

胆甾醇的结构修饰与生物活性研究进展

张岳, 赵岩*, 蔡恩博, 郜玉钢, 何忠梅, 杨鹤, 刘双利, 张连学*

(吉林农业大学中药材学院, 长春 130118)

摘要: 胆甾醇又叫胆甾-5-烯-3 β -醇, 是一种环戊烷多氢菲的衍生物。胆甾醇广泛存在于动物体内, 尤以脑及神经组织中最为丰富, 在肾、脾、皮肤、肝和胆汁中含量也较高。其溶解性与脂肪类似, 不溶于水, 易溶于乙醚、氯仿等溶剂。胆甾醇是动物组织细胞所不可缺少的重要物质, 不仅参与细胞膜的形成, 而且是合成胆汁酸和甾体激素的原料。胆甾醇经代谢还能转化为类固醇激素、7-脱氢胆甾醇, 并且7-脱氢胆甾醇经紫外线照射就会转变为人体的维生素D₃。在体内虽有着广泛的生理作用, 但当其过量时便会对机体产生不利的影响。近年来, 将胆甾醇进行结构修饰改变活性正受到越来越多的关注。本文主要对近10年来胆甾醇的结构修饰及其修饰后活性作用的研究进展进行综述。

关键词: 胆甾醇; 结构修饰; 生物活性

Research progress on structural modification and bioactivities of cholesterol

ZHANG Yue, ZHAO Yan*, CAI En-Bo, GAO Yu-Gang, HE Zhong-Mei, YANG He,
LIU Shuang-Li, ZHANG Lian-Xue*

(College of Chinese Medicinal Materials, Jilin Agriculture University, Changchun 130118, China)

ABSTRACT: Cholesterol and cholest-5-ene-3 β -called alcohol, is a cyclopentane multiple hydrogen phenanthrene derivatives. Cholesterol is widely present in animals, especially abundant in the brain and nerve tissue, and its content is high in the kidney, spleen, skin, liver and bile. Its solubility is similar to fat. It is insoluble in water, and soluble in ether, chloroform and other solvents. Cholesterol is indispensable material of animal tissue cells, and involved in not only the formation of cell membranes, but also the synthesis of bile acids, vitamin D₃ and steroid hormone raw materials. By metabolism, cholesterol can also be converted to steroid hormones and 7-dehydrocholesterol, and 7-dehydrocholesterol can transform into vitamin D₃ by ultraviolet radiation. Although cholesterol has wide physiological functions, it will have negative effects on the body when it is excess. In recent years, changing the activity of cholesterol by structure modification is receiving more and more attention. This paper summarized the progress of structure modification of cholesterol and its activity effects after modification over the past decade.

基金项目: 国家公益性行业科研专项(201303111)、吉林省科技发展计划项目(20140204013YY, 20130303094, 20140311050YY, 20140311050YY)

Fund: Supported by the National Nonprofit Industry Research Special Program of China (201303111), Jilin Province Science and Technology Development Program (20140204013YY, 20130303094, 20140311050YY, 20140307012YY)

*通讯作者: 赵岩, 副教授, 主要研究方向为天然药物有效成分及生物活性。E-mail: zhyjlu79@163.com

张连学, 教授, 主要研究方向为药用植物栽培与加工。E-mail: zlx863@163.com

*Corresponding author: ZHAO Yan, Associate Professor, Jilin Agriculture University, No.2888, Xincheng Road, South Gate District, Changchun 130118, China. E-mail: zhyjlu79@163.com

ZHANG Lian-Xue, Professor, Jilin Agriculture University, No.2888, Xincheng Road, South Gate District, Changchun 130118, China. E-mail: zlx863@163.com

KEY WORDS: cholesterol; structural modification; bioactivities

1 引言

胆甾醇(见图 1.1), 又称胆固醇, 化学名为胆甾-5-烯-3 β -醇, 是一种动物甾醇, 白色或淡黄色晶体, 分子式 $C_{27}H_{46}O$, 分子量 386.64。植物中不含有胆甾醇, 其一般都存在于动物组织中, 尤其是肾上腺、神经组织与胆汁最为富集^[1]。胆甾醇本身具有多方面的生物活性, 如形成胆酸、构成细胞膜、参与人体内部多种激素合成(如皮质醇、雌二醇、醛固酮、睾酮以及维生素 D 等)、参与血浆蛋白的组成^[2]。胆甾醇在体内虽有着广泛的生理作用, 但当机体中其含量过高时便会产生不利影响, 故人们开始对其结构进行修饰以改变其活性。

自 20 世纪 50 年代以来, 甾体药物已逐渐成为医药领域重要的药物门类。通过对甾体的合成研究发现, 在甾体的不同位置上引入某些官能团, 可以引起甾体化合物的生物活性发生较大变化^[3-9]。胆甾醇的结构修饰具有以下 3 大优势: (1)改善胆甾醇的脂溶性, 降低其水溶性研究限制; (2)修饰后的化合物有类似胆甾醇结构, 可能与胆甾醇的竞争受体结合, 从而达到降低体内胆甾醇的副作用; (3)修饰后

的化合物可能有更好的或新的生物活性。近年来, 胆甾醇的结构修饰尤为活跃, 已发现有些胆甾醇衍生物具有抗菌、抗肿瘤、抗病毒、消炎等活性^[10-15]。本文按照取代基类型, 对国内外近 10 年有关胆甾醇的结构修饰及其生理活性研究进行综述, 并对其发展趋势进行讨论。

2 胆甾醇化合物及其衍生物

2.1 胆甾醇的肟基(C=NOH)取代化合物及其衍生物

2.1.1 C-3 位肟基取代化合物及其衍生物

20 世纪 90 年代后期, 随着海洋生物体中分离出大量具有生理活性的甾醇类^[16]、甾体硫酸酯钠盐、甾体酮肟^[17]化合物, 甾体酮肟的研究也开始迅速发展。如肖定军等^[18]从中国南海海绵中分离出一个甾体肟化合物, 并鉴定该化合物为(3E)-胆甾-4-烯-3,6-二酮-3-肟(图 1.2)。崔建国等^[19]用胆甾醇经氯铬酸吡啶氧化及肟化反应得到该甾体化合物, 活性筛选结果表明, 其对乙肝病毒 Hep G2 有较强生物活性, IC_{50} 为 2.91 mg/mL。Cui 等^[20]还发现其对肝癌(Sk-Hep-1)、肺癌(H-292)、前列腺癌(PC-3)和卵巢癌(Hey-1B)等细胞株也有一定的细胞毒性。另外, 该课题组还合成了

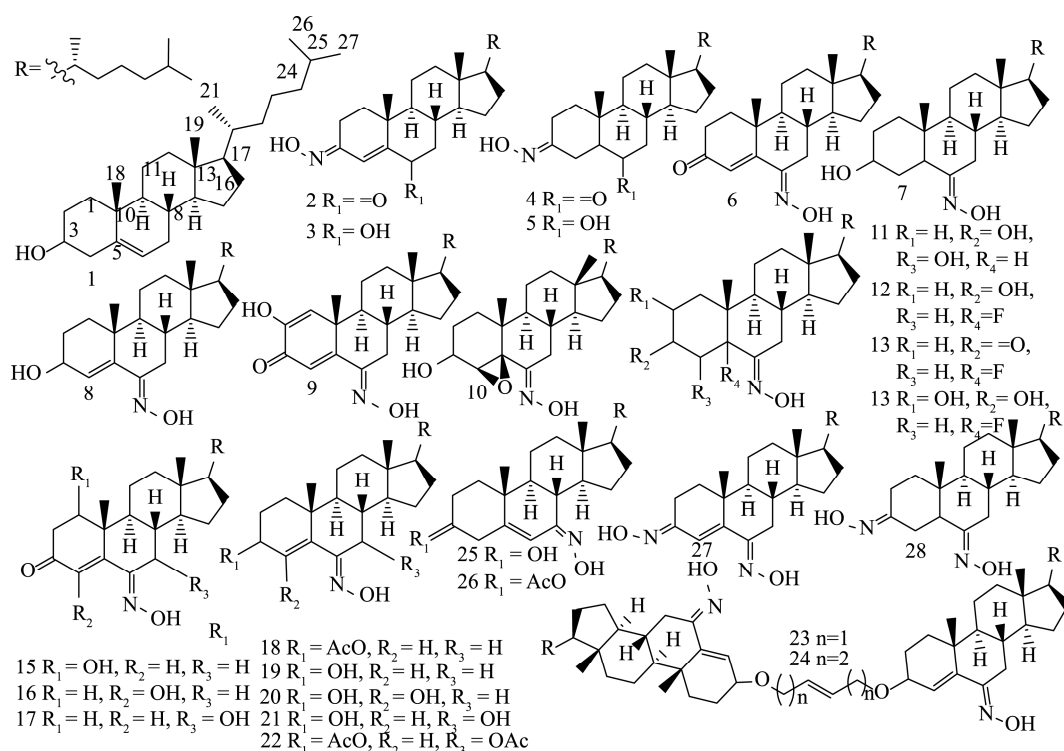


图 1 胆甾醇肟基取代及其衍生物

Fig. 1 Cholesteric hydroxyimino-substituted compounds and their derivatives

化合物(3E)-胆甾-4-烯-6-羟基-3-肟(图 1.3)、(3E)-胆甾-3,6-二酮-3-肟(图 1.4)、(3E)-胆甾-6-羟基-3-肟(图 1.5),发现化合物(3E)-胆甾-3,6-二酮-3-肟($33.7 \leq IC_{50} \leq 103.0$ nmol/mL)和化合物(3E)-胆甾-6-羟基-3-肟($35.4 \leq IC_{50} \leq 65.8$ nmol/mL)也对这些细胞株具有一定的细胞毒性,而化合物(3E)-胆甾-4-烯-6-羟基-3-肟($IC_{50} \geq 83.0$ nmol/mL)则无明显的细胞毒性。

2.1.2 C-6 位肟基取代化合物及其衍生物

1997 年,Jaime 等^[21]首次从海绵中分离得到肟基与烯酮共轭的化合物(3E)-胆甾-4-烯-3,6-二酮-6-肟。随后,Cui 等^[22]展开了对这个化合物的合成研究,合成了具有一定的抗癌活性的 6-肟基结构的甾体化合物胆甾-4-烯-3,6-二酮-6-肟(图 1.6)、胆甾-3-羟基-6-肟(图 1.7)和胆甾-4-烯-3-羟基-6-肟(图 1.8),分别采用 Sk-Hep-1、H-292、PC-3 及 Hey-1B 细胞株对它们进行体外细胞毒性试验,结果发现化合物胆甾-3-羟基-6-肟($39.5 \leq IC_{50} \leq 49.8$ nmol/mL)、胆甾-4-烯-3-羟基-6-肟($48.4 \leq IC_{50} \leq 78.2$ nmol/mL)都具有一定的细胞毒性,而化合物胆甾-4-烯-3,6-二酮-6-肟($IC_{50} \geq 156$ nmol/mL)则无明显的细胞毒性。

Javier^[23]等合成了一系列 6-肟基甾体化合物(图 1.9~22),采用肠腺癌细胞(HCT-116)、肺癌细胞(A-549)、高加索细胞瘤(T98G)和结直肠腺癌细胞(PSN1)细胞株进行抗肿瘤活性。研究发现,化合物胆甾-4,5-环氧基-3-羟基-6-肟(图 1.10)因其在

A 环 4,5 位引进环氧基团,其抑制活性明显增强。

Miriam^[24]等合成了 2 个化合物(图 1.23、1.24),并进行了 A549、HCT-116、T98G、PSN1 细胞毒性研究。结果发现化合物 1,8-双((胆甾-4-烯-6-肟)-2-烯基氧基)辛-4-烯(图 1.24)对 T98G 细胞有选择性毒性活性,且毒性比单体要低。

2.1.3 C-3 和 C-6、C-7 位肟基取代化合物及其衍生物

Bazin 等^[25]合成了化合物胆甾-3-羟基-5-烯-7-肟(图 1.25),发现其具有抗锥虫和利什曼虫活性。随后,Cui 等^[20]也合成了化合物胆甾-3-羟基-5-烯-7-肟,发现其对 Sk-Hep-1、H-292、PC-3 及 Hey-1B 细胞株具有中等程度的细胞毒性,并将该化合物的 C-3 位羟基乙酰化后成化合物 5-烯-7-肟胆甾乙酸酯(图 1.26),发现该化合物对 Sk-Hep-1、H-292、PC-3 及 Hey-1B 细胞株的细胞毒性却明显减小。崔建国等^[22]合成的 6-肟基结构的甾体化合物也具有一定的抗癌活性,如化合物胆甾-4-烯-3,6-二酮-3,6-二肟(图 1.27)、胆甾-3,6-二酮-3,6-二肟(图 1.28)。

2.2 胆甾醇的脞基(=N-NH-)取代化合物及其衍生物

2.2.1 脞基(=N-NH-CO-)取代化合物及其衍生物

脞类化合物及其衍生物具有广泛生理活性,如 Mohamed 等^[26]于 2005 年合成了 C-17 位脞基取代的甾体化合物(图 2.1)对多种细菌都有抑制作用,其对 *Sacharomyces cerevisiae* 及 *Aspergillus flavus* S-C 43 的抑制

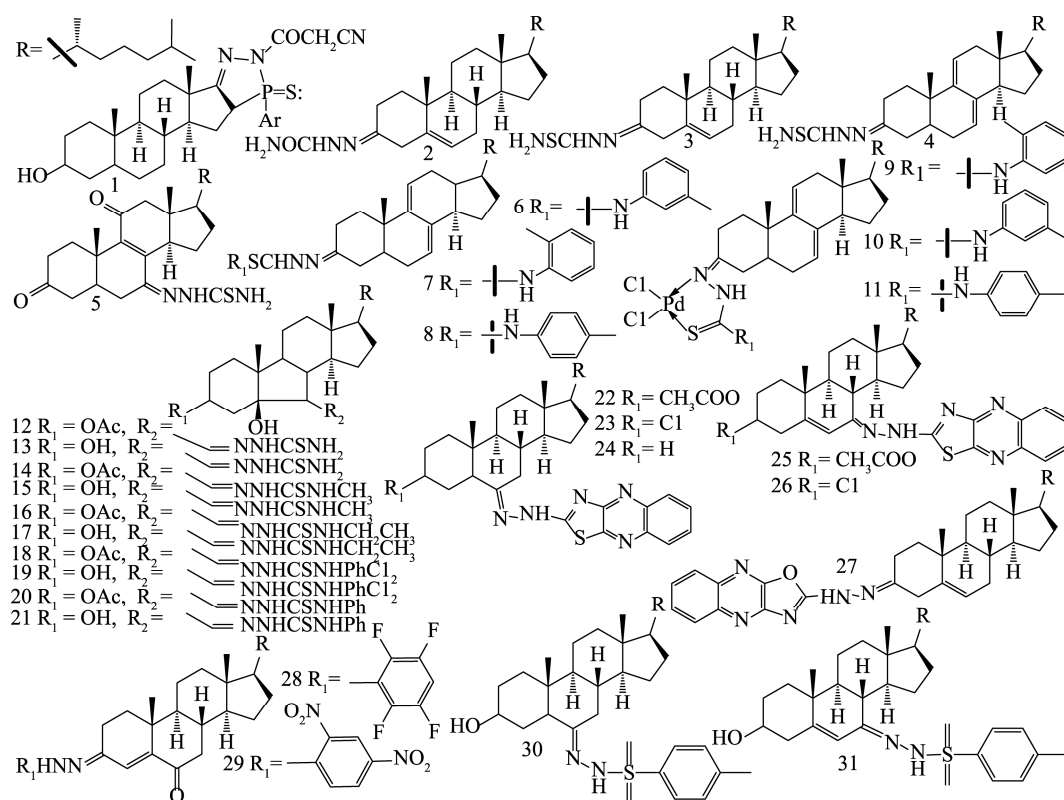


图2 胆甾醇脞基取代及其衍生物

Fig. 2 Cholesteric hydrazone-substituted compounds and their derivatives

率与制霉菌素相当;对 *Bacillus subtilis* NRS-744、*Micrococcus luteus* SW 712、*Bacillus megaterium* SW 354、*Staphylococcus aureus* B-767、*Streptomyces* sp. SW 123、*Escherichia coli* B-3704、*Pseudomonas* sp. SW 653 的抑制率优于氨苄西林。Khan^[27]合成了 C-3 位酰胺基取代的甾体化合物 3-酮脲-胆甾-5-烯(图 2.2),发现其对革兰氏阴性菌 *Salmonella typhimurium* (*S.typhimurium*) 和 *Escherichia coli* (*E.coli*)、革兰氏阳性菌 *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*)和 *Streptococcus pyogenes* (*S.pyogenes*)有很好的抑制作用, *S.typhimurium* 和 *E.coli* 尤佳,半数抑制浓度(IC₅₀)分别为 1.94、1.88 μg/mL,与阿莫西林相当(1.85、1.90 μg/mL)。

2.2.2 硫代酰胺基(=N-NH-CS-)取代化合物及其衍生物

近年来,研究人员发现硫代酰胺化合物不仅具有消炎、抗菌、抗肿瘤等生理活性。如 Khan 等^[27]合成了化合物 3-硫代缩氨基脲-胆甾-5-烯(图 2.3)能有效抑制 2 种革兰氏阴性菌(*S. typhimurium*、*E. coli*)和 2 种革兰氏阳性菌(*S. aureus*、*S. pyogenes*), 其对这 4 种菌株的 IC₅₀ 分别为 0.54、0.52、0.28 和 0.24 μg/mL,效果优于阿莫西林(1.85、1.90、1.82 和 1.80 μg/mL)。

Mazoir 等^[31]以胆甾醇为原料合成一系列化合物并研究发现它们对昆虫和哺乳动物的体内细胞(CHO^d)的细胞毒性要弱于细胞(Sf9^d),化合物 4,14 二甲基-5-胆甾-7,9-二烯-3-硫代缩氨基脲(图 2.4)和 4,14 二甲基-5-胆甾-8-烯-3,11-二酮-7-缩氨基脲(图 2.5)对细胞 Sf9^d 毒性较好,后者对细胞 CHO^d 细胞毒性更好,且优于阳性药鱼藤酮。Khan 等^[29]则以胆甾醇为原料合成的多个硫代酰胺基化合物(图 2.6~11),并进行了体外 *S. aureus*、*S. pyogenes*、*S. typhimurium* 和 *E. Coli* 抗菌实验,研究发现这些化合物对各菌株的抑制作用都有一定效果,其中同时含有氯元素和邻二苯甲基的胆甾化合物效果(图 2.9)最佳。

甘春芳等^[30-33]则以胆甾醇为原料,合成了 3,5-二羟基-6-甲酰基-B-降胆甾烷,并进一步脱乙酰基、水解、官能团转化等合成得到 2 个 5-二羟基-B-降胆甾烷-6-硫代缩氨基脲类化合物(图 2.12、2.13)。在肿瘤细胞生长增殖活性试验中,此类化合物对人卵巢癌(HeLa)、肝癌(Bel-7404)和胃癌(SGC-7901)细胞株都显示出一定的细胞毒性,可以抑制肿瘤细胞的生长。其中,前者(IC₅₀值分别为 19、8.6、8.4 μmol/L)抑制活性最佳。随后该课题组^[34]又进一步合成了化合物 B-降胆甾烷-6-甲基氨基硫脲类化合物(图 2.14~21),发现化合物 3,5-二羟基-B-降胆甾烷-6-甲基氨基硫脲(图 2.15)对细胞 Bel-7404 的生长增殖活性具有很好的抑制作用(IC₅₀ 值分别为 4.0、7.2 μmol/L),优于阳性药顺铂(23 μmol/L)。

2.2.3 其他脲基取代化合物及其衍生物

Salman 等^[35]合成了 6-胍基-噻唑并[5,4-B]喹啉胆甾烷类化合物(图 2.22~24),抗菌活性测试发现:化合物 3-氯-胆甾烷-6-胍基-噻唑并[5,4-B]喹啉(图 2.23)活性最好,优于阿莫西林;化合物 3-乙酸胆甾酯-6-胍基-噻唑并[5,4-B]

喹啉(图 2.22)的活性则与阿莫西林相当。2008 年该小组^[36]又以胆甾醇为原料合成的 2 个 5-烯-胆甾-6-胍基-噻唑并[5,4-B]喹啉类化合物(图 2.25、2.26)对 *E. coli* 的抑制作用优于氯霉素。

Khan 等^[24]合成了化合物 3-胍基-噻唑并[5,4-B]喹啉胆甾-5-烯(图 2.27)及其类似物,发现它们对革兰氏阴性菌 *Salmonella typhimurium* (*S.typhimurium*) 和 *Escherichia coli* (*E.coli*)、革兰氏阳性菌 *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*)和 *Streptococcus pyogenes* (*S.pyogenes*)有很好的抑制作用,该化合物(图 2.27)尤佳,远优于阿莫西林(1.85、1.90、1.82、1.80 μg/mL),IC₅₀ 分别为 0.48、0.54、0.48 和 0.26 μg/mL。

Yang 等^[37]合成了一系列胆甾-4-烯-3,6-二酮脲等胆甾醇基衍生物,研究发现这些化合物对东方粘虫的预第三龄幼虫都具有杀虫活性,特别是化合物胆甾-3-(2,3,5,6-四氟苯基)胍-4-烯-6-酮脲(图 2.28)和胆甾-3-(2,4-二硝基苯基)胍-4-烯-6-酮脲(图 2.29)粘虫死亡率均高于 50%,分别为 55.2%和 51.7%。

2.3 胆甾醇羧酸酯类化合物

Margarida 等^[38]则合成了甾体的 A、D 环内酯化化合物(图 3.1、3.2),发现它们也具有较强的抑制芳香酶活性。在甾环 D 上引入杂原子 O 形成内酯环更加增强了的抑制芳香酶活性。

Madasamy 等^[39]合成一系列胆甾醇基的席夫碱衍生物,即 N-(4-((E)-(4'-氟基联苯-4-基亚氨基)甲基)苯氧基)链烷酸胆甾醇酯(图 3.3~12),并进行了体外抗氧化活性研究。研究发现这些化合物的 DPPH 自由基(IC₅₀ ≤ 16.76 μmol/L)、超氧化物阴离子自由基(IC₅₀ ≤ 36.07 μmol/L)、一氧化氮自由基(IC₅₀ ≤ 32.33 μmol/L)和过氧化氢(IC₅₀ ≤ 30.17 μmol/L)的半抑制浓度均小于维生素 C 的半抑制浓度(IC₅₀ 依次为 32.50、52.00、55.00、43.00 μmol/L),具有很好的抗氧化活性。

王江伟^[40]合成了一系列胆甾醇羧酸酯化合物(图 3.13~20),并进行了枯草芽孢杆菌、产气肠杆菌、白色念珠菌、埃希氏大肠杆菌、金黄色葡萄球菌的抑菌活性研究,发现化合物 4,5-环氧基-苯甲酸胆甾醇酯(图 3.19)对白色念珠菌有抑菌活性,最低抑菌浓度为 128 μg/mL。

Bildziukevich 等^[41]研究发现胆甾醇酯衍生物具有一定细胞毒性,且一些简单的苯甲酰胺类^[42]和磺胺类药物^[43-45]具有强效抗菌效果。随后 Rajendran 等^[46]合成了 20 个含有酰胺基团的羧酸酯,依据制片扩散法进行了抗菌活性研究。研究发现化合物 2-(吡嗪-2-甲酰氨基)乙酸胆甾醇酯、2-(噻吩-2-甲酰氨基)乙酸胆甾醇酯、2-(2-(1H-吡啶-3-基)乙酰基)乙酸胆甾醇酯、2-(烟酰胺)乙酸胆甾醇酯、2-(2,2,2-三氟乙酰基)乙酸胆甾醇酯、2-(4-甲基苯基磺酰氨基)乙酸胆甾醇酯、2-(2,2,2-三氟乙酰氨基)乙基碳酸胆甾醇酯、2-(烟酰胺)乙基碳酸胆甾醇酯均对大肠杆菌、普通变形杆菌、白色念珠菌产生抑制作用较强,其他羧酸酯抑制作用则很小。

3 其他胆甾醇衍生物

胆甾醇硫酸酯钠为天然存在的抗肿瘤活性物质。Libuše 等^[47]曾从乙酰胆甾醇出发, 经过 5 步反应得到化合物胆甾烷-3-硫酸钠-6-酮(图 4.1)。黄燕敏等^[48]从胆甾醇出发, 经过 4 步反应得到胆甾烷-3-硫酸钠-6-酮, 并通过 NaBH_4 进一步还原 6 位酮为羟基的化合物胆甾烷硫酸钠(图 4.2), 研究发现该化合物在抗卵巢癌(Hey-1B)细胞株活性实验中显示出较好的细胞毒性, IC_{50} 值为 48 nmol/mL。黄上峰等^[49]则以胆甾醇为原料合成了化合物胆甾醇硫酸酯钠(图 4.4), 并进行抗肿瘤试验, 结果表明, 该化合物对肝癌细胞株的生长有一定的抑制作用。Cui 等^[50]通过氯铬酸吡啶(PCC)氧化胆甾醇与得到胆甾-4-烯-3,6-二酮, 并将其进一步转化为二硫酸盐化合物(图 4.3)。后者对 Sk-Hep-1、H-292、PC-3 及 Hey-1B 细胞株表现为温和的细胞毒性, IC_{50} 分别为 21、63、35、33 nmol/mL。

Wentworth 等^[51]研究发现, 人体中胆甾醇会被臭氧氧化形成化合物 3,5-二羟基-6-甲酰基-B-降胆甾烷(图 4.5)。随后 Wei 等^[52]也合成该化合物, 发现其在抗结核分支杆菌方面有明显的活性。2012 年, 甘春芳等^[30]则以胆甾醇为原料合成了该化合物, 发现此化合物对人卵巢癌(HeLa)、肝癌(Bel-7404)和胃癌(SGC-7901)细胞株都显示出一定的细胞毒性, 可以抑制肿瘤细胞生长, IC_{50} 依次为 57.0、40.0、36.0 $\mu\text{mol/L}$ 。随后该课题组^[34]又进一步合成了化合物 3,5-二羟基-6-羧基-B-降胆甾烷(图 4.6), 发现其对细胞 Bel-7404 的生长增殖活性具有很好的抑制作用, IC_{50} 值为 8.7 $\mu\text{mol/L}$, 优于阳性药顺铂(23 $\mu\text{mol/L}$)。

Brunel 等^[53]通过氯铬酸吡啶(PCC)氧化胆甾醇与得到胆甾酮和胆甾二醇等化合物(图 4.7~16), 并进行了 *S.cerevisiae* (ATCC 28383)、*S.aureus* (53-154)、*C.albicans* (1180-79)、*C.albicans* (1663-86) 4 种菌株的抑菌试验。结果表明大部分化合物有一定抑菌作用, 其中化合物 7-酮-

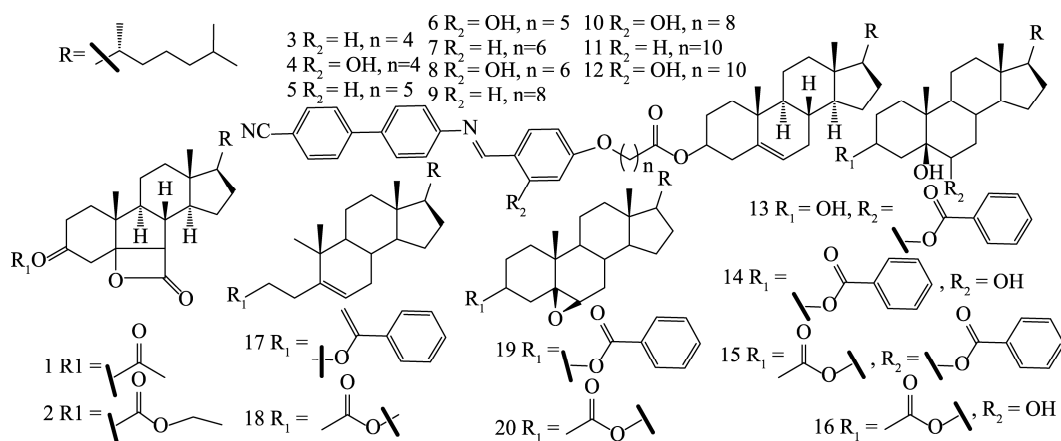


图 3 胆甾醇硫酸酯类化合物

Fig.3 Cholesteric carboxylic acid ester compounds

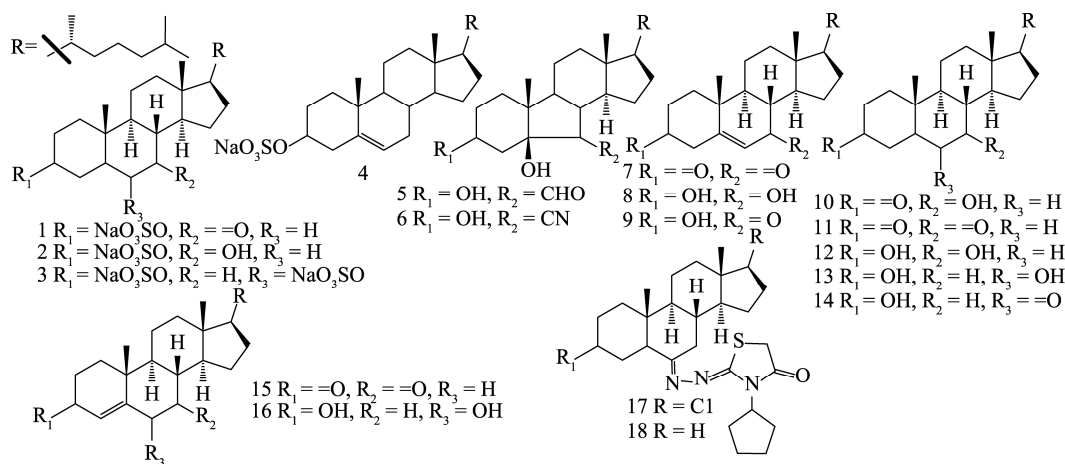


图 4 胆甾醇其他衍生物

Fig. 4 Other cholesterol derivatives

胆甾醇(图 4.9)对 *S. cerevisiae* (ATCC 28383)、*C. albicans* (1180-79)、*C. albicans* (1663-86) 抑菌效果很好, IC_{50} 值均为 $1.5 \mu\text{g/mL}$, 而化合物 3-酮-7-羟基-胆甾烷(图 4.10)和 3-羟基-胆甾烷-7-酮(图 4.14)对 *S. cerevisiae* (ATCC 28383) 抑菌效果则更好, IC_{50} 值分别为 0.4 和 $0.8 \mu\text{g/mL}$ 。

2009 年, Salman 等^[54,55]合成了一系列胆甾醇衍生物, 研究发现抗菌活性实验中含有噻唑烷酮结构的化合物比硫代酰胺有更好的抗菌活性, 特别是化合物 3-氯-6-(胍基-3-环戊噻唑烷-2-酮)胆甾烷(图 4.17)和 6-(胍基-3-环戊噻唑烷-2-酮)胆甾烷(图 4.18)对 *S. aureus*、*S. pyogenes*、*S. typhimurium* 及 *E. coli* 的抑制作用优于阿莫西林。

4 结语与展望

从以上文献报道可知, 胆甾醇胍基取代化合物抗肿瘤效果较好, 并发现 3 位羟基被乙酰化后甾体抗肿瘤活性减弱, 如化合物胆甾-3-羟基-5-烯-7-胍(图 1.25)。在胆甾体 A 环 4,5 位引进环氧基团, 抗肿瘤效果则增强, 如化合物胆甾-4,5-环氧基-3-羟基-6-胍(图 1.10)。胆甾醇胍基取代化合物大多具有抑菌、消炎活性, 其中硫代酰胺类化合物抑菌活性更佳。胆甾醇羧酸酯类化合物也具有较多生物活性: 含 A、D 环内酯的胆甾醇羧酸酯化合物具有较强的抑制芳香酶活性; 含胍基苯基的胆甾醇羧酸酯, 具有很好的抗氧化活性; 在化合物 A 环 4,5 位引进环氧基团的苯甲酸胆甾醇酯(图 3.19)和含有酰胺基团的胆甾醇羧酸酯则具有抑菌活性。其他的胆甾醇衍生物, 也注重抗肿瘤、抗病毒、抗菌等的研究, 而其他方面研究报道较少。以这些具有较强生理活性的化合物作为先导化合物进一步研究胆甾醇的结构修饰, 有望筛选出具有特殊生物活性的化合物。因此, 胆甾醇的结构修饰方向前景广阔, 结合最新现代技术合成具有高生物活性或特殊生物活性的甾体化合物, 将有利于新药的研制与开发。

参考文献

- [1] 徐小静. 几种甾体类天然产物的结构修饰及其生物活性研究[D]. 西安: 西北农林科技大学, 2011.
Xu XJ. Studies on structural modification and bioactivities of several natural steroids [D]. Xi'an: Northwest Agriculture & Forestry University, 2011.
- [2] 赵晓鸥. 7-酮基胆甾醇和 7 β -羟基胆甾醇的合成研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2010.
Zhao XO. Studies on synthesis of 7-ketocholesterol and 7 β -hydroxycholesterol [D]. Jilin: Jilin University, 2010.
- [3] Ha W, Wu H, Wang XL, *et al.* Self-aggregates of cholesterol-modified carboxymethyl konjac glu-comannan conjugate: preparation, characterization, and preliminary assessment as a carrier of etoposide [J]. Carbohydr Polym, 2011, 86: 513–519.
- [4] Reddy MVR, Mallireddigari MR, Pallela VR, *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of (E)-N-Aryl-2-arylethenesulfonamide analogues as potent and orally bioavailable microtubule-targeted anticancer agents [J]. J Med Chem, 2013, 56: 5562–5586.
- [5] Keche AP, Hatnapur, GD, Tale RH, *et al.* A novel pyrimidine derivatives with aryl urea, thiourea and sulfonamide moieties: synthesis, anti-inflammation and antimicrobial evaluation [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2012, 22: 3445–3448.
- [6] Zhao YF, Liu ZJ, Zhai X, *et al.* Synthesis and in vitro antitumor activity of novel diaryl urea derivatives [J]. Chin Chem Lett, 2013, 24: 386–388.
- [7] Faidallah HM, Khan KA, Asiri AM, *et al.* Synthesis and biological evaluation of new 3,5-di(trifluoromethyl)-1,2,4-triazole-sulfonylurea and thiourea derivatives as antidiabetic and antimicrobial agents [J]. J Fluorine Chem, 2011, 132: 870–877.
- [8] Vega-Perez JM, Perinan I, Argandona M, *et al.* Isoprenyl-thiourea and urea derivatives as new farnesyl diphosphate analogues: synthesis and in vitro antimicrobial and cytotoxic activities [J]. Eur J Med Chem, 2012, 58: 591–612.
- [9] Abbas SY, El-Sharief MA, Basyouni WM, *et al.* Thiourea derivatives incorporating a puric acid moiety: synthesis and evaluation of antibacterial and antifungal activities [J]. Eur J Med Chem, 2013, 64: 111–120.
- [10] Kakati D, Sarma RK, Saikia R, *et al.* Rapid microwave assisted synthesis and antimicrobial bioevaluation of novel steroidal chalcones [J]. Steroids, 2013, 78: 321–326.
- [11] Lon IH, Khan KZ, Fozdar BI, *et al.* Synthesis antimicrobial and antioxidant studies of new oximes of steroidal chalcones [J]. Steroids, 2013, 78: 945–950.
- [12] Gogoi S, Shekharrao K, Duarah A, *et al.* A microwave promoted solvent-free approach to steroidal quinolines and their in vitro evaluation for antimicrobial activities [J]. Steroids, 2012, 77: 1438–1445.
- [13] Mohamed NR, Abdelhalim MM, Khadrawy YA, *et al.* One-pot three-component synthesis of novel heterocyclic steroids as a central antioxidant and anti-inflammatory agents [J]. Steroids, 2012, 77: 1469–1476.
- [14] Mayer CD, Bracher F. Cytotoxic ring A-modified steroid analogues derived from Grundmann's ketone [J]. Eur J Med Chem, 2011, 46: 3227–3236.
- [15] Fernandez-Herrera MA, Lopez-Munoz H, Hernandez-Vazquez JM, *et al.* Synthesis and selective anticancer activity of steroidal glycoconjugates [J]. Eur J Med Chem, 2012, 54: 721–727.
- [16] 韩莉娟, 崔建国, 黄初升. 海洋生物中具有生物活性的多羟基甾醇及甾体皂苷[J]. 有机化学, 2003, 23(3), 305.
Han LD, Cui JG, Huang CS. Bioactive polyhydroxy sterols and their sapogenins from marine organisms [J]. Chin J Organic Chem, 2003, 23(3): 305.
- [17] Blunt JW, Copp BR, Hu WP. Natural products as a screening resource [J]. Nat Prod Rep, 2007, 24: 31.
- [18] 肖定军, 彭学东, 邓松之. 中国南海海绵 *Cinachyrella australiensis* 中 (3E)-胆甾-4-烯-3,6-二酮-3-胍的结构鉴定[J]. 有机化学, 2005, 25(12): 1606–1609.
Xiao DJ, Peng XD, Deng SZ. Structure elucidation of (3E)-Cholest-4-en-3,6-dione-3-oxime in marine sponge *Cinachyrella australiensis* from the south China sea [J]. Chin J Organic Chem, 2005,

- 25(12): 1606–1609.
- [19] 崔建国, 范磊, 黄立梁, 等. (3E)-胆甾-4-烯-3, 6-二酮-3-肟及其类似物的合成[J]. 合成化学, 2007, 15(6): 689–692.
- Cui JG, Fan L, Huang LL, *et al.* Synthesis of (3E)-Cholest-4-en-3,6-dione-3-oxime and its analogs [J]. Chin J Synthetic Chem, 2007, 15(6): 689–692.
- [20] Cui JG, Fan L, Huang LL, *et al.* Synthesis and evaluation of some steroidal oximes as cytotoxic agents: Structure/activity studies (I) [J]. Steroids, 2009, 74(1): 62–72.
- [21] Jaime R, Lucia N, Solange P, *et al.* Isolation and synthesis of the first natural 6-hydroximinio 4-en-3-one-steroids from the sponges *Cinachyrella spp* [J]. Tetrahedron Letters, 1997, 38(10): 1833–1836.
- [22] Cui JG, Fan L, Huang YM, *et al.* Synthesis and evaluation of some steroidal oximes as cytotoxic agents: Structure/activity studies (II) [J]. Steroids, 2009, 74(12): 989–995.
- [23] Javier P, Miriam R, Vanessa P, *et al.* Synthesis and evaluation of new 6-hydroximinosteroid analogs as cytotoxic agents [J]. Bioorg Med Chem, 2007, 15(14): 4722–4740.
- [24] Miriam R, Carlos J, Jaime R. 6E-Hydroximinosteroid homodimerization by cross-metathesis processes [J]. Steroids, 2007, 72(5): 729–735.
- [25] Bazin M, Loiseau PM, Bories C, *et al.* Synthesis of oxysterols and nitrogenous sterols with antileishmanial and trypanocidal activities [J]. Eur J Med Chem, 2006, 41(8): 1109–1716.
- [26] Mohamed NR, Elmegeed GA, Abd-ElMalek HA, *et al.* Synthesis of biologically active steroid derivatives by the utility of Lawesson's reagent [J]. Steroids, 2005, 70(3): 131–136.
- [27] Khan SA. Synthesis, characterization and in vitro antibacterial activity of new steroidal 5-en-3-oxazolo and thiazoloquinoxaline [J]. Eur J Med Chem, 2008, 43(9): 2040–2044.
- [28] Mazoir N, Benharref A, Bailén M, *et al.* Bioactive triterpene derivatives from latex of two Euphorbia species [J]. Phytochemistry, 2008, 69(6): 1328–1338.
- [29] Khan SA, Yusuf M. Synthesis, spectral studies and in vitro antibacterial activity of steroidal thiosemicarbazone and their palladium (Pd (II)) complexes [J]. Eur J Med Chem, 2009, 44(5): 2270–2274.
- [30] Gan CF, Fan LH, Cui JG, *et al.* Synthesis and in vitro antiproliferative evaluation of some ring B abeo-sterols [J]. Steroids, 2012, 77(11): 1061–1068.
- [31] Gan CF, Fan LH, Huang YM. Synthesis of novel ring B abeo-sterol derivatives and their antiproliferative activities [J]. Med Chem, 2013, 9(6): 846–854.
- [32] 甘春芳, 李伟玉, 林敬福, 等. B-降雄甾化合物的合成及抗肿瘤活性研究[J]. 化学试剂, 2013, 35(3): 218–222.
- Gan CF, Li WY, Lin QF, *et al.* Studies B-norpregnane compounds synthesis and antitumor activity [J]. Chem Reagent, 2013, 35(3): 218–222.
- [33] 甘春芳, 刘志平, 韦万兴, 等. B-降-孕甾化合物的合成及抗肿瘤增殖活性研究[J]. 化学研究与应用, 2013, 25(5): 647.
- Gan CF, Liu ZP, Wei WX, *et al.* Synthesis and in vitro biological evaluation of some B-norpregnane [J]. Chem Res Appl, 2013, 25(5): 647.
- [34] Gan CF, Lin QF, Cui JG, *et al.* Synthesis and in vitro antiproliferative evaluation of some novel B-norcholesterols [J]. Steroids, 2014, 79, 37–43.
- [35] Salman AK, Kishwar S, Zaheer K. Synthesis, characterization and in vitro antibacterial activity of new steroidal thiazolo quinoxalines [J]. Eur J Med Chem, 2007, 42(1): 103–108.
- [36] Salman AK, Kishwar S, Zaheer K. Synthesis, structure elucidation and antibacterial evaluation of new steroidal -5-en-7-thiazoloquinoxaline derivatives [J]. Eur J Med Chem, 2008, 43(10): 2257–2261.
- [37] Yang C, Shao Y, Zhi X, *et al.* Semisynthesis and quantitative structure-activity relationship (QSAR) study of some cholesterol-based hydrazone derivatives as insecticidal agents [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2013, 23: 4806–4812.
- [38] Margarida MDSC, Elisiário JT, Georgina C, *et al.* Structure-activity relationships of new A,D-ring modified steroids as aromatase inhibitors: design, synthesis, and biological activity evaluation [J]. J Med Chem, 2005, 48(20): 6379–6385.
- [39] Synthesis. Characterization and antioxidant activities of Schiff bases are of cholesterol [J]. [2014-3-6]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jscs>.
- [40] 王江伟. 胆甾醇和 DHEA 的化学修饰及抗菌活性初步研究[D]. 湘潭: 湖南科技大学, 2012.
- Wang JW. Synthesis and anti-microbial activity of chemical modified cholesterol and DHEA [D]. Xiangtan: Hunan University of Science & Technology, 2012.
- [41] Bildziukevich U, Rárová, L, Saman D, *et al.* Amides derived from heteroaromatic amines and selected steryl hemiesters [J]. Steroids, 2013, 78: 1347–1352.
- [42] Moreno E, Ancizu S, Perez-Silanes S, *et al.* Synthesis and antimycobacterial activity of new quinoxaline-2-carboxamide 1,4-di-N-oxide derivatives [J]. Eur J Med Chem, 2010, 45: 4418–4426.
- [43] Aslan HG, Ozcan S, Karacan N. The antibacterial activity of some sulfonamides and sulfonyl hydrazones, and 2D-QSAR study of a series of sulfonyl hydrazones [J]. Spectrochim. Acta Part A: Mol Biomol Spectrosc, 2012, 98: 329–336.
- [44] Kamal A, Swapna P, Shetti RV, *et al.* Synthesis, biological evaluation of new oxazolidino-sulfonamides as potential antimicrobial agents [J]. Eur J Med Chem, 2013, 62: 661–669.
- [45] Basanagouda M, Shivashankar K, Kulkarni MV, *et al.* Synthesis and antimicrobial studies on novel sulfonamides containing 4-azidomethyl coumarin [J]. Eur J Med Chem, 2010, 45: 1151–1157.
- [46] Sribalan R, Padmini V, Lavanya A. *et al.*, Evaluation of antimicrobial activity of glycinate and carbonate derivatives of cholesterol: Synthesis and characterization [J]. [2015.5.03]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jscs>.
- [47] Libuše MA, Vladimír P, Pavel D. Synthesis of the sulfates derived from 5 α -cholestane-3 β , 6 α -diol [J]. Steroids, 1992, 57(5): 233–235.
- [48] 黄燕敏, 李莹, 崔建国, 等. 6-羟基-3-硫酸酯钠甾体化合物的合成及生理活性研究[J]. 有机化学, 2010, 30(11): 1689–1694.
- Huang YM, Li Y, Cui JG, *et al.* Synthesis and bioactivity of sodium 3,6-Dihydroxy-5 α -steroid-3-sulfates [J]. Chin J Organic Chem, 2010, 30(11): 1689–1694.
- [49] 黄上峰, 王辉, 黄燕敏, 等. 胆甾醇硫酸酯钠及其类似物的合成研究[J]. 广西科学, 2008, 15(4): 414–418.
- Huang SF, Wang H, Huang YM, *et al.* The syntheses of sodium 3-B-hydroxy-cholestane 3-sulfate and its analogues [J]. Guangxi Sci, 2008,

15(4): 414–418.

- [50] Cui JG, Wang H, Huang Y, *et al.* Synthesis and cytotoxic analysis of some disodium 3b,6b-dihydroxysterol disulfates [J]. *Steroids*, 2009, 74: 1057–1060.
- [51] Wentworth PJ, Nieva J, Takeuchi C, *et al.* Evidence for ozone formation inhuman atherosclerotic arteries [J]. *Science*, 2003, 302(7): 1053–1056.
- [52] Wei X, Rodríguez AD, Wang Y, *et al.* Synthesis and in vitro biological evaluation of ring B abeo-sterols as novel inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(20), 5448–5450.
- [53] Brunel JM, Loncle C, Vidal N, *et al.* Synthesis and antifungal activity of oxygenated cholesterol derivatives [J]. *Steroids*, 2005, 70: 907–912.
- [54] Salman AK, Mohammed Y. Synthesis and biological evaluation of some thiazolidinone derivatives of steroid as antibacterial agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(6): 2597–2600.
- [55] Salman AK, Praveen K, Rajkumar J, *et al.* Synthesis and in vitro antibacterial activity of new steroidal thiosemicarbazone derivatives [J]. *Eur J Med Chem*, 2008, 43(9): 2029–2034.

(责任编辑: 杨翠娜)

作者简介



张岳, 硕士研究生, 主要研究方向为天然产物化学。

E-mail: zy869006846@163.com



赵岩, 博士, 副教授, 主要研究方向为天然药物有效成分及生物活性。

E-mail: zhyjlu79@163.com



张连学, 博士, 教授, 主要研究方向为药用植物栽培与加工。

E-mail: zlx863@163.com