

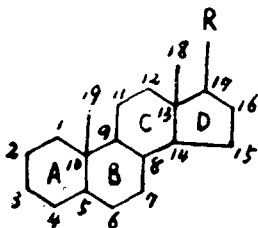
甾类药物的构造、构型和构象

沈阳药学院 许钟炜

甾类药物系指甾类激素及其类似物，主要包括性激素和肾上腺皮质激素及其衍生物，它们具有较强的生理活性，是临床常用的一类药物。从甾类药物的化学结构入手，探讨甾类药物的性质、反应和活性是研究甾类药物的基本方法。因此，有必要了解和掌握甾类药物的构造、构型和构象。

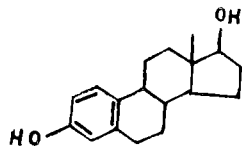
甾类药物的构造*

甾类药物的基本构造为环戊烷并多氢菲，一般 C_{10} 和 C_{13} 各有一个甲基，称为角甲基； C_{17} 常有一个含氧的功能基或一个碳链。甾字形象地表达了这类药物的构造，“田”象征着四个稠合的环，“《《》”意指三个侧链。以甾烷为例，其构造可表示为

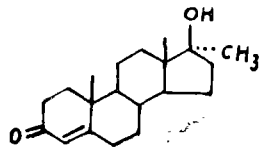


不同的甾类药物具有不同的构造特点。雌甾烷类药物，一般A环为苯环， C_{10} 无角甲基， C_3 为羟基。例如雌二醇〔I〕。雄甾烷类药物，一般 C_3 为酮基， C_4-C_5 为双键， C_{17} 为羟基或被酯化。例如甲基睾丸素〔II〕。甲基睾丸素也有一定的蛋白同化作用，如果改变它的构造，可以成为蛋白同化激素。主要是去掉 C_{10} 的角甲基或在 C_4 上引入卤素等。孕甾烷类药物，一般 C_{17} 为含两个碳原子的侧链， C_3, C_{20} 为酮基， C_4-C_5 为双键，若 C_{21} 为甲基则为黄体激素或称黄体酮〔III〕；若 C_{21} 为羟基或被酯化， C_{11}

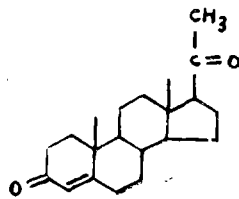
为羟基或酮基，则为肾上腺皮质激素，例如醋酸氢化泼尼松〔IV〕。



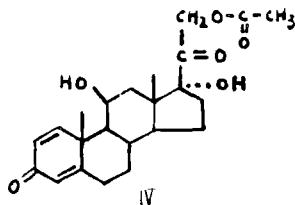
I



II



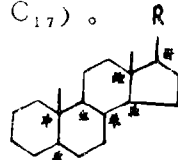
III



IV

甾类药物的构型

若以下列构造代表甾类药物母体，则分子中含有7个手性碳原子（ $C_5, C_8, C_9, C_{10}, C_{13}, C_{14}, C_{17}$ ）。

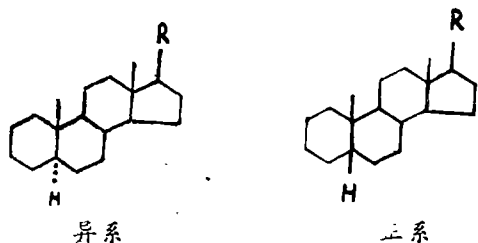


按 2^n 计算，理论上应有 $2^7 = 128$ 种对映异构体。但由于环的稠合及因此而引起的空间

*根据国际纯粹和应用化学协会(IUPAC)的建议，将结构(Structure)改为构造(Constitution)。一般所指的分子结构实际包括构造、构型和构象。

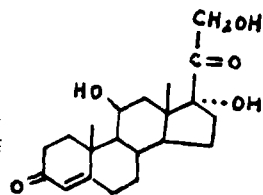
位阻，实际可能存在的对映异构体的数目锐减，一般只能以稳定的构型存在。目前得到的胆甾烷仅有两种对映异构体，一种是胆甾烷本身，另一种是它的C₅差向异构体粪甾烷。

甾类药物的构型分别属于胆甾烷系 (Cholestane-series) 或粪甾烷系 (Coprostanane-series)。与胆甾烷构型相同的甾类药物称为异系 (allo-series)，即环的稠合为A/B反式、B/C反式、C/D反式。与粪甾烷构型相同的甾类药物称为正系 (normal-series)，即环的稠合为A/B顺式、B/C反式、C/D反式。

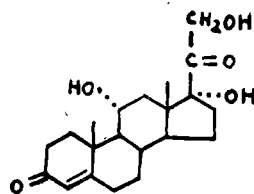


很多甾类药物C₄-C₅为双键，由于双键碳原子属于SP²杂化，呈现平面三角型的几何形状，因而A/B环稠合时无构型区别和正系与异系之分，例如雌二醇，黄体酮和泼尼松等。

当环上引入取代基时，可以有不同的空间取向，一般将环平面上的取代基称为β构型，用实线表示；环平面下的取代基称为α构型，用虚线表示。当构型未知时使用ξ，用波纹线表示。因此，对含有一个取代基的甾类药物，就有α和β两种构型，即两种差向异构体。例如氢化可的松〔V〕和表*氢化可的松〔VI〕，就是一对差向异构体，二者的生理活性有较大的差异。



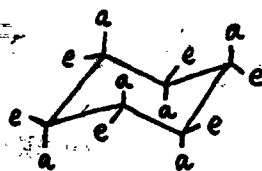
〔V〕生理活性大



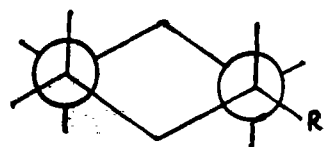
〔VI〕生理活性小

甾类药物的构象

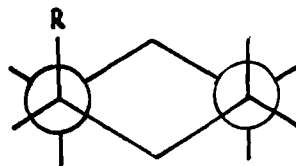
在研究甾类药物构象时，有必要了解环己烷和环戊烷的构象情况。环己烷有船式和椅式两种构象，但除个别桥环或因取代基之间的互相作用外，一般情况下，环己烷及其衍生物都以椅式构象存在。在环己烷的椅式构象中，有6个α键 (axial bonds)，亦称竖键或直立键；6个e键 (equatorial bonds)，亦称横键或平伏键。



在环己烷的椅式构象中引入一个取代基时，a和e两种取代方式，产生a和e两种构象异构体。取代基在a键上，相当于邻位交叉构象，在e键上，相当于对位交叉构象。



e取代 (对位交叉构象)

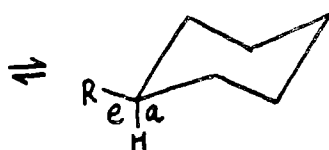
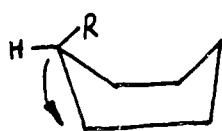
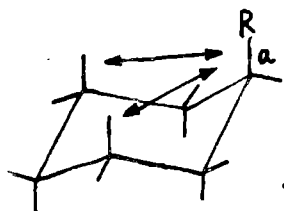
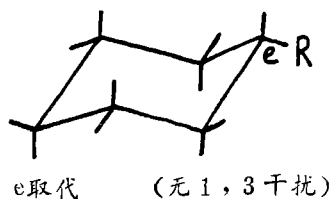


a取代 (邻位交叉构象)

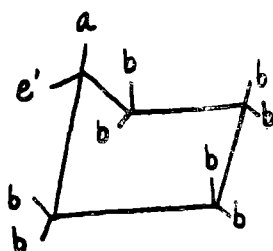
对位交叉构象比邻位交叉构象稳定。取代基在a键上，存在1,3干扰，尤其对体积较大

* 只有一个取代基与天然化合物的构型相反时，称为表 (epi-)，表仅为差向异构之意。

的取代基，这种干扰更为强烈，所以较大的取代基在e键上比在a键上稳定。



亦称类竖键；当伸出平面外的碳原子处于平面下方时， α 构型的键为 a' 键， β 构型的键为 e' 键。位于平面上的四个碳原子上的键，不论 α 构型还是 β 构型，均为 b 键 (bisecti-onal bonds)，亦称二分键。

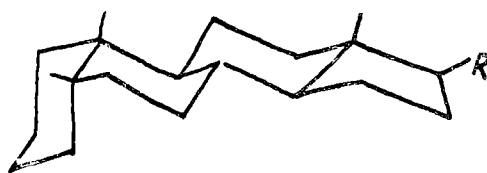


将环己烷和环戊烷中有关构象的概念运用到甾类药物中，成功地解决了甾类药物的构象问题。事实证明，这种运用是符合实际情况的。正系和异系的构象式可以表示如下：

甾类药物中A, B, C环的构象与环己烷的椅式构象相似。D环的构象与环戊烷的信封式构象相似，但由于D环与C环的稠

取代基体积较小的一取代环己烷， a 取代和 e 取代的两个椅式构象之间的能量差别不大，可以转环，使 a, e 键位置互换。因此，一取代的环己烷实际是 a 取代和 e 取代的平衡混合物， e 取代虽为优势构象，但不能分离成两种构象异构体。

环戊烷一般以信封式构象存在，其中四个碳原子几乎在同一平面上，另一个碳原子伸出平面外，处于平面的上方或下方，与平面的距离约为 0.5 \AA 。伸出平面外的碳原子上有两种类型的键，当伸出平面外的碳原子处于平面上方时， α 构型的键为 e' 键 (quasi-equatorial bonds)，亦称类横键， β 构型的键为 a' 键 (quasi-axial bonds)，



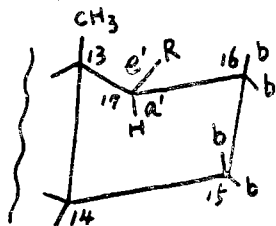
正系



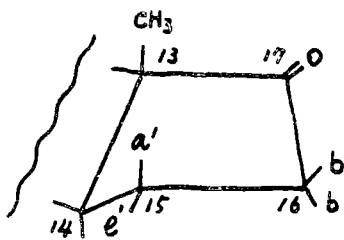
异系

合，在D环中，除了伸出平面外的碳原子上具有 a' 键和 e' 键外，与C环稠合处相邻且与伸出平面外的碳原子相邻的那个碳原子也具有 a' 键和 e' 键。例如下面〔VII〕中的 C_{17} 和〔VIII〕中的 C_{15} 。D环的构象有两种情况。若 C_{17} 为烃基取代，则 $C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}$ 构成一个平面， C_{13} 伸出平面外。 C_{17} 上的烃基在 e' 键上，氢原子在 a' 键上。 C_{15}, C_{16} 均为 b 键。若 C_{17} 为酮基，则 $C_{13}, C_{15},$

C_{13} 、 C_{17} 构成一个平面， C_{14} 伸出平面外。 C_{13} 上 α 构型的键为 a' 键， β 构型的键为 a'' 键， C_{17} 为 b 键。



VII

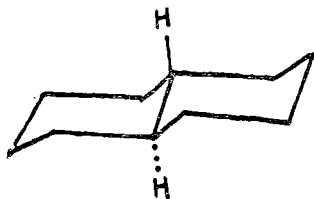


VIII

有些甾类药物，A、B环稠合时，有一对顺反异构体，*相当于顺十氢萘和反十氢萘。在十氢萘分子中，一个环可以看作是另



顺十氢萘



反十氢萘

一个环上的两个取代基。顺十氢萘中，一个是 a 取代，一个是 e 取代；反十氢萘中，两个都是 e 取代，因此，反十氢萘比顺十氢萘稳定。顺十氢萘仍有转环现象，由 a 、 e 稠合变为 e 、 a 稠合。对于一取代的顺十氢萘，只要取代基体积不十分大，也可以转环。因此，一取代的顺十氢萘一般是 a 取代和 e 取代的平衡混合物，不能分离成两种异构体。反十氢

萘为 e 、 e 稠合，无转环作用。若其中一个环己烷发生转环， a 键与 e 键互换，则由于两个环己烷稠合处两个公用碳原子上的碳氢键是互为 180° 空间取向相反的 a 键，在转环时必然要引起一个环的破裂，而环的破裂需要较高的能量，在一般情况下无法实现。因此，反十氢萘中的 a 键和 e 键是相对固定的。

在异系甾类药物中，A、B、C、D四个环都是反式稠合，即 e 、 e 稠合，因此，无转环作用。在正系甾类药物中，虽然A/B环为顺式稠合，但B/C、C/D环都是反式稠合，由于B环受C环和D环的牵制，已经固定，A/B环的稠合也就随之固定，亦无转环作用。因此，在甾类药物中 a 键和 e 键都是相互固定的。这就使得 a 、 e 两种异构体的化学性质具有明显区别。

a 键和 e 键即有位于环平面上的，也有位于环平面下的。按构型的规定，在平面上的 a 键和 e 键为 β 构型；在平面下的 a 键和 e 键为 α 构型。环己烷、一取代的环己烷、顺十氢萘和一取代的顺十氢萘，在转环时 a 键与 e 键互换，但 α 和 β 构型保持不变，即 α 构型的 a 键变为 α 构型的 e 键， β 构型的 a 键变为 β 构型的 e 键， α 构型的 e 键变为 α 构型的 a 键， β 构型的 e 键变为 β 构型的 a 键。甾类药物由于多环稠合，分子的刚性增强，环的转动受到限制，构象异构体的数目大为减少，各碳原子上的价键归属 a 键还是 e 键，只取决于构型。

综上所述，熟悉甾类药物的构造，可以根据其构造特点识别不同类型的甾类药物；了解甾类药物的构型，有助于理解空间取向不同的基团在生理活性上所表现出的差异；掌握甾类药物的构象，对判断甾类药物的稳定性具有指导意义。因此，研究甾类药物的构造、构型和构象，将为开发和利用甾类药物奠定必要的理论基础。

* 顺反异构体以前称为几何异构体，根据IUPAC的建议，几何异构体一词今后不再使用。