, 特别是大大降低了甾体避孕药的工业化生产成本。Marker 博士又从墨西哥植

物 *Dioscorea macrostachya* Benth. 中分离得到了量更高的薯蓣皂苷元 (diosgenin, 图 22), 薯蓣皂苷元经过 3 步 Marker 降解反应 (图 23) 使工业化生产甾体类药物如孕酮等变得更为容易^[23-27]。

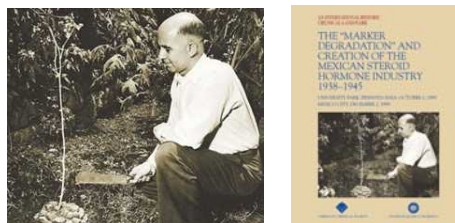


图 21 Russell E. Marker 教授

Fig. 21 Prof. Russell E. Marker

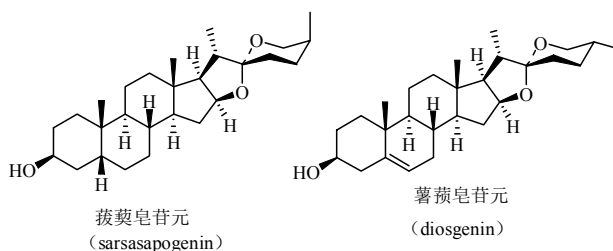


图 22 菝葜皂苷元和薯蓣皂苷元的化学结构

Fig. 22 Chemical structures of sarsasapogenin and diosgenin

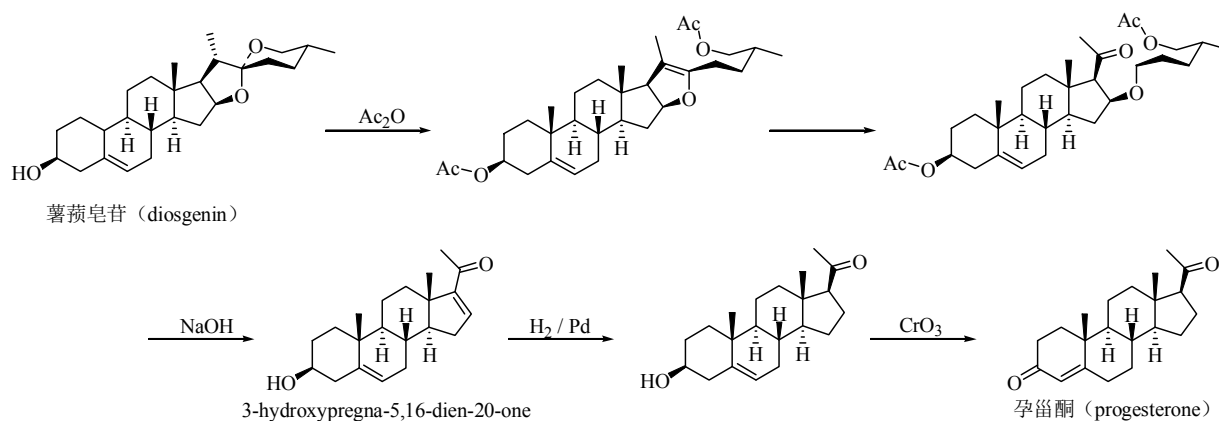


图 23 从薯蓣皂苷元经 Marker 降解反应制备孕酮路线

Fig. 23 Marker degradation route of progesterone from diosgenin

墨西哥城的著名药物公司 Syntex 的 George Rosenkranz、Djerassi、Zaffaroni 和 Miramontes (图 24) 等著名化学家, 使得甾体药物的研发以及应用得到了迅速发展。1951 年, Rosenkranz、Djerassi 等发现了合成可的松的新方法, 将此前从胆酸需要 36 步才能合成可的松的方法大大减化。1958 年, 我国有机化学家黄鸣龙利用薯蓣皂苷元为原料, 通过微生物氧化的方法引入 11 α -羟基, 用氧化钙-碘-醋酸钾为试剂引入 21 位的乙酰基, 实现了 7 步合成可

的松, 使中国可的松的合成方法跨进了世界先进行列。1951 年, 美国化学家 Djerassi 领导的团队成功研发口服避孕药炔诺酮 (norethindrone, 图 25)^[28-29], 炔诺酮的活性是黄体酮 (progesterone) 的 8 倍, 这是世界上首个人工合成的甾体类避孕药。2003 年炔诺酮被评为影响人类历史的 17 个分子之一, Djerassi 也因此被誉为避孕药之父^[30]。Djerassi 一生共发表 1 200 余篇学术论文, 也是唯一一位获得美国国家科学奖章和美国国家技术奖章的科学家, 还

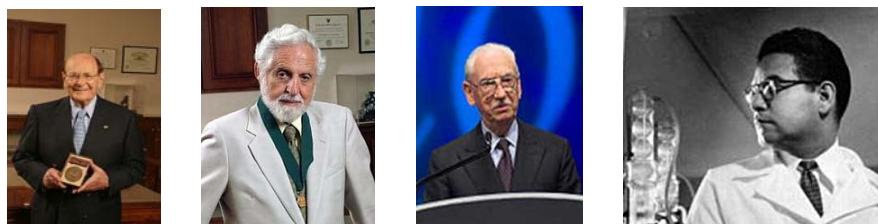


图 24 George Rosenkranz 博士、Carl Djerassi 博士、Alejandro Zaffaroni 博士和 Luis E. Miramontes 博士 (从左至右)
Fig. 24 Dr. George Rosenkranz, Dr. Carl Djerassi, Dr. Alejandro Zaffaroni, and Dr. Luis E. Miramontes (from left to right)

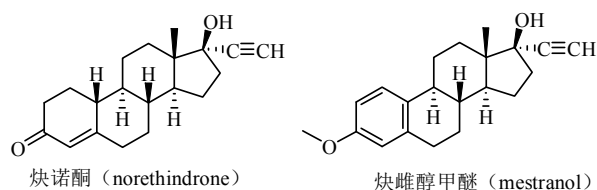


图 25 炔诺酮和炔雌醇甲醚的化学结构
Fig. 25 Chemical structures of norethindrone and mestranol

曾经荣获首届 (1978 年) 国际沃尔夫化学奖、美国化学界最高奖普里斯特利奖等多项荣誉, 1999 年被《泰晤士报》评为“千年最有影响力的三十大人物”之一。1964 年避孕药被美国专利局选为过去 160 年间 (1794—1964) 人类最重要的 40 项发明之一。在学术界对哪位科学家是甾体口服避孕药的第一发明人还存有一些争议, 这很可能也是没有人因这项伟大的成就获得诺贝尔奖的主要原因。

在避孕药研发历史上还必须提到 2 个非常重要的科学家, 一位是美国人 Pincu (1903—1967, 图 26), 另一位是美籍华人张明觉 (1908—1991, 图 26)。1956 年, Pincu 与他的同事张明觉博士、哈佛大学妇科医学专家 Rock 在波多黎各和海地对 6 万名女性进行了第一次长期临床试验发现, 羟炔诺酮如果混入少量的炔雌醇甲醚 (mestranol, 图 25) 就会变得更为有效。1960 年美国 FDA 正式批准这种复方药物 Enovid 作为避孕药进入市场, 世界上第一个避孕药诞生。



图 26 Gregory Goodwin Pincus 博士 (左) 和张明觉博士 (右)
Fig. 26 Dr. Gregory Goodwin Pincus (left) and Dr. Min Chueh Chang (right)

张明觉是山西人, 1938 年在英国剑桥大学获得博士学位, 1945 年到美国渥斯特生物实验研究所继续从事研究工作, 后来成为美国科学院院士、全球著名的科学家。张明觉博士在 20 世纪 50 年代与澳大利亚学者 Austin 几乎同时发现了“精子获能 (capacitation)”现象, 也就是著名的张-奥斯丁原理 (Zhang-Austen principle)。1969 年, 张明觉博士研究团队还完成了人卵的体外受精。1978 年世界上首例“试管婴儿”在英国诞生, 张明觉的先期研究作为试管婴儿的诞生奠定了基础, 因此张明觉还有“试管婴儿之父”的赞誉。后来张明觉从动物实验中筛选出 2 种有避孕效果的甾体药物又被赞誉为“避孕药之父”。1954 年, 张明觉获得被誉为诺贝尔奖敲门奖的拉斯克尔奖 (Lasker A. Ward), 他曾被 3 次被提名为诺贝尔奖候选人。

8 甾体药物的研究现状及甾体化合物与健康

有些甾醇类对人类健康是有益的, 植物中最常见的是 β -谷甾醇, 俗称植物甾醇, 常见于蔬菜、水果、坚果和种子中。植物甾醇对心脏疾病和高胆固醇有益, 还能预防结肠癌。

胆固醇又称胆甾醇, 此类成分广泛存在于动物体内, 不仅是构成细胞壁的重要物质, 还是在动物体内合成甾体激素、胆酸和维生素 D 的前体化合物。胆固醇又分高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 2 种, HDL-C 约占总胆固醇的 30%, 在血管中可以与蛋白质结合, 然后吸附 LDL-C, 并将其运送到肝脏中, 减少血管壁的沉积, 避免血管堵塞; LDL-C 约占总胆固醇的 70%, 容易沉积在血管中, 加速血管的老化。胆固醇在体内酶催化下进行转化或代谢反应过程见图 27。

可的松又称肾上腺皮质激素, 是一种肾上腺类皮质激素型药物。1948 年, 美国最大的制药公司 Merck & Co. 首先进行了可的松的商业化生产, 临床上用于抑制炎症。美国化学家 Woodward

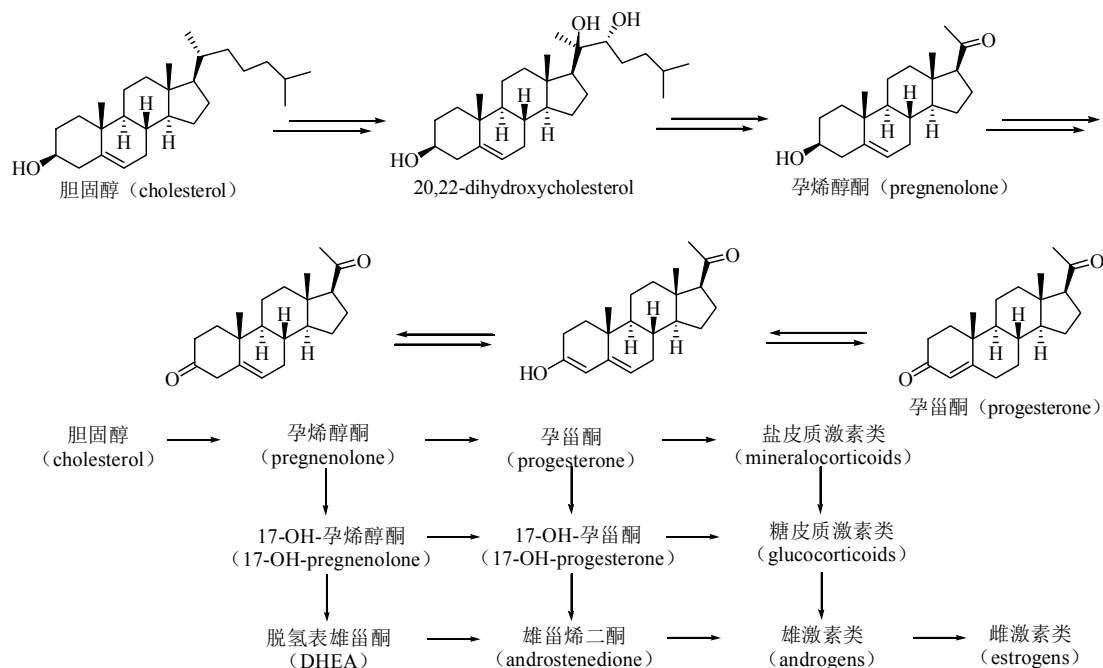


图 27 胆固醇在体内酶催化下进行转化反应示意图

Fig. 27 Conversion route of cholesterol in the body under enzyme catalysis

继在 1951 年完成可的松的全合成后, 1952 年在实验室完成了氢化可的松的全合成^[31]。氢化可的松抗炎作用为可的松的 1.25 倍, 还具有免疫抑制、抗毒素、抗休克等作用。可的松、氢化可的松可用于肾上腺功能不全所引起的疾病、类风湿性关节炎、风湿性发热、痛风、支气管哮喘等, 也可用于神经性皮炎以及角膜炎、结膜炎等, 长期大量服用可引起柯兴氏征、水钠潴留、精神症状、消化系统溃疡、骨质疏松、生长发育受抑制等副作用。

油菜素甾醇类 (brassinosteroids, BRs) 是一类母体骨架上含有多羟基的甾体类化合物, 被认为是第 6 类植物激素, 这种植物激素能促进植物茎的伸长和细胞的分裂, 可能为粮食增产有一定作用。1979 年从 230 kg 的 *Brassica napus* Linn. 花粉中分离得到 10 mg 油菜素甾醇 (brassinosteroid, 图 28)^[32]; 1982 年从 *Castanea crenata* Siebold et Zuccarini 中分离得到油菜素甾醇生物合成的前体物栗甾酮 (castasterone, 图 28)^[33-34], 1988 年确定了其结构^[35-36]。目前分离确定的天然存在的油菜素甾醇类化合物约有 70 种, 大多在 C-2、3、22 或 23 位有羟基取代, C-6 位通常有羰基取代。

甾体生物碱也是重要的甾体类化合物, 此类生物碱被认为是天然甾体的含氮原子的衍生物, 其中氮原子多数不在甾核中, 其生源途径非氨基酸途径, 此类生物碱与萜类生物碱有时也被称为伪生物

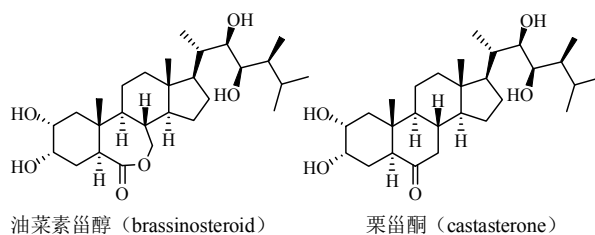


图 28 油菜素甾醇和栗甾酮的化学结构

Fig. 28 Chemical structures of brassinosteroid and castasterone

碱 (pseudo alkaloids)。来源于蛙类分泌液中的毒物质称为箭毒蛙毒素类 (batrachotoxins, BTXs), 属于甾体类生物碱。最早发现的箭毒蛙类毒素是从生长于南美地区哥伦比亚的金条纹叶毒蛙 *Phylllobates aurotaenia* 分泌的毒液中提取分离得到的箭毒蛙毒素 (batrachotoxin, BTX, 图 29)。此类成分可引起人体内乙酰胆碱的释放, 破坏突触囊泡以及神经与肌肉纤维的去极化作用, 引起心脏麻痹而死亡, 是最毒的成分之一, 南美土著人很早就将其用来涂抹在箭头上, 用于狩猎和打仗。20 世纪 60 年代中期分离到了 BTX 单体^[37-38], 1969 年, 箭毒蛙毒素的化学结构被确定^[39-40], 1998 年, 哈佛大学的岸义人 (Yoshito Kishi) 教授完成了箭毒蛙毒素的甾体核心结构即 batrachotoxinin A (图 29) 的全合成^[41]。BTX 的毒性比马钱子碱 (strychnine) 高约 15 倍, 比河豚毒素 (tetrodotoxin) 高约 10 倍。在 20 世纪 70 年代, Daly 博士发现这类成分只需要很少的剂量就

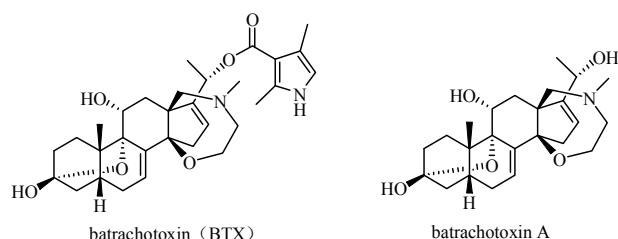


图 29 BTX 及其甾体母核的化学结构

Fig. 29 Chemical structures of BTX and batrachotoxin A

能起到非常好的镇痛效果，甚至比吗啡的镇痛效果还要强 200 倍。

龙葵素 (solanine, 图 30) 也是一个著名的有毒甾体生物碱糖苷类化合物, 最早是 1820 年从生长在欧洲的黑茄 *Solanum nigrum* Linn. 浆果中分离得到, 因为其在甾核的 3 位上连有由葡萄糖基、半乳糖基、鼠李糖基组成的糖链因而水溶性较大, 有腐蚀性和溶血性, 但遇醋酸加热后能分解破坏。后来从茄科 (Solanaceae) 马铃薯 *Solanum tuberosum* Linn. 中分离得到, 也称为马铃薯毒素, 在未成熟的茄子、西红柿中也有存在。一般马铃薯含有龙葵素只有 10 mg/100 g 左右, 不会导致中毒, 而未成熟的或因贮存时接触阳光引起表皮变绿和发芽的马铃薯, 则马铃薯中龙葵素的量可达 500 mg/100 g, 如果大量食用这种马铃薯就可能引起急性中毒。

另一类代表性的甾体生物碱是环靶明 (cyclopamine)、蒜藜芦碱 (jervine) 和藜芦胺

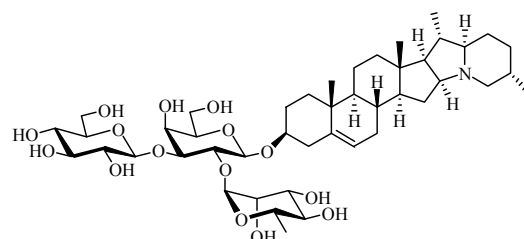


图 30 龙葵素的化学结构

Fig. 30 Chemical structure of solanine

(veratramine), 它们甾体母核结构中的 C 环为五元环、D 环为六元环, 母核结构中再连有含氮原子的结构, 属于变形的甾体类生物碱 (图 31)。

9 结语与展望

对甾体的化学研究与开发有力地推动了有机化学理论、有机合成化学以及其他相关学科的发展, 甾体类化合物也已成为医学与制药工业中最引人注目的研究领域之一。

近年来研究发现, 甾体激素对于肿瘤的治疗有一定疗效。将甾体激素分子用抗肿瘤药物氮芥进行结构修饰得到甾体烷化剂, 这类杂合的分子在治疗与激素有关的癌症如前列腺癌、乳腺癌方面有较好的疗效, 已经应用于临床的有磷酸雌二醇氮芥 (estramustine phosphate, EMP)^[42]、松龙苯芥 (prednimustine), 结构见图 32^[43]。此外, 用内酰胺对氮芥烷化剂的 A 环进行修饰, 所得化合物表现出良好的抗肿瘤活性, 如 lactestoxate (图 32) 对结肠癌细胞有较好的抑制作用^[44]。

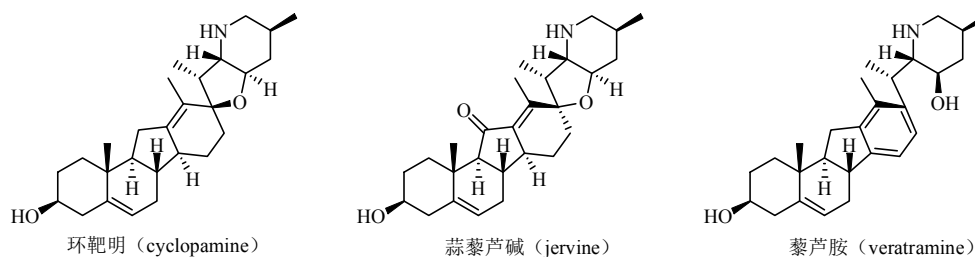


图 31 环靶明、蒜藜芦碱和藜芦胺的化学结构

Fig. 31 Chemical structures of cyclopamine, jervine, and veratramine

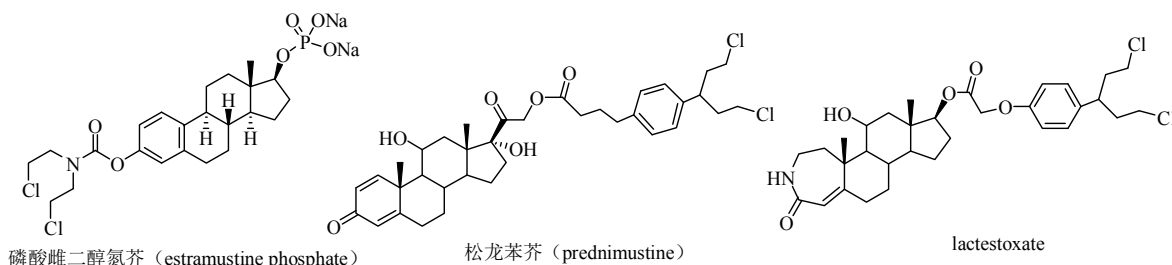


图 32 磷酸雌二醇氮芥、松龙苯芥和 lactestoxate 的化学结构

Fig. 32 Chemical structures of estramustine phosphate, prednimustine, and lactestoxate

近年来研究发现, 雌激素类化合物可用于治疗女性绝经后的乳腺癌, 如依西美坦 (exemestane, 图 33)。依西美坦为一种不可逆性甾体芳构酶灭活剂, 结构上与该酶的自然底物雄烯二酮相似, 为芳构酶的伪底物, 可通过不可逆地与该酶的活性位点结合而使其失活, 从而明显降低绝经妇女血液循环中的雌激素水平^[45-46]。

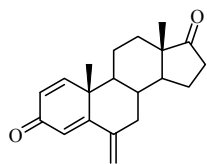


图 33 依西美坦的化学结构

Fig. 33 Chemical structures of exemestane

2013 年, Trophos 制药公司宣布, 奥利索西 (olesoxime, 图 34) 是一种可能用于治疗脊髓性肌萎缩 (spinal muscular atrophy, SMA) 的药物, 实验证明其具有保护神经细胞免受损伤、改善神经元生长的功效。该药物已经通过了早期的安全测试, 现已在进行 III 期临床试验, 有望给 SMA 患者带来福音^[47]。

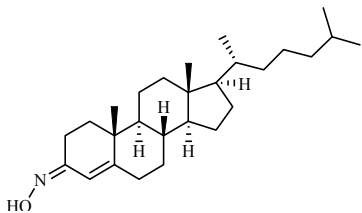


图 34 奥利索西的化学结构

Fig. 34 Chemical structure of olesoxime

我国科学家对甾体类药物的研究始于 20 世纪 50 年代初期, 在甾体药物的研究中也做出了比较突出的贡献。1955 年起, 吴熙瑞等^[48]对生长于中国华南地区的植物羊角拗 *Strophanthus divaricatus* (Lour.) Hook. et Arn. 中的有效成分羊角拗苷 (divaricoside) 的生物活性进行了深入研究, 羊角拗苷是中国植物资源中第 1 个被发现并应用于临床的强心苷 (《中国药典》1963 年版收载)。至 50 年代末, 已经开始生产黄体酮、丙酸睾丸素、甲基睾丸素等, 为甾体类药物的生产打下了基础。20 世纪 60 年代后期, 我国甾体药物工业已发展到相当规模, 如去氢氢化可的松、醋酸强的松、氟氢可的松、地塞米松等高效抗炎甾体激素; 苯丙酸诺龙、康力龙、康复龙等蛋白同化激素和醋酸甲地孕酮、炔诺酮、

氯地孕酮等口服避孕药; 利尿药安体舒通和调血脂药呋甾氢龙 (去脂舒) 等先后研制成功并投产。1983 年 10 月, 中国药学会药物化学学会召开了第一届全国甾体药物学术讨论会, 充分反映了我国在合成甾体新药的研究, 采用新技术、新方法改进甾体药物生产工艺的研究以及对国内甾体植物资源化学成分的研究等多项工作中所取得的显著成绩, 同时也表明我国已形成了一支从事甾体药物研究开发与生产的科技队伍。近年还有如中科院成都地奥制药公司开发的地奥心血康, 内含从我国特有药用植物黄山药 *Dioscorea panthaica* Prain et Burkill 中提取的 8 种甾体皂苷, 临床广泛应用于治疗和预防冠心病、心绞痛、心肌缺血、心律失常等心血管疾病, 具有疗效确切、作用快而持久、毒副作用小等特点。还有心脑血管舒通胶囊, 其中含从蒺藜中提取的呋甾皂苷 (fructus), 具有活血化瘀、舒利血脉功效, 能改善冠脉循环、增强心肌收缩, 对缺血性心脑血管疾病有显著疗效。目前我国科学研究工作者也在更加深入地研究天然甾体化合物, 以期找到具有新结构特点的、活性更强的药物。

海洋药物的研究已成为当前天然药物化学的一个新的发展方向, 海洋甾体类具有活性强、结构复杂的特点, 现已发现不少海洋甾体化合物具有显著的抗肿瘤活性, 并正在进行新药的开发工作。

目前, 甾体类化合物主要依靠从天然生物体内提取, 随着对甾体类药物需要量的急剧增加, 现正逐步转向人工全合成。甾体化合物的提取分离、合成以及应用研究已成为药物开发十分活跃的领域。对甾体化学的研究与开发也有力地推动了有机化学理论、有机合成化学以及其他相关学科的发展。

参考文献

- [1] 郭瑞霞, 李力更, 王于方, 等. 天然药物化学史话: 天然产物化学研究的魅力 [J]. 中草药, 2015, 46(14): 2019-2033.
- [2] 史清文. 天然药物化学史话: 紫杉醇 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 1878-1884.
- [3] 郭瑞霞, 李 鹭, 李力更, 等. 天然药物化学史话: 银杏内酯 [J]. 中草药, 2013, 44(6): 641-645.
- [4] 李 鹭, 刘 诣, 李力更, 等. 天然药物化学史话: 岩沙海葵毒素的全合成 [J]. 中草药, 2013, 44(18): 2630-2633.
- [5] 郭瑞霞, 李力更, 王 磊, 等. 天然药物化学史话: 河豚毒素 [J]. 中草药, 2014, 45(9): 1330-1335.
- [6] 郭瑞霞, 李力更, 付 炎, 等. 天然药物化学史话: 奎

- 宁的发现、化学结构以及全合成 [J]. 中草药, 2014, 45(19): 2737-2742.
- [7] 付炎, 李力更, 王于方, 等. 天然药物化学史话: 维生素 B₁₂ [J]. 中草药, 2015, 46(9): 1259-1264.
- [8] Norn S, Kruse P R. Cardiac glycosides: From ancient history through Withering's foxglove to endogeneous cardiac glycosides [J]. *Dan Medicinhist Arbog*, 2004, 32(2): 119-132.
- [9] Nicolaou K C, Montagnon T. *Molecules that Changed the World* [M]. Weinheim: Wiley-VCH, 2008.
- [10] Wade O L. Digoxin 1785-1985. I. Two hundred years of digitalis [J]. *J Clin Pharm Therap*, 1986, 11(1): 3-9.
- [11] Kubo S, Mimaki Y, Terao M, et al. Acylated cholestase glycosides from the bulbs of *Ornithogalum saundersiae* [J]. *Phytochemistry*, 1992, 32(11): 3969-3973.
- [12] Xue J, Liu P, Pan Y B, et al. A total synthesis of OSW-1 [J]. *J Org Chem*, 2008, 73(1): 157-161.
- [13] Djerassi C. *Optical Rotatory Dispersion* [M]. New York: McGraw-Hill, 1960.
- [14] Djerassi C. Recent advances in the mass spectrometry of steroids [J]. *Pure Appl Chem*, 1978, 50(3): 71-184.
- [15] Barton D H R. The conformation of the steroid nucleus [J]. *Experientia*, 1950, 6(8): 316-320.
- [16] Woodward R B, Sondheimer F, Taub D. The total synthesis of cholesterol [J]. *J Am Chem Soc*, 1951, 73(7): 3548.
- [17] Woodward R B, Sondheimer F, Taub D. The total synthesis of cortisone [J]. *J Am Chem Soc*, 1951, 73(8): 4057.
- [18] Johnson W S, Gravestock M B, McCarry B E. Acetylenic bond participation in biogenetic-like olefinic cyclizations. II. Synthesis of dl-progesterone [J]. *J Am Chem Soc*, 1971, 93(17): 4332-4334.
- [19] Funk R L, K P C. Transition-metal-catalyzed alkyne cyclizations. A cobalt-mediated total synthesis of dl-estrone [J]. *J Am Chem Soc*, 1980, 102(16): 5253-5261.
- [20] McCulloch S, Pattenden G. A cascade radical-mediated macrocyclisation-transannulation approach to oestrogen steroids [J]. *C R Acad Sci Paris, Chim/Chem*, 2001, 4(7): 571-574.
- [21] Handa S, Pattenden G. A new approach to steroid ring construction based on a novel radical cascade sequence [J]. *Chem Commun*, 1998, 3: 311-312.
- [22] Pattenden G, Cardente M A G, McCulloch S, et al. A total synthesis of estrone based on a novel cascade of radical cyclizations [J]. *Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(33): 12024-12029.
- [23] Djerassi C, Miramontes L E, Rosenkranz G. Delta 4-19-nor-17 α -ethinylandrosten-17 β -ol-3-one and process, US: 2744122 [P]. 1956-05-15.
- [24] Marker R E, Rohrmann E. Sterols. LXXXI. Conversion of sarsasapogenin to pregnanediol-3 (α), 20 (α) [J]. *J Am Chem Soc*, 1939, 61(12): 3592-3593.
- [25] Marker R E, Rohrmann E. Sterols. LXXXVIII. Pregnanediols from sarsasapogenin [J]. *J Am Chem Soc*, 1940, 62(3): 518-520.
- [26] Marker R E, Tsukamoto T, Turner D L. Sterols. C. Diosgenin [J]. *J Am Chem Soc*, 1940, 62(9): 2525-2532.
- [27] Dewick P M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach* [M]. New York: Wiley, 2009.
- [28] Djerassi C, Miramontes L, Rosenkranz G, et al. Steroids. LIV. Synthesis of 19-nor-17 α -ethynyltestosterone and 19-nor-17 α -methyltestosterone [J]. *J Am Chem Soc*, 1954, 76(16): 4092-4094.
- [29] Miramontes L E, Romero M A, Fortunato A F. Preparation of 6-methyl steroids of the pregnane series from diosgenin, US: 2878246 [P]. 1959-03-17.
- [30] Djerassi C. *This Man's Pill* [M]. Oxford: Oxford University Press, 2001.
- [31] Woodward R B, Sondheimer F, Taub D, et al. The total synthesis of steroids [J]. *J Am Chem Soc*, 1952, 74(17): 4223-4251.
- [32] Grove M D, Spencer G F, Rohwedder W K, et al. Brassinolide, a plant growth-promoting steroid isolated from *Brassica napus* pollen [J]. *Nature*, 1979, 281(5728): 216-217.
- [33] Yokota T, Arima M, Takahashi N. Castasterone, a new phytosterol with plant-hormone potency from chestnut insect gall [J]. *Tetrahedron Lett*, 1982, 23(12): 1275-1278.
- [34] Adam G, Marquardt V. Brassinosteroids [J]. *Phytochemistry*, 1986, 25(8): 1787-1799.
- [35] Mandava B N. Plant growth promoting brassinosteroids [J]. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol*, 1988, 39(1): 23-52.
- [36] Bishop G J, Koncz C. Brassinosteroids and plant steroid hormone signaling [J]. *Plant Cell*, 2002, 14(Suppl): 97-110.
- [37] Daly J W, Kaneko T, Wilham J, et al. Bioactive alkaloids of frog skin: Combinatorial bioprospecting reveals that pumiliotoxins have an arthropod source [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(22): 13996-14001.
- [38] Daly J W. The chemistry of poisons in amphibian skin [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(1): 9-13.
- [39] Tokuyama T, Daly J, Witkop B, et al. The structure of

- batrachotoxinin A, a novel steroidal alkaloid from the Columbian arrow poison frog, *Phyllobates aurotaenia* [J]. *J Am Chem Soc*, 1968, 90(7): 1917-1918.
- [40] Tokuyama T, Daly J, Witkop B. Structure of batrachotoxin, a steroidal alkaloid from the Colombian arrow poison frog, *Phyllobates aurotaenia*, and partial synthesis of batrachotoxin and its analogs and homologs [J]. *J Am Chem Soc*, 1969, 91(14): 3931-3933.
- [41] Kurosu M, Marcin L R, Grinsteiner T J, *et al*. Total synthesis of ($\pm$)-batrachotoxinin A [J]. *J Am Chem Soc*, 1998, 120(26): 6627-6628.
- [42] Yoshiteru S, Katsuyoshi H, Hironori N, *et al*. Oral estramustine phosphate and oral etoposide for the treatment of hormone-refractory prostate cancer [J]. *Int J Urol*, 2000, 7(7): 243-247.
- [43] Möller T R, Brandt L, Könyves I, *et al*. Therapeutic effect of Leo 1031, an alkylating corticosteroid ester, in lymphoproliferative disorders [J]. *Acta Med Scand*, 1975, 197(4): 323-327.
- [44] Catsoulacos P, Papageorgiou A, Margarity E, *et al*. Comparison of current alkylating agents with a homoaza-steroidal ester for antineoplastic activity [J]. *Oncology*, 1994, 51(1): 74-78.
- [45] Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, *et al*. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the international letrozole breast cancer group [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 23(11): 2101-2109.
- [46] Crucitta E, Fornier M N, Locopo N, *et al*. Current status and future potential role of exemestane in the treatment of early and advanced breast cancer [J]. *Int J Oncol*, 2002, 20(6): 1283-1288.
- [47] Martin L J. Olesoxime, a cholesterol-like neuroprotectant for the potential treatment of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *IDrugs*, 2010, 13(8): 568-580.
- [48] 吴熙瑞, 李章文, 吕富华. 国产毒毛旋花—羊角拗的药理作用 [J]. *中华医学杂志*, 1956, 37(7): 643-650.