论著

文章编号:1000-5404(2009)10-0902-04

抗结核化合物24-酮帕格甾醇的设计合成

马 婷,徐长荣,周向东 (第三军医大学医学检验系暨药学院药物化学教研室,重庆 400038)

摘 要:目的 设计合成新型抗结核化合物24-酮帕格甾醇。**方法** 以猪去氧胆酸为原料,3β-叔丁基二甲基硅基-5β-羟基-6β-二甲氧基甲基-24-酮-B-失碳胆甾烷为关键中间体,经甲酯化、格氏异丙基化、去保护等8步化学反应合成目标化合物,其中异丙基化为关键步骤。**结果** 以42%的总收率合成了目标化合物,其结构为MS、^{1}HNMR、^{13}CNMR和IR所证实。**结论** 所设计的路线经济合理,收率高,高效合成了目标化合物。

关键词: 猪去氧胆酸;24-酮帕格甾醇;异丙基化;抗结核药物

中图法分类号: R914.5;R978.3 **文献标识码:** A

Design and synthesis of an antitubercular compound, 24-ketoarguesterol

MA Ting, XU Chang-rong, ZHOU Xiang-dong (Department of Medicinal Chemistry, College of Pharmacy, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To design and synthesize an antitubercular compound, 24-ketoarguesterol. Methods The target compound was synthesized *via* 8 steps, including methyl esterification, grignard isopropylation, deportation, *etc.*, using hyodeoxycholic acid as the starting material. 3β-tert-butyldimethylsilyoxyl-5β-hydroxyl-6β-di-me-thoxylmethyl-24-keto-B-norcholanate was the key intermediate and grignard isopropylation as the key step. Results The target compound was synthesized in a total yield of 42% and identified by mass spectrometry (MS), proton magnetic resonance spectroscopy (^{1}HNMR), carbon magnetic resonance spectroscopy, (^{13}CNMR) and infrared spectroscopy (IR). Conclusion The synthetic route is characterized by atomic economy and high efficiency and laid the foundation for development of novel antituberculous drugs.

Key words: hyodeoxycholic acid; 24-ketoarguesterol; isopropylation; antitubercular agent

结核病疫情不能有效控制的原因很多,但最重要的原因是临床上使用的抗结核病药物异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、链霉素和对氨基水杨酸钠等对结核分枝杆菌产生耐药性[1]。所以研发全新结构、能克服耐药性的抗结核新药已成为目前的研究重点[1]。Wei等[2]以抗结核杆菌活性为导向,从加勒比海波多黎各岛拉帕尔古拉海湾的海绵体(*Svenzea zeai*)中分离纯化得到具有5(6→7) abeo-AB环和△$^{24(28)}$-侧链结构的全新甾体化合物帕格甾醇A (Parguesterol A)和帕格甾醇B (Parguesterol B)。2008年,Wei等[3]又从天然的海洋甾醇经臭氧化、环合、脱水3步合成了不同侧链、有抑制结核杆菌作用5个帕格甾醇A的类似物。

为进一步研究帕格甾醇及其类似物的抗结核杆菌作用,本研究设计合成具有全新结构的抗结核化合物24-酮帕格甾醇,即以猪去氧胆酸为原料,以格氏异丙基化为关键步骤,利用其完整的侧链,原子经济的高效合成24-酮帕格甾醇,为新型抗结核药物的开发打下基础。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器

原料猪去氧胆酸由成都双流应天生化厂生产(纯度:95%),强酸性苯乙烯系阳离子交换树脂(732号酸性树脂)由广州化学试剂二厂生产。

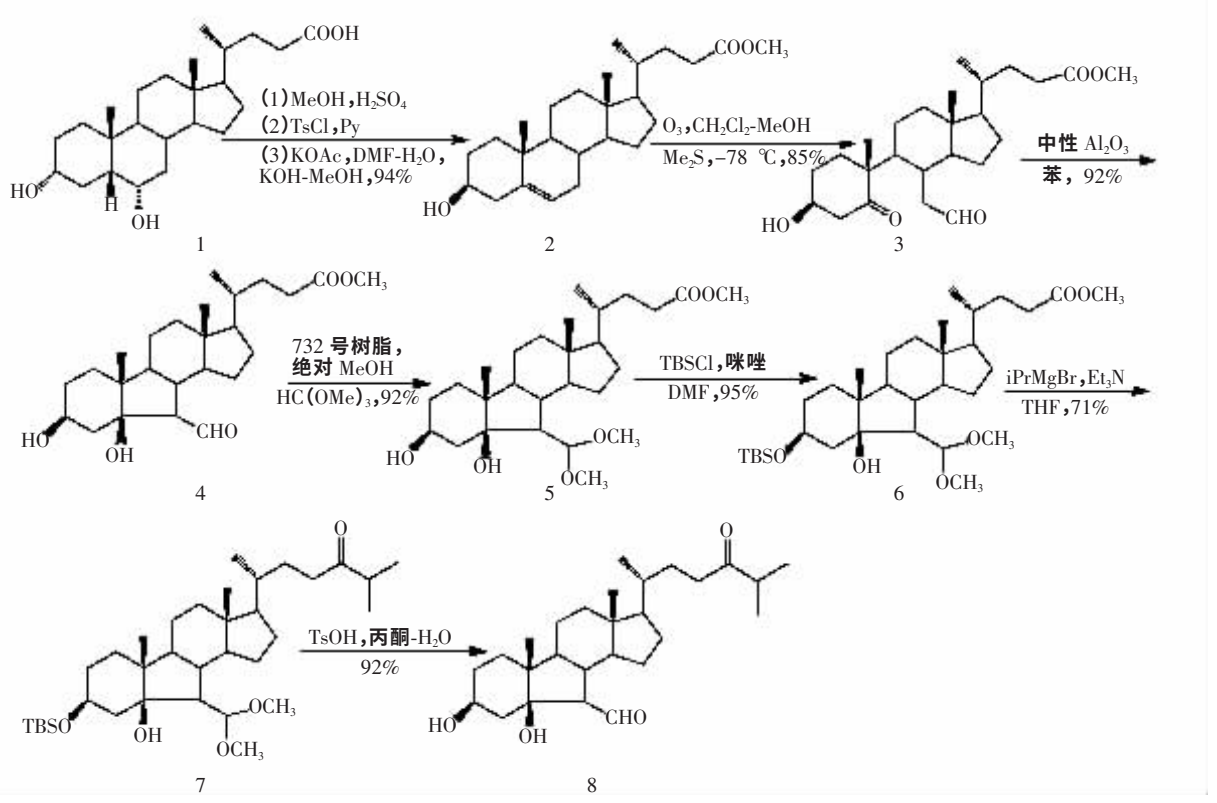
所有反应均以薄层层析跟踪,使用烟台市芝罘黄务硅胶开发试验厂所生产的高效薄层层析硅胶板(型号GF-254),磷钼酸显色。快速柱层析用同厂生产的薄层层析硅胶(10~40 μm),层析用石油醚(Pet)均为AR(60~90 ℃)。四氢呋喃在氮气保护下以钠和二苯甲酮回流至蓝色蒸出待用;苯在氮气保护下以钠回流数小时后蒸出待用;二氯甲烷、三乙胺以氢化钙回流数小时后蒸出待用。

基金项目: 重庆市自然科学基金(2007BB5053)
Supported by the Natural Science Foundation of Chongqing (2007BB5053)

作者简介: 马 婷,女,辽宁省朝阳市人,硕士研究生,主要从事海洋甾醇类化合物合成方面的研究。E-mail: shk200297@sohu.com

通信作者: 周向东, E-mail: zhouxd88@126.com

收稿日期: 2009-01-18;**修回日期:** 2009-03-05



1:猪去氧胆酸;2:△^{5}-3β-羟基胆烷酸甲酯;3:3β-羟基-5-酮-5,6-断-6-醛胆烷酸甲酯;4:6β-甲醛基-3β,5β -二羟基-B-失碳胆烷酸甲酯;5:3β,5β-二羟基-6β-二甲氧基甲基-B-失碳胆烷酸甲酯; 6:3β-叔丁基二甲基硅基-5β-羟基-6β-二甲氧基甲基-B-失碳胆烷酸甲酯;7:3β-叔丁基二甲基硅基-5β-羟基-6β-二甲氧基甲基-24-酮-B-失碳胆甾烷;8:3β,5β-二羟基-6β-甲酰基-24-酮-B-失碳胆甾烷

图 1　3β,5β-二羟基-6β-甲酰基-24-酮-B-失碳胆甾烷(24-酮帕格甾醇)的合成路线　(总收率为 42%)

化合物熔点用上海精密科学仪器有限公司生产的 WRR 熔点仪测定,所有熔点均为未校正。^{1}HNMR 和^{13}CNMR 由美国 Varian 公司生产的 Mercury Plus-400 核磁共振谱仪测定,TMS 作内标,未经特别说明,均用 $CDCl_3$ 作溶剂,δ 值单位为 ppm。质谱由岛津 QP5050A 型质谱仪和 HP5989A 型质谱仪测定,红外光谱由付立叶红外分光光度计 FTIR-8700 测定(KBr 压片)。比旋光度由 Perkin-Elmer Moder 341 Polarimeter 旋光仪测定。

1.2　合成路线

合成路线见图 1。

1.2.1　△^{5}-3β-羟基胆烷酸甲酯 2 的合成　　按文献[4],以猪去氧胆酸 1 为原料,经甲酯化、对甲苯磺酰氯酯化、亲核取代-反式消除 3 步合成化合物 2。

1.2.2　3β-羟基-5-酮-5,6-断-6-醛胆烷酸甲酯 3 的合成　250 ml三口瓶中加入 3.635 g (9.368 mmol) △^{5}-3β-羟基胆烷酸甲酯 2,氮气保护下,加入 150 ml 二氯甲烷和无水甲醇混合液(CH_2Cl_2∶MeOH = 4∶1),于 -78 ℃下,通入臭氧约 30 min,体系出现淡蓝色,停止通入臭氧,用氮气洗涤 40 min,滴加 8 ml 二甲硫醚与 10 ml 二氯甲烷的混合液后,自然升至室温,搅拌过夜。浓缩得粗品 5.325 g。快速柱层析 (Pet∶EtOAc = 1.75∶1) 得无色油状物 3.355 g。

1.2.3　6β-甲醛基-3β,5β-二羟基-B-失碳胆烷酸甲酯 4 的合成　在 100 ml 茄型瓶中,加入 191 mg (0.453 mmol) 3β-羟基-5-酮-5,6-断-6-醛胆烷酸甲酯 3,用 8 ml 干苯溶解,加入 1.923 g 的中性氧化铝,室温搅拌过夜,过滤,乙酸乙酯洗涤,浓缩得粗品 203 mg。快速柱层析 (Pet∶EtOAc = 2.5∶1) 得无色晶体 177 mg。

1.2.4　3β,5β-二羟基-6β-二甲氧基甲基-B-失碳胆烷酸甲酯 5 的合成　　在 100 ml 茄型瓶中,加入搅拌子和用 40 ml 绝对甲醇溶解的 1.023 g (2.424 mmol) 的 6β-甲醛基-3β,5β-二羟基-B-失碳胆烷酸甲酯 4, 1.578 g 732 号酸性树脂和 3.2 ml (24.240 mmol) 原甲酸三甲酯,室温搅拌 6 h。抽滤,乙酸乙酯洗涤,减压除去溶剂得油状物 1.538 g。快速柱层析(Pet∶EtOAc = 3∶1) 得无色油状物 1.047 g。

1.2.5　3β-叔丁基二甲基硅基-5β-羟基-6β-二甲氧基甲基-B-失碳胆烷酸甲酯 6 的合成　　在 25 ml 茄型瓶中,加入 760 mg (1.631 mmol) 3β,5β-二羟基-6β-二甲氧基甲基-B-失碳胆烷酸甲酯 5,用 3 ml N,N-二甲基甲酰胺溶解,加入 955 mg(14.044 mmol)咪唑,待溶解后,滴加 3 ml 含 733 mg (4.863 mmol) 叔丁基二甲基氯硅烷的 N,N-二甲基甲酰胺溶液,室温搅拌过夜。30 ml 乙酸乙酯溶解,分别用 3×30 ml 水,3×30 ml 饱和碳酸氢钠溶液,3×30 ml 饱和氯化钠溶液洗至中性,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂得粗品 1.353 g。快速柱层析 (Pet∶EtOAc = 25∶1) 得无色针状晶体 901 mg。

1.2.6　3β-叔丁基二甲基硅基-5β-羟基-6β-二甲氧基甲基-24-酮-B-失碳胆甾烷 7 的合成　　在 50 ml 三颈瓶中,加入 90 mg

(3.750 mmol) 镁屑,上接干燥的滴液漏斗和直型冷凝管,真空火焰干燥,N_2保护下,冷至室温。快速加入4 ml 干四氢呋喃和一小粒碘。搅拌下,加入几滴异丙基溴,待反应液变为无色溶液后,滴加0.4 ml(4.125 mmol)异丙基溴至微沸,5 min 内加完,保温回流1 h 至镁屑基本消失,反应液为灰褐色。冷至室温,加入2.8 ml(20.000 mmol) 三乙胺,出现白色沉淀。将所得混合物置于冰浴下(0~2 ℃),滴加含 725 mg (1.250 mmol) 3β-叔丁基二甲基硅基-5β-羟基-6β-二甲氧基甲基- B-失碳胆烷酸甲酯6 的四氢呋喃溶液9.0 ml,自然升至室温。冰浴下滴加2% 的 HCl,有大量气泡放出,滤去剩余的镁及镁盐,减压除去大部分四氢呋喃,3×20 ml 乙酸乙酯提取,3×60 ml 饱和碳酸氢钠,3×60 ml 饱和氯化钠洗至中性,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂得粗品 0.925 g。快速柱层析(Pet∶EtOAc = 35∶1)得537 mg 无色针状晶体。

1.2.7 3β,5β-二羟基-6β-甲酰基-24-酮-B-失碳胆甾烷 8 的合成 在 25 ml 茄型瓶中,加入磁子和 6 ml 含 50 mg (0.084 mmol) 3β-叔丁基二甲基硅基-5β-羟基-6β-二甲氧基甲基-24-酮-B-失碳胆甾烷 7 的丙酮-水(5∶1)溶液,加入 51 mg (0.268 mmol) 对甲苯磺酸,室温搅拌 24 h。减压除去丙酮,加入15 ml 乙酸乙酯,3×15 ml 饱和碳酸氢钠溶液,3×15 ml 饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂得固体 43 mg。快速柱层析 (Pet∶EtOAc =4∶1) 得无色扇状晶体33 mg。

2 结果

2.1 $\triangle^5$-3β-羟基胆烷酸甲酯2

收率94%。熔点:143.4~144.3 ℃。$[\alpha]_D^{20} = -42.3°$; EI-MS (m/z):388 (M), 370 (M-H_2O); IR (KBr 压片) cm^{-1}: 3 489 (OH), 1 716 ($COOCH_3$); ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm}: 0.679 (s, 3H, 18-H_3), 0.925 (d, 3H, J = 6.4 Hz, 21-H_3), 1.006 (s, 3H, 19-H_3), 3.526 (m, 1H, 3α-H), 3.665 (s, 3H, $COOCH_3$), 5.359 (d, 1H, J = 3.6 Hz, 6-H)。

2.2 3β-羟基-5-酮-5,6-断-6-醛胆烷酸甲酯3

收率85%。$[\alpha]_{D20}$ +82.3°(C, 0.53, $CHCl_3$); IR(KBr 压片) cm^{-1}: 3 443 (OH), 1 740 (CHO), 1 713 (C = O); ESI-MS (m/z): 443 (M + Na^+); ^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm}: 0.676(s, 3H, 18-H_3), 0.918(d, 3H, J = 6.4 Hz, 21-H_3), 1.002(s, 3H, 19-H_3), 3.654(s, 3H, $COOCH_3$), 4.480(m, 1H,3α-H), 9.610 (s, 1H, -CHO) 。

2.3 6β-甲醛基-3β,5β-二羟基-B-失碳胆烷酸甲酯4

收率92%。熔点:93.3~94.4 ℃ (文献[5]mp: 95~96 ℃); $[\alpha]_D^{20}$ +31.5° (C, 0.53, $CHCl_3$) [文献[5] $[\alpha]_D^{20}$ +34.6°(C, 1.0, $CHCl_3$)]; ESI-MS(m/z): 449(M + Na^+); IR(KBr 压片) cm^{-1}: 3 539 (OH), 3 493(OH), 1 726(CHO); ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm}: 0.717(s, 3H, 18-H_3), 0.925(d, 3H, J = 6.4 Hz, 21-H_3), 0.93(s, 3H, 19-H_3), 3.636(s, 1H, 6-H), 3.660(s, 3H, $COOCH_3$), 4.119(m, 1H, 3α-H), 9.698(d, J = 3.2 Hz, 1H, -CHO)。

2.4 3β,5β-二羟基-6β-二甲氧基甲基- B-失碳胆烷酸甲酯5

收率92%。$[\alpha]_D^{20}$ +37.5°(C, 0.4, $CHCl_3$) [文献[5] $[\alpha]_D^{20}$ +41.5°(C, 1.05, $CHCl_3$)]; ESI-MS(m/z): 489(M + Na^+); IR(KBr 压片) cm^{-1}: 3 470(OH), 1 738($COOCH_3$); ^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm}: 0.681(s, 1H, 18-H_3), 0.924 (s, 3H, 19-H_3), 0.940(d, 3H, J = 6.4 Hz, 21-H_3), 3.429(s, 3H, OCH_3), 3.441(s, 3H, OCH_3), 3.666(s, 3H, $COOCH_3$), 4.286(d, J = 6.0 Hz, 1H, 6-H)。

2.5 3β-叔丁基二甲基硅基-5β-羟基-6β-二甲氧基甲基- B-失碳胆烷酸甲酯6

收率95%。熔点: 71.3~72.4 ℃[文献[5]mp: 71~72 ℃); $[\alpha]_D^{20}$ +9.7°(C, 0.54, $CHCl_3$) [文献[5] $[\alpha]_D^{20}$: +9.3°(C, 1.30, $CHCl_3$)]; ESI-MS(m/z): 603(M + Na^+); IR(KBr 压片) cm^{-1}: 3 492(OH), 1 744($COOCH_3$); ^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm}: 0.050(s, 3H, Si-CH_3), 0.058(s, 3H, Si-CH_3), 0.679(s, 3H, 18-H_3), 0.844(s, 3H, 19-H_3), 0.905[s, 9H, $C(CH_3)_3$], 0.921(d, 3H, J = 6.4 Hz, 21-H_3), 3.394(s, 3H, OCH_3), 3.438 (s, 3H, OCH_3), 3.661 (s, 3H, $COOCH_3$), 4.042 (m, 1H, 3α-H), 4.415(d, J = 6.0 Hz, 1H, 6-H)。

2.6 3β-叔丁基二甲基硅基-5β-羟基-6β-二甲氧基甲基-24-酮-B-失碳胆甾烷7

收率 71%。熔点:63.5~64.8 ℃; $[\alpha]_D^{20}$: +23.8°(C, 0.56, $CHCl_3$); ESI-MS(m/z): 631(M + K^+); IR(KBr 压片) cm^{-1}: 3 508 (OH), 1 728(C = O); ^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm}: 0.060(s, 3H, Si-CH_3), 0.071(s, 3H, Si-CH_3), 0.679 (s, 3H, 18-H_3), 0.860 (s, 3H, 19-H_3), 0.907 [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 0.924(d, 3H, J = 6.8 Hz, 21-H_3), 1.227(d, 6H, J = 6.4 Hz, 26-H_3 and 27-H_3), 3.394(s, 3H, OCH_3), 3.439 (s, 3H, OCH_3), 4.044(m, 1H, 3α-H), 4.415(d, J = 4.4 Hz, 1H, 6-H)。^{13}CNMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm}: 173.805(C-24), 107.070 (C-6), 80.780(C-5), 68.626(C-3), 67.226(C-7), 55.885(C-14), 55.664(C-17), 49.937(C-9), 45.566(C-10), 44.621(C-4), 43.276 (C-13), 40.391(C-8), 39.290(C-12), 35.388(C-20), 35.289 (C-22), 31.737(C-25), 31.116(C-23), 28.277(C-16), 28.205 (C-2), 26.715(C-1), 25.663(C-15), 21.826(C-26), 21.799(C-27), 18.755 and 18.488[Si-C$(CH_3)_3$], 18.682(C-21), 18.332(C-19), 12.760(C-18), -4.864 and -5.134(Si-CH_3)。

2.7 3β,5β-二羟基-6β-甲酰基-24-酮-B-失碳胆甾烷8

收率 91%。熔点:133.7~134.0 ℃; $[\alpha]_D^{20}$ +8.2°(C, 0.45, $CHCl_3$); EI-MS(m/z): 402(M-1-CHO); IR(KBr 压片) cm^{-1}: 3 503, 3 425 (OH), 1 742 (CHO), 1 697 (C = O); ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm}: 0.706(s, 3H, 18-H_3), 0.872 (s, 3H, 19-H_3), 0.908(d, 3H, J = 6.8 Hz, 21-H_3), 1.222(d, 6H, J = 6.4 Hz, 26-H_3 and 27-H_3), 4.120(m, 1H, 3α-H), 9.696(d, 1H, J = 2.8 Hz)。^{13}CNMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm}: 204.439(C-6), 173.676(24-C), 84.214(5-C), 67.382(C-3),

63.938(C-7), 56.198(C-14), 55.649(C-17), 50.600 (C-9), 45.536(C-10), 44.812(C-13), 44.343(C-4), 39.915(C-8), 39.751(C-12), 35.304(C-20), 35.182(C-22), 31.730(C-25), 31.063(C-23), 29.680(C-11), 28.186(C-16), 28.007(C-2), 26.909 (C-1), 24.547(C-15), 21.837(C-26), 21.571(C-27), 18.541 (C-21), 18.351(C-19), 12.520(C-18)。

3　讨论

Wei 等[3]报道:以天然来源的、侧链结构不同的 $\triangle^5$-3β-羟基胆甾醇为原料,经臭氧化、环合、脱水 3 步 AB 环改造,以 30% ~50% 的收率合成了 5 个帕格甾醇 A 类似物。原料不易获得,侧链结构较为固定,不利于合成侧链结构多样化的帕格甾醇类似物来进行抗结核活性筛选。

我们设计 24-酮帕格甾醇的合成路线如图 1 所示,即以我国富有的、廉价的甾体资源——猪去氧胆酸 1 为原料,经甲酯化、对甲苯磺酰氯酯化、亲核取代-消除反应,以 94% 的收率得 $\triangle^5$-3β-羟基胆烷酸甲酯 2,按文献[5]的方法,$\triangle^{5(6)}$-经臭氧化开环以 85% 的收率得到 5-酮-5,6-断-6-醛结构的 3β-羟基-5-酮-5,6-断-6-醛胆烷酸甲酯 3,再经中性氧化铝催化下的分子内醇醛缩合反应,以 92% 的收率得到 6β-甲醛基-3β,5β-二羟基-B-失碳胆烷酸甲酯 4,构建 5(6→7) abeo-AB 环结构。然后,对化合物 4 进行甲缩醛保护,用文献[5]的方法,反应复杂、收率低。用乙酸铵、分子筛、对甲苯磺酸、酸性树脂等代替氯化铵作催化剂,仍然反应复杂、收率低。最后,用 732 号强酸性阳离子交换树脂作催化剂[6],室温搅拌 6 h,通过简单过滤,除去溶剂后,以 92% 的收率得到 3β,5β-二羟基-6β-二甲氧基甲基-B-失碳胆烷酸甲酯 5。本反应具有反应速度快、产物单纯、收率高、后处理简便、催化剂可重复使用等优点。化合物 5 经 TBS 保护以 95% 的收率得到关键中间体 3β-叔丁基二甲基硅基-5β-羟基-6β-二甲氧基甲基-B-失碳胆烷酸甲酯 6。按文献[7]方法,先将 16 倍量三乙胺室温加入到现制的 3 倍量 iPrMgBr 中,再在 0 ~ 2 ℃ 左右缓慢滴入 3β-叔丁基二甲基硅基-5β-羟基-6β-二甲氧基甲基-B-失碳胆烷酸甲酯 6,自然升至室温,以 71% 的收率合成了 3β-叔丁基二甲基硅基-5β-羟基-6β-二甲氧基甲基-24-酮-B-失碳胆甾烷 7。最后,在丙酮-水溶液中用 PTS(对甲苯磺酸)脱去甲缩醛和 TBS 保护基,以 91% 的收率得到 3β,5β-二羟基-6β-甲酰基-24-酮-B-失碳胆甾烷 8。熔点:133.7 ~134.0 ℃;$[\alpha]_D^{20}$ +8.2°(C,0.45,$CHCl_3$);EI-MS(m/z):402 为分子离子峰脱去甲醛后的离子碎片(M-1-CHO);IR 谱中 1 742 cm^{-1}峰为醛基的特征吸收峰;^{1}HNMR 谱显示:化学位移为 δ_{ppm} 9.696 的单峰为醛基的吸收峰;^{13}CNMR 谱中 δ_{ppm} 204.439 处出现醛基碳。其中化合物 7、8 为新化合物。

至此,我们从猪去氧胆酸 1 出发,以 3β-叔丁基二甲基硅基-5β-羟基-6β-二甲氧基甲基-B-降胆烷酸甲酯 6 为关键中间体,格氏试剂异丙基化为关键步骤,经 8 步反应,以 42% 的总收率,成功的设计合成了目标分子。合成路线的特点是:原料廉价易得、总收率高、各步反应条件温和、易于放大,且完整地利用了猪去氧胆酸的侧链,由 24-甲酯一步合成 24-酮,符合原子经济性。与 Wei 等[3]的方法相比,结构具有灵活性。以 24-酮帕格甾醇的合成为基础,可经 24-酮基的官能团化合成一系列侧链不同的、结构多样化的全新结构的帕格甾醇类似物。24-酮帕格甾醇合成方法的建立,为帕格甾醇类似物的合成及其构效关系的研究打下了基础,为将帕格甾醇及其类似物发展成为抗结核新药作好了物质准备。目前,24-酮帕格甾醇抗结核杆菌活性的研究正在进行之中。

(致谢:感谢罗维早教授、周成合教授、衡林森教授、王海军老师在波谱分析方面给予的帮助,感谢彭云贵教授在实验方面给予的指导!)

参考文献:

[1] 漆新文, 韩友凌. 抗结核药物的研究进展和发展趋势[J]. 新疆医学, 2006, 36(1): 170 - 172.

[2] Wei X, Rodriguez A D, Wang Y, *et al*. Novel ring B abeo-sterols as growth inhibitors of Mycobacterium tuberculosis isolated from a Caribbean Sea sponge, Svenzea zeai [J]. Tetrahedron Letters, 2007, 48(50): 8851 - 8854.

[3] Wei X, Rodriguez A D, 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.

[4] 郑　辉, 徐长荣, 周向东. 新型 LXRs 配体——环氧胆烷酸甲酯一类物的化学合成[J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(9): 1091 - 1093.

[5] Liu B, Zhou W S. The first stereoselective synthesis of orostanal isolated feom a marine sponge Stelletta hiwasaensis [J]. Tetrahedron, 2003, 59(18): 3379 - 3384.

[6] 王存德,宗雪松. 732# 强酸性阳离子交换树脂催化缩醛和缩酮的合成[J]. 离子交换与吸附, 1998,14(2): 156 - 159.

[7] 岳娟娟, 周向东. 海洋天然产物 24-亚甲基胆固醇的高效合成[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(7): 621 - 624.

(编辑　吴培红)