

硫肽类抗生素化学半合成修饰研究进展

朱凤巧^a 王文贵^a 瞿旭东^{*,b} 王守锋^{*,a}

(^a 济南大学化学化工学院 山东省氟化学化工材料重点实验室 济南 250022)

(^b 上海交通大学生命科学技术学院 微生物代谢国家重点实验室 上海 200240)

摘要 硫肽类抗生素是一类由微生物次级代谢产生、富含硫元素并且氨基酸残基被高度修饰的核糖体肽类天然产物。硫肽类抗生素具有包括抗感染、抗肿瘤和免疫抑制在内的一系列十分重要的生物活性, 并且其以核糖体为靶点的作用机制与目前临床上普遍使用的抗生素均不同, 这使得硫肽类抗生素发展潜力巨大, 但是其水溶性差、生物利用度低等问题限制了它们在临床上的应用。为了提高硫肽类抗生素的理化性质, 研究者尝试用化学半合成、组合生物合成以及前体导向突变生物合成等方法对硫肽类抗生素的结构进行修饰。硫肽类抗生素本身具有的复杂结构为其化学半合成修饰提供了众多的可修饰位点。近年来, 对于硫肽类抗生素的化学半合成修饰研究发展迅速。综述了近十年通过化学半合成修饰方法获得的硫肽类抗生素类似物的研究进展。

关键词 脱氢吡啶类硫肽类抗生素; 三取代吡啶类硫肽类抗生素; 羟化吡啶类硫肽类抗生素; 化学半合成修饰

Research Progress in Chemical Semi-synthetic Modification of Thiopeptide Antibiotics

Zhu, Fengqiao^a Wang, Wengui^a Qu, Xudong^{*,b} Wang, Shoufeng^{*,a}

(^a Shandong Provincial Key Laboratory of Fluorine Chemistry and Chemical Materials, College of Chemistry and Chemical Engineering, University of Jinan, Jinan 250022)

(^b State Key Laboratory of Microbial Metabolism, School of Life Sciences and Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240)

Abstract Thiopetheride antibiotics are a class of ribosomal peptides that are produced by microbial secondary metabolism, rich in sulfur, and highly modified amino acid residues. Thiopeptide antibiotics have a series of very important biological activities, including anti-infection, anti-tumor and immunosuppression, and their mechanism of action targeting ribosomes is different from those commonly used in clinical practice, which makes thiopeptide antibiotics have great development potential, but their poor water solubility and low bioavailability limit their clinical application. In order to improve the physico-chemical properties of thiopeptide antibiotics, researchers tried to modified the structure of thiopeptide antibiotics by means of chemosemi-synthesis, combinatorial biosynthesis and precursors directed mutation biosynthesis. The complex structure of thiopeptide antibiotics provides many modification sites for its chemical semi-synthetic modification. In recent years, research on the chemical semi-synthetic modification of thiopeptide antibiotics has developed rapidly. In this paper, the research progress of thiopeptide antibiotic analogues obtained by chemical semi-synthetic modification in recent ten years is reviewed.

Keywords dehydropyridine thiopeptide antibiotics; trisubstituted pyridine thiopeptide antibiotics; hydroxylated pyridine thiopeptide antibiotics; chemical semi-synthetic modification

1 引言

抗生素是一类由细菌、真菌和放线菌等微生物产生的具有抗病原体或其它活性的次级代谢产物。自从 20 世纪 40 年代青霉素被发现之后, 抗生素在多种疾病的治疗方面发挥了极其重要的作用。然而, 由于对抗生素的不恰当使用, 使得细菌耐药性问题日益严峻, 临床上多重耐药菌感染率的上升已经对人类的健康造成了严

重的危害。万古霉素和替考拉宁等能有效对抗革兰氏阳性菌的糖肽类抗生素近年来也开始逐渐出现了耐药性^[1-3]。因此, 新型抗生素的开发研究已经成为了生物制药领域的重要课题之一。在诸多拥有复杂结构的抗生素中, 硫肽类抗生素以其独特的作用机制和良好的生物活性, 引起了研究者的广泛关注。

自 1948 年第一例硫肽类抗生素 Micrococccin P 被发现以来^[4], 越来越多的硫肽类抗生素被相继报道。在硫

* E-mail: quxd19@sjtu.edu.cn; chm_wangsf@ujn.edu.cn

Received June 27, 2022; published August 9, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31972850) and Partially Supported by Open Funding Project of State Key Laboratory of Microbial Metabolism (No. MMLKF21-09).

项目受国家自然科学基金(No. 31972850)和微生物代谢国家重点实验室开放课题(No. MMLKF21-09)资助。

肽类抗生素的合成研究方面, 由于其结构复杂, 只有部分单环硫肽类抗生素实现了化学全合成的构建, 例如 Amythiamicin^[5]、Baringolin^[6]、Micrococcin P^[7]。对于硫肽类抗生素各个片段的构建, 已经有很多相关报道, 姜雪峰小组系统地综述了含硫天然产物中不同含硫部分的构建^[8], 并且提出了一种通过含硫氨基酸与氨基醛的偶联构建硫代酰胺肽的方法^[9], 用于不同的肽与氨基酸之间的连接。

虽然硫肽类抗生素是新药开发的理想选择, 但是其自身存在的水溶性差、生物利用度低等问题, 限制了它们在临床上的应用。为了弥补硫肽类抗生素的不足, 研究者尝试用化学半合成、组合生物合成^[10-12]以及前体导向突变生物合成^[13-15]等方法得到了一系列结构优化、理化性质提高的硫肽类抗生素类似物。目前, 通过化学半合成法生产的药物已占现代药物的 20%~30%。

2 硫肽类抗生素简介

硫肽类抗生素是一类由微生物次级代谢产生的核糖体肽类天然产物^[16]。这类抗生素的结构复杂且独特, 所有成员都拥有一个 3 位或 4 位取代的核心嘧啶或吡啶杂环, 以及由脱水氨基酸和噻唑(啉)环或噁唑(啉)环所构成的环肽中心。

2.1 核糖体肽类天然产物简介

天然产物是指动物、植物提取物或昆虫、海洋生物和微生物体内的组成成分或其代谢产物以及人和动物

体内许许多多内源性的化学成分。按照不同的生物合成途径划分, 这些天然产物可以分为两大类: 核糖体肽类天然产物(Ribosomal Peptides, RiPPs)和非核糖体肽类天然产物(Non-Ribosomal Peptides, NRPs)。其中, 核糖体肽类天然产物是由核糖体合成, 再经过翻译后修饰而形成的多肽类化合物, 普遍具有良好的抗菌活性, 并且翻译后修饰的特点赋予了这类多肽类化合物结构多样性、构象灵活性、代谢和化学稳定性等特点。

2.2 硫肽类抗生素分类

硫肽类抗生素在结构上均包含噻唑杂环、脱水氨基酸以及一个以核心氮杂六元环为中心的大环。核心氮杂六元环是硫肽类抗生素的结构分类基础。按照 Hensens 小组^[17]的建议, 根据硫肽类抗生素核心氮杂六元环的氧化以及取代程度的不同, 可以将硫肽类抗生素划分成 a、b、c、d、e 五个亚家族, 分别是: a: 嘧啶类, 如 Thiopentin^[18]等; b: 脱氢嘧啶类, 如硫链丝菌素(Thiostrepton, TSR)^[19]等; c: 二氢咪唑嘧啶类, 如 Sch 40832 等; d: 三取代吡啶类, 如 Thiocillin^[20]等; e: 羟化吡啶类, 如那西肽(Nosiheptide, NOS)^[21]等(图 1)。在这几类硫肽类抗生素形成机制上, 其核心氮杂六元环都起始于[4+2]环加成反应, 然后通过进一步脱水和加氢形成 b 型硫肽脱氢嘧啶环, 如果继续加氢则形成 a 型硫肽嘧啶环; 但如果环加成反应后发生脱水和脱除前导肽, 则会形成 d 型硫肽吡啶环, 进一步羟化形成 e 型硫肽羟基吡啶环。

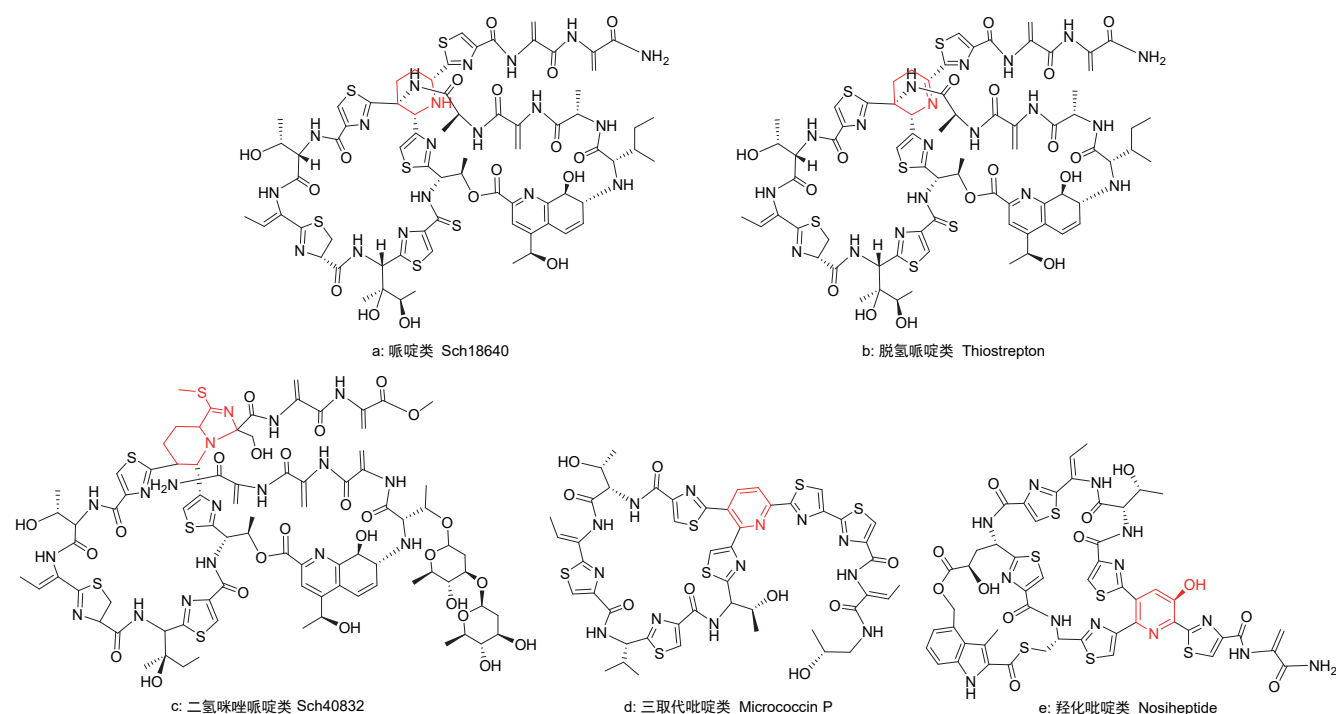


图 1 硫肽类抗生素的结构及分类
Figure 1 Structure and classification of thiopeptide antibiotics

刘文小组^[22]根据硫肽类抗生素的生物合成基因簇的差异性, 提出将硫肽分为三种: I 型硫肽中含有编码吡啶侧环的基因, 其除大环结构外还含有吡啶结构的侧环, 例如 Nosiheptide; II 型硫肽中含有编码喹啉侧环的基因, 其除大环结构外还含有喹啉结构的侧环, 例如 Thiostrepton; III 型硫肽基因簇中不含编码侧环的基因, 其仅含有大环结构不含侧环, 例如 GE37468A. 其他的, 根据硫肽类抗生素成环数目的不同又可以将其分为单环硫肽和双环硫肽两大类.

目前, 对于硫肽类抗生素的化学半合成修饰研究主要集中在脱氢吡啶类、三取代吡啶类以及羟化吡啶类, 而吡啶类和二氢咪唑吡啶类硫肽类抗生素的化学半合成修饰研究还没有相关报道.

2.3 硫肽类抗生素作用机制

根据先前的研究发现, 硫肽类抗生素对抗胞外菌时, 是以核糖体为靶点进而抑制蛋白的合成, 最终使细菌不能正常生长或者代谢而死亡, 可以根据作用机制将其分为两类. 第一类是以 Thiostrepton 及 Nosiheptide 为代表的分子, 此类分子能够结合在 50S 亚基的 L11 蛋白与 23S rRNA 之间的空隙中, 通过对 50S 亚基的作用使之构象发生改变, 从而影响延伸因子 EF-G 与核糖体 GTPase 活性中心的相互作用, 最终导致蛋白质无法翻译^[23](图 2A^[24]); 第二类是以 GE2270A 为代表的分子, 此类分子通过与延伸因子 Ef-Tu 结合, 使 aa-tRNA 与 Ef-Tu•GTP 形成复合物的过程中止, 造成 Ef-Tu 无法传递氨酰化 tRNA, 从而同样达到抑制蛋白合成的目的^[25](图 2B^[26]). 硫肽类抗生素的这两种以核糖体为靶点进而抑制蛋白合成的作用机制与目前临床上普遍使用的抗生素均不同, 新颖的作用机制使得硫肽类抗生素在新药开发领域具有更加广阔的发展空间. 而对于胞内菌来说, 刘文课题组^[27]通过研究 Thiostrepton 治疗细胞内病原体海分枝杆菌的实验发现, 除了能直接发挥抗菌作用之外, 硫肽类抗生素中的 Thiostrepton 还可以通过诱导宿主细胞体内的内质网应激途径来增强细胞防御, 从而诱导宿主自噬, 同样达到抗菌目的. 并且在实验中发现除了展示出优良的抗菌活性之外, 部分硫肽类抗生素还具有抗癌^[28]和抗疟活性^[29].

3 脱氢吡啶类硫肽类抗生素的化学半合成修饰研究

脱氢吡啶类硫肽类抗生素中的 Thiostrepton 是硫肽类抗生素中分子结构最为复杂的物质之一, 这一特点使其具有更多的可以进行化学半合成修饰的位点. 除此之外, Thiostrepton 也是少数同时具有抗菌以及抗肿瘤和抗疟活性的硫肽类抗生素之一. 因此, Thiostrepton 成为了研究者们对硫肽类抗生素进行化学半合成修饰的热门选择.

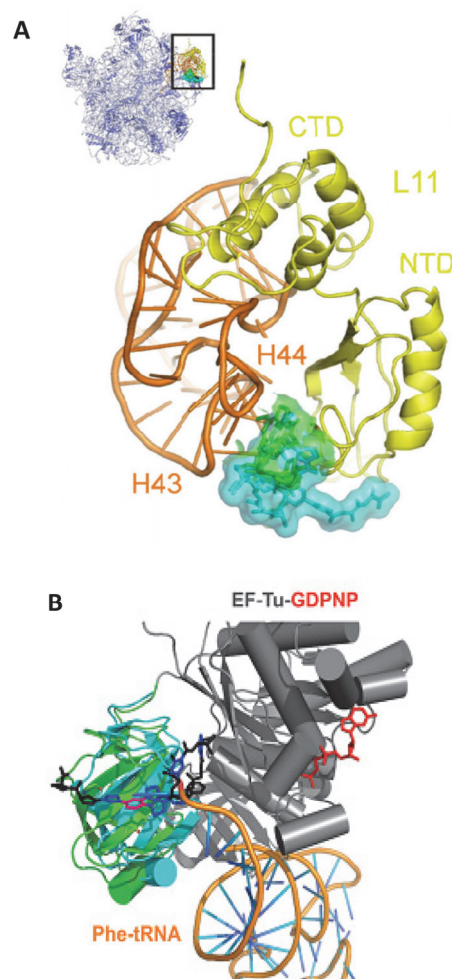


图2 硫肽类抗生素作用机制
Figure 2 Mechanism of action of thiopeptide antibiotics

3.1 Thiostrepton 的侧链修饰

2017年, Miller小组^[30]报道了一种Rh催化的通过共轭加成的方式来选择性地修饰 Thiostrepton 的脱氢丙氨酸侧链. 该反应不仅可以在温和条件下进行, 而且能够控制多种硼酸与 Thiostrepton 的共轭芳基化的位点和非对映选择性(图 3A). 为了探究碱对非对映选择性的影响, Miller 小组用 NaCl 和 KCl 代替其类似碱进行反应. 反应结果与使用 Na_2CO_3 或 K_2CO_3 的情况下相比(表 1), 尽管产率稍低, 但可以表明钠或钾离子可能在反应过程中发挥作用, 能够促进一种非对映异构体的形成. 在 Thiostrepton 的非对映选择性反应中观察到这种效应后, 该小组使用受保护的脱氢丙氨酸单体代替 Thiostrepton 探索了在简单底物中对映选择性的影响, 结果发现盐在反应中的作用是显著的(表 2). 在反应中省略添加剂, 导致反应的对映选择性几乎完全逆转. 将 Na_2CO_3 加入反应导致产物的形成具有 98% 的转化率和 91:9 的 *e.r.* 值, 有利于(S)-对映异构体的形成. 在没有任何添加剂的情况下进行的反应以 83:17 的 *e.r.* 值发生, 有利于(R)-对映异构体的形成.

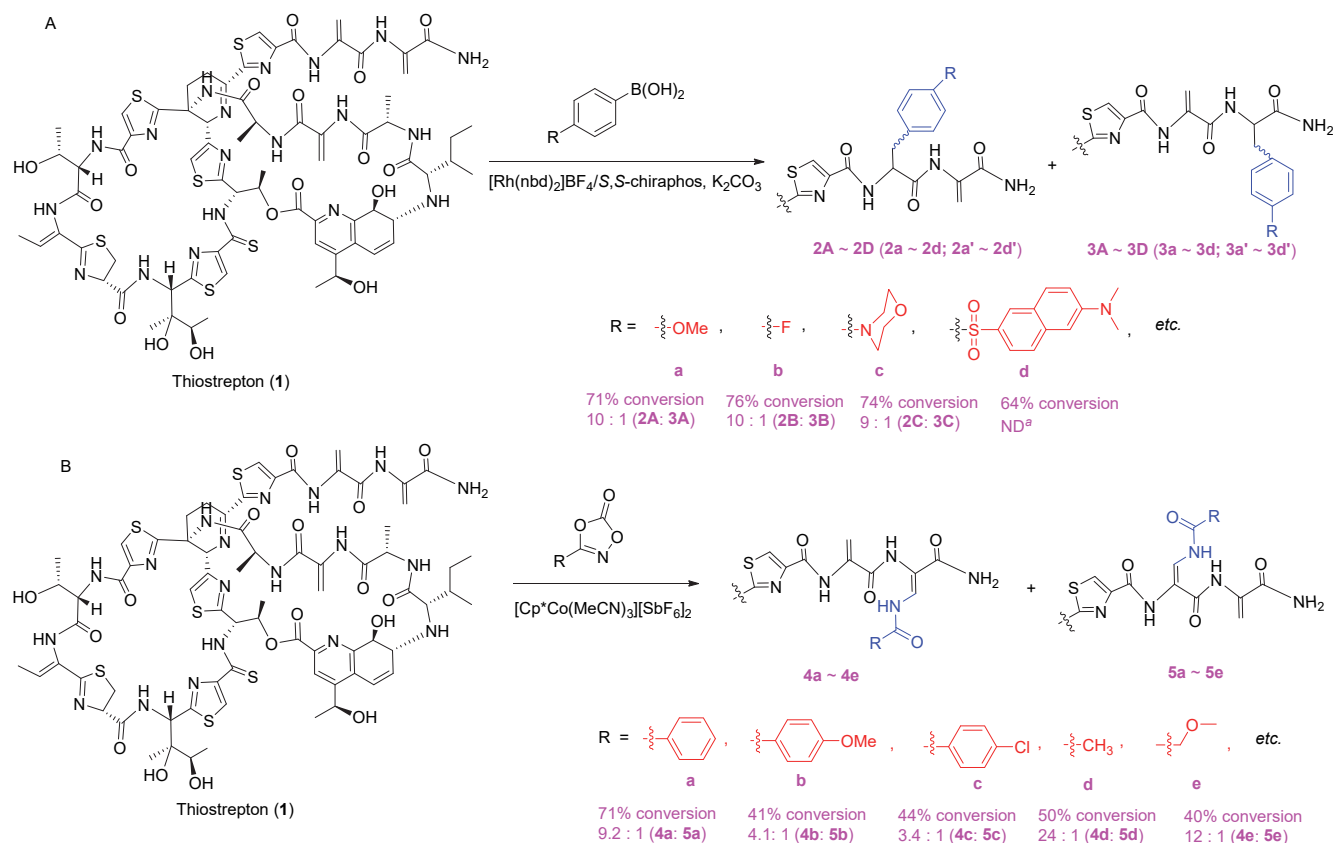
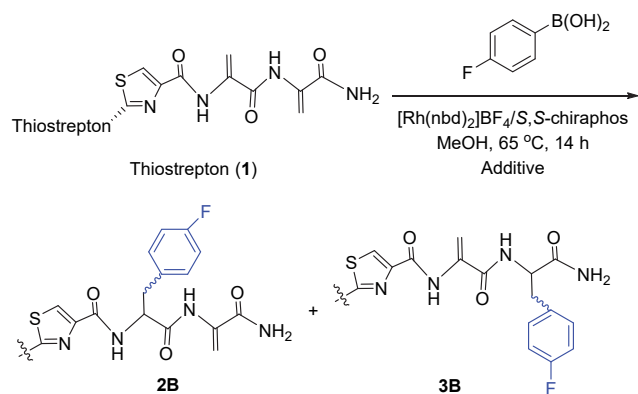
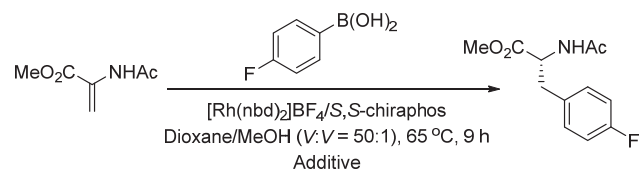


图3 Miller 小组提出的 Thiostrepton 化学半合成反应

Figure 3 Miller's group proposed the Thiostrepton chemical semi-synthetic reaction^aND: Products arising from reaction at 2D and 3D could not be separated completely.**表 1** 芳基硼酸与 Thiostrepton 的非对映选择性共轭加成反应**Table 1** Reaction for diastereoselective conjugate additions between aryl boronic acids and Thiostrepton

Condition	Additive	Conversions to 2A + 3B (2A : 3B)	d.r. (2)
1	None	22% (10 : 1)	1 : 1
2	K ₂ CO ₃	62% (5 : 1)	3 : 1
3	Na ₂ CO ₃	84% (9 : 1)	4 : 1
4	KCl	30% (8 : 1)	3 : 1
5	NaCl	43% (8 : 1)	3 : 1

表 2 受保护的 Dha 单体和芳基硼酸之间的共轭加成反应**Table 2** Outcome of conjugate addition reactions between protected Dha monomers and aryl boronic acids

Condition	Additive	Conversions	<i>e.r.</i>
1	None	>99%	83 : 17
2	K ₂ CO ₃	95%	10 : 90
3	Na ₂ CO ₃	98%	9 : 91
4	KCl	18%	15 : 85
5	NaCl	42%	21 : 79

2020 年, 该小组^[31]继续开发了一种 Co 催化的 C—H 酰胺化反应对 Thiostrepton 的脱氢丙氨酸侧链进行位点选择性修饰的方法(图 3B). 根据先前 Hergenrother 小组^[32]的研究, 在抗生素中添加胺可以明显改善革兰氏阴性菌的积累和细胞毒性, 同时对革兰氏阳性菌产生一定的抑制作用. Miller 小组通过这种引入酰胺的方法, 得到了一系列活性增强的 Thiostrepton 类似物(表 3). 更

重要的是,引入酰胺后的 Thiostrepton 类似物水溶性也得到了提高(表 4). 这些结果表明,脱氢丙氨酸侧链 C(sp²)-H 酰胺化在优化 Thiostrepton 的物理化学性质方面具有较大发展潜力.

表 3 Thiostrepton 及其类似物的抗菌活性

Table 3 Antibacterial activity of Thiostrepton and its analogues

Compound	MIC ^a /(μg·mL ⁻¹)			
	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pyogenes</i>
1	0.5	0.25	0.002	0.002
2a	1	1	0.008	0.004
2a'	0.5	1	0.002	0.002
2b	1	1	0.008	0.008
2b'	2	2	0.015	0.008
2c	4	2	0.015	0.015
2c'	2	1	0.008	0.004
2d	32	4	0.03	0.03
2d'	64	4	0.015	0.015
4a	2	1	0.008	0.002
4b	2	2	0.004	0.004
4c	0.5	0.25	<0.001	0.002
4d	4	4	0.06	0.06
4e	1	1	0.015	0.00

^a MIC: lowest concentration of drug that inhibits visible growth of the organism.

表 4 Thiostrepton 及引入酰胺后的 Thiostrepton 类似物的水溶性

Table 4 Water solubility of Thiostrepton and its analogues after the introduction of amides

Compound	Solubility ^a /(μg·mL ⁻¹)
1	3.0 ± 0.2
4a	<1.0
4c	<1.0
4d	83 ± 5
4e	28 ± 4

^a Solubility: aqueous concentration after 24 h stirring in 10 mmol/L aqueous 3-(*N*-morpholino)propanesulfonic acid (MOPS) buffer (average of two measurements).

2018 年, Roelfes 小组^[33]通过光催化活化有机硼酸盐的方法对 Thiostrepton 中的脱氢丙氨酸侧链进行选择性的修饰(图 4). 脱氢丙氨酸侧链与有机硼酸盐生成的碳中心自由基发生选择性反应. 这项研究证明了光催化在复合活性天然产物后期修饰中的可能, 为硫肽类抗生素的化学半合成修饰提供了一种新的研究思路.

2019 年, Roelfes 小组^[34]通过 Diels-Alder 环加成对核糖体合成和翻译后修饰的肽(RiPPs)中的脱氢丙氨酸侧链进行化学半合成修饰(图 4). 该小组在微波加热的条件下, 对 Thiostrepton 的脱氢丙氨酸侧链进行选择性的修饰. 最终得到的 Thiostrepton 类似物保持了较高的抗菌活性(表 5). 并且 Roelfes 小组通过这种方法对 lanthipeptidinin Z 和 Nosiheptide 的脱氢丙氨酸侧链也

进行了有效修饰, 验证了该方法的通用性. 这些经过 Diels-Alder 环加成之后的半合成修饰物通过进行反电子需求 Diels-Alder 反应的四嗪荧光标记, 证明了这种方法用于标记 RiPPs 的可行性.

表 5 Thiostrepton 及其类似物的抗菌活性及水溶性

Table 5 Antibacterial activity and water solubility of Thiostrepton and its analogues

Compound	MIC ^a /(μg·mL ⁻¹)		Solubility/(μg·mL ⁻¹) in ddH ₂ O
	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	
1	0.5	0.25	6.4 ± 0.1
7	2	2	— ^b
8	2	1	— ^b
10	64	64	169.7 ± 2.6 (27 × ^c)

^a MIC: lowest concentration of drug that inhibits visible growth of the organism. ^b —: There's no data. ^c 27 ×: The water solubility is about 27 times higher than that of the parent compound.

用硅基代替碳基化合物会阻碍蛋白水解酶的识别并且提高抗降解能力^[35]. 在生物活性肽中引入含硅氨基酸是一种可以克服与这类物质有关的一些不良药理学性质的有效方法^[36]. 此外, 硅基具有较高的生物相容性, 能够增加肽的亲脂性, 进一步促进细胞吸收^[37]. 虽然目前已经有报道实现了氨基酸和肽的硅烷化^[38], 但往往需要十分苛刻的反应条件, 并且合成步骤繁琐, 操作困难. 2020 年, Roelfes 小组^[39]报道了一种在温和条件下使用 Cu(II)催化的 RiPPs 脱氢丙氨酸侧链的选择性 β-硅烷化反应(图 4). 该反应在室温、水性介质、空气存在的条件下即可进行, 由于 Thiostrepton 的水溶性差, 因此需要使用 2,2,2-三氟乙醇(TFE)作为助溶剂. 该反应在 PinBSiMe₂Ph 以及催化量 CuSO₄ 的作用下, 1 h 内就可以实现 95% 的 Thiostrepton 的转化, 并且该反应不需要碱, 进一步提高了反应过程中 Thiostrepton 的稳定性.

随着硼替佐米被美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市, 硼酸在药物化学中得到了广泛的关注. 有研究发现硼酸用作靶向基团时能够提供更强的活性、稳定性和水溶性^[40], 因此硼酸基团成为修饰 RiPPs 的一种可供选择的官能团. 并且, 硼酸基团可以作为中间体参与多种化学反应, 能够进一步扩大侧链多样化. 2021 年, 该 Roelfes 小组^[41]提出了一种在温和条件下通过 Cu(II)催化的脱氢丙氨酸侧链的 β-硼化对 RiPPs 进行快速和选择性化学修饰的方法(图 4). 通过进一步研究发现 β-硼化的 Thiostrepton 类似物虽然水溶性得到了改善, 但是也极大减弱了其抗菌活性(表 4). Roelfes 小组提出的硅烷化以及硼化的方法同样适用于 Nosiheptide 体系以及一些蛋白质中.

3.2 Thiostrepton 的环骨架修饰

除了对 Thiostrepton 脱氢丙氨酸部分进行化学半合成修饰外, 2011 年, Schwalbe 小组^[42]在对 Thiostrepton 大环骨架修饰方面进行了研究, 该小组将 Thiostrepton 核

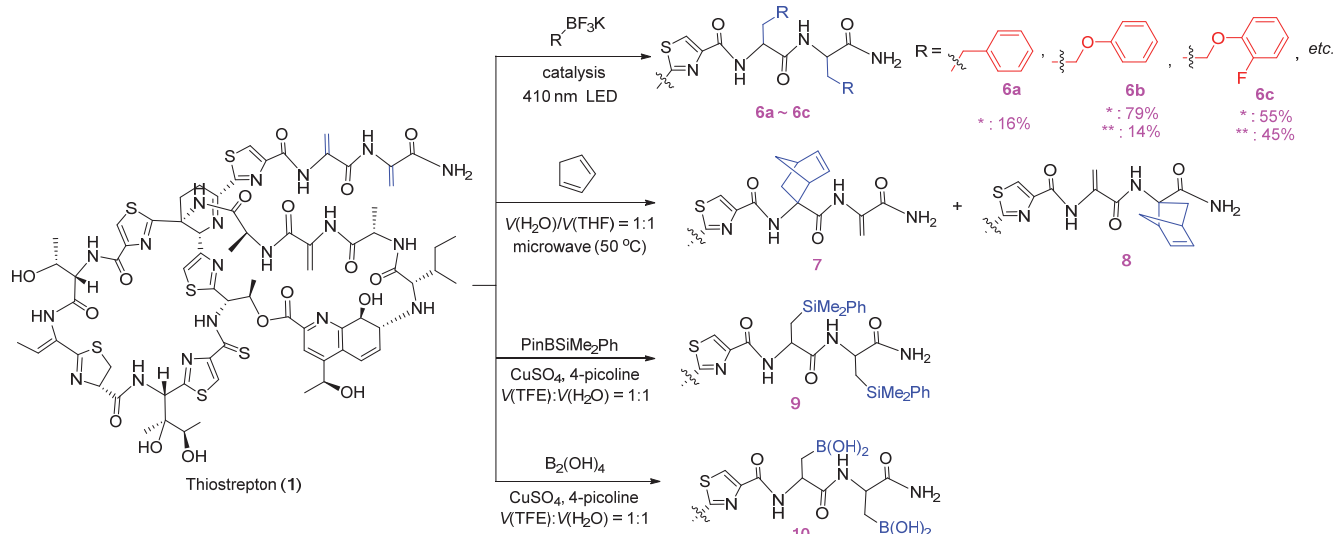


图4 Roelfes 小组提出的 Thiostrepton 化学半合成反应

Figure 4 Roelfes's group proposed the Thiostrepton chemical semi-synthetic reaction

*: Conversion rate of single modification. **: Conversion rate of double modification

心脱氢哌啶还原获得类似物 **11**, 并且通过模拟计算发现, Thiostrepton 及其还原后衍生物 **11** 的分子支架不适合解决高度复杂的 RNA-蛋白质靶标的药效团区域问题. 同年, Balasubramanian 小组^[43]对 Thiostrepton 结构上的多个修饰位点进行了实验. 在侧环修饰方面: 对喹哪啶酸上的双键进行环加成获得化合物 **16**, 但化合物 **16** 的抗肿瘤机制活性几乎完全消失. 在大环骨架修饰方面: 利用异亮氨酸残基上的双羟基合成了具有缩醛结构的化合物 **17**, 但是该结构不稳定并且其分离难度较大. 同时, 在该篇文献中作者也提到了在脱氢丙氨酸侧链的修饰, 通过侧链截断得到化合物 **12**、**13** 的活性降低甚至几乎完全失去活性, 随后继续将截断后的 **13** 通过 Michael 加成与硫醇连接的生物素链接到末端双键获得的化合物 **15**, 该类似物的抗肿瘤活性明显降低, 只有在侧链倒数第二个脱氢丙氨酸双键上引入生物素获得的化合物 **14** 保持了抗肿瘤活性(图 5).

4 三取代吡啶类硫肽类抗生素的化学半合成修饰研究

三取代哌啶类硫肽抗生素是硫肽类抗生素中种类最丰富的, 共有 24 种, 约占硫肽类抗生素家族总数的一半以上. 研究者对于三取代哌啶类硫肽类的化学半合成修饰主要集中在 GE2270A 以及 Thiomuracin. 尤其是 GE2270A, 该分子是硫肽类抗生素中化学半合成修饰研究最为详细的物质之一.

4.1 GE2270A 的化学半合成修饰研究

目前, 对 GE2270A 的修饰主要是降解其末端部分, 然后在降解后的产物中引入不同的官能团. 2003 年,

Jacobs 小组^[44]提出了 GE2270A 的化学半合成修饰路径(图 6). 首先, 对 GE2270A 进行酸处理可以获得末端重排化合物, 该化合物可以经过 b 路径水解酯化分别形成酯 **19** 或者酸 **20**, 也可以经过 c 路径被 NaBH₄ 还原生成醇 **21**. NaBH₄ 还原之后的产物还可以继续还原胺化. 通过这种方法 Jacobs 小组获得了大量的 GE2270A 类似物, 但是仅有少数尾部带有羧酸基团的 GE2270A 类似物在保留了抗菌活性的同时具备较好的水溶性.

2011 年, LaMarche 小组^[45]报道了一种铜介导的制备 GE2270A 的 4-噻唑基咪唑类似物的方法. 首先将 GE2270A 在酸性条件下降解, 得到可以直接用于甲酰亚胺化反应的稳定胺盐, 然后获得甲酰胺 **23**. 接下来, 用三氯氧磷处理 **23** 得到异脒 **24**, 即咪唑前体. 下一步, 异脒 **24** 在异氰酸酯、氧化铜和菲咯啉的存在下加热, 获得咪唑-4-羧酸乙酯 **25**. 最后在碱性条件下水解得到咪唑-4-羧酸类似物 **26**. 也可以利用酰胺偶联剂得到脯氨酸类似物 **27** 或者链状类似物 **28**(图 7A). 通过这一方法制备的 GE2270A 类似物, 虽然在抗菌活性上不如母体化合物, 但是抗生素的稳定性得到提高并且提出了一种构建咪唑杂环的有效方法.

同年, 该小组^[46]重新设计反应路线, 合成了一部分 GE2270A 类似物. 首先, 进行酸催化重排和碱性水解, 生成 4-噻唑基羧酸. 然后, 生成的 4-噻唑基羧酸被氯甲酸乙酯活化, 形成酰基碳酸乙酯, 并被叠氮化物原位取代. 这种三步一锅法最终得到了酰化物 **29**. 酰化物 **29** 在叔丁醇中加热得到甲酰胺 **30** 并在酸性条件下降解得到 4-氨基噻唑 **31**. 对 **31** 进行碘化、酰化等反应即可得到具有不同连接体、空间间隔以及尾部基团的类似物(图 7B).

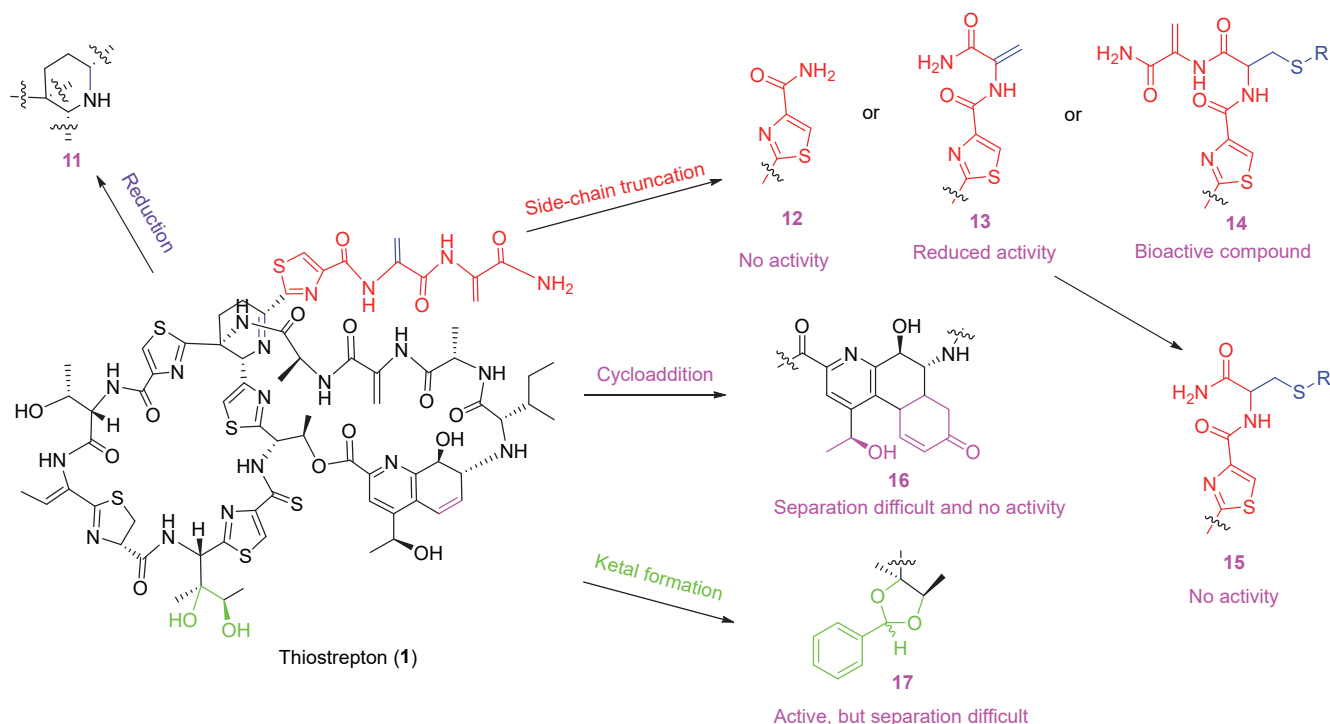


图5 Thiostrepton 的环骨架修饰

Figure 5 Ring skeleton modification of Thiostrepton

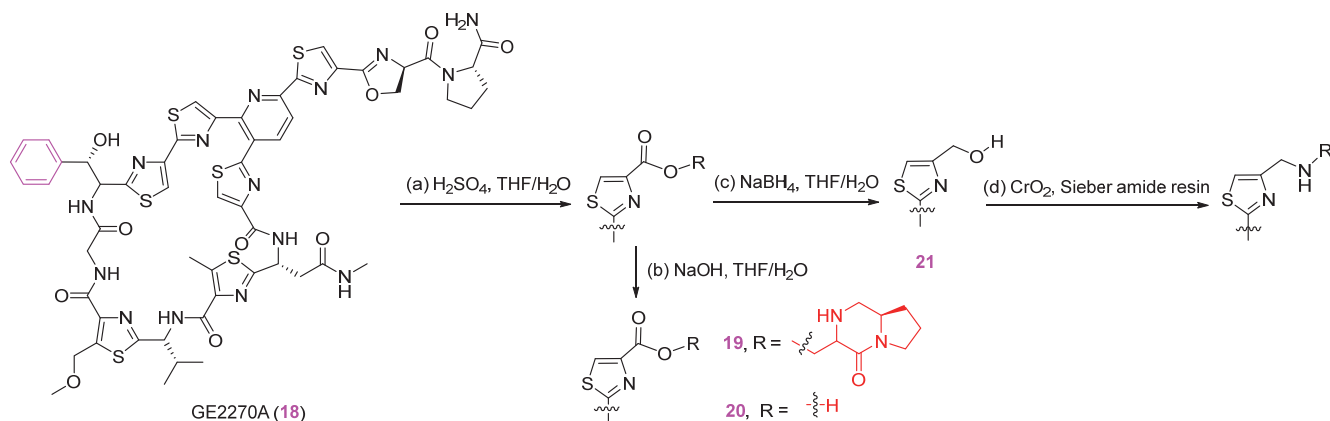


图6 Jacobs 小组提出的 GE2270A 化学半合成反应

Figure 6 Jacobs's group proposed the GE2270A chemical semi-synthetic reaction

随后, 该小组^[47]继续在氨基甲酸酯的胺基上引入末端含有羧基的烷基链以进一步提高水溶性. 首先, 经历先前的酸催化重排、碱性水解和酰基衍生化步骤, 得到酰基叠氮化物, 然后分别制备酰胺、氨基甲酸酯和脲连接的二酸类似物. 最后, 对这些 GE2270A 类似物进行革兰氏阳性细菌生长抑制作用的测试, 结果表明几种基于环烷基氨基甲酸酯的二酸在革兰氏阳性生物体中保持体外抗菌活性.

2015 年, Fabbretti 小组^[48]对 GE2270A 的末端进行修饰, 得到了能够用于治疗痤疮的 NAI003 (图 8). NAI003 的抗菌活性相比于其母体 GE2270A 没有提高, 甚至通过生物活性测试发现其抗菌谱相比于其母体化合物明

显缩小. 但是 NAI003 对 21 种独立的痤疮丙酸杆菌菌株具有同等活性, 包括一种对克林霉素和红霉素具有高度抗性的菌株. 尽管 NAI003 抗痤疮丙酸杆菌的活性不如 GE2270A, 但其极窄谱的抗菌特点使它能够在对共生菌群干扰最小的情况下仅对痤疮丙酸杆菌起作用. 这一优点使 NAI003 具有成为临床上治疗痤疮新药物的潜力, 目前 NAI003 已经完成了临床 I 期试验.

4.2 Thiomuracin 的化学半合成修饰研究

2012 年, LaMarche 小组^[49]对抗菌次级代谢物 Thiomuracin 进行了化学半合成修饰研究, 以提高其物理化学性质. 该小组对 Thiomuracin 的官能团修饰提供

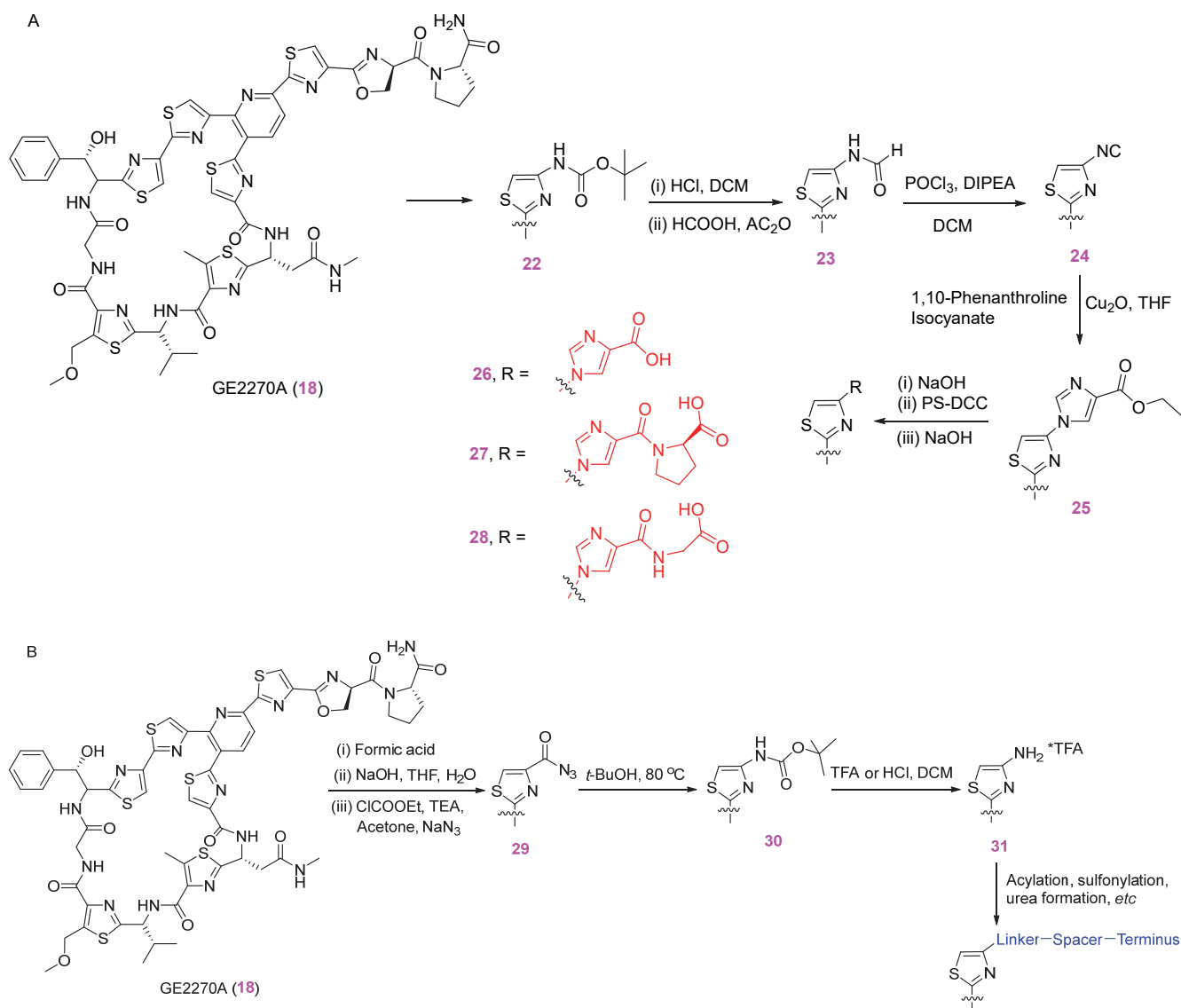


图 7 LaMarche 小组提出的 GE2270A 化学半合成反应

Figure 7 LaMarche's group proposed the GE2270A chemical semi-synthetic reaction

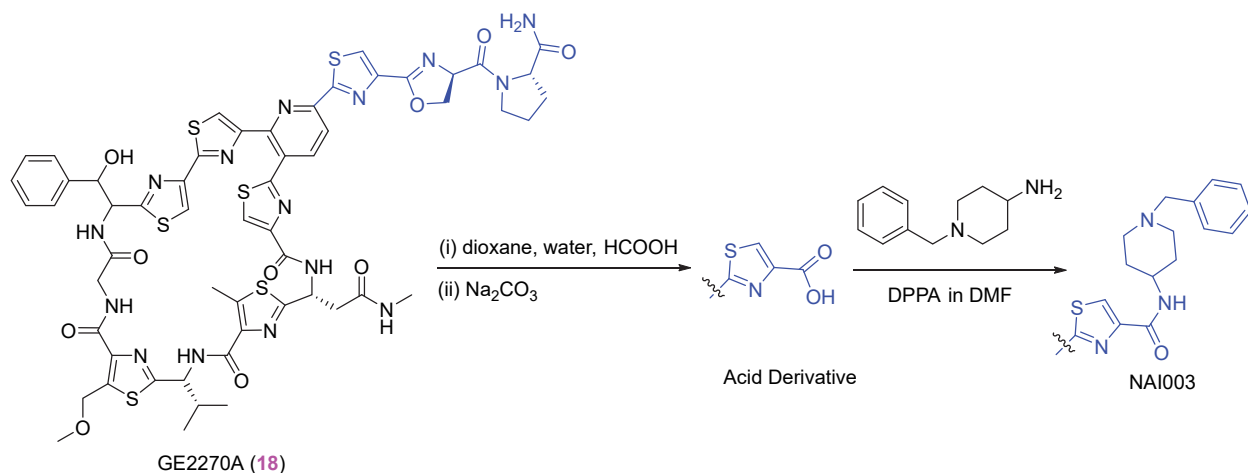


图 8 NAI003 的合成路线

Figure 8 The synthetic route of NAI003

了三种方案, 包括 C2-C10 侧链的去除、C84 环氧化物区域的衍生化以及 N70-C84 吡咯烷环化(图 9). 最终, 获得的 Thiomuracin 类似物的化学结构均得到了简化并且化学稳定性都有了不同程度的提高. 对这些 Thiomuracin 类似物的抗菌活性进行测试后发现, Thiomuracin 类似物的结构简化和溶解度的优化有助于产品从发酵液中的分离并能够简化该过程. 最终确定了一种结构简化且化学稳定的 Thiomuracin 类似物 **34**, 该类似物在粪肠球菌、金黄色葡萄球菌等部分革兰氏阳性菌中以及生物体中均保留了有效的抗菌活性.

5 羟化吡啶类硫肽类抗生素的化学半合成修饰研究

羟化吡啶类硫肽类抗生素包括 Glycothiohexide、MJ347-81F4、Multhiomycin、Nocathiacin、Nosiheptide、Philipimycin、Thiazomycin 共 7 种. 当中, Nocathiacin 和 Nosiheptide 是该类抗生素中进行化学半合成修饰研究最多的物质. 对这两种物质的化学修饰主要集中在空间

位阻较小的脱氢丙氨酸侧链部分.

5.1 Nocathiacin 的化学半合成修饰研究

根据取代基的不同将 Nocathiacin 分为 5 种, 其结构如图 10 所示. Nocathiacin 的化学修饰主要集中在空间位阻较小的脱氢丙氨酸侧链上. 最常用的修饰方法是亲核试剂对末端脱氢丙氨酸的 Michael 加成^[50]. 2005 年, Naidu 小组^[51]在冷冻水中成功地将亲核试剂胺和硫醇引入到 Nocathiacin 的脱氢丙氨酸侧链上, 通过这种方法得到的 Nocathiacin 类似物在弱酸性条件下具有较好的水溶性并且抗菌活性也得到了提高. 但是该反应容易产生非对映异构体, 增加了分离难度. 因此, 该小组^[52]继续开发了一条不会产生非对映异构体的反应路线. 首先, Nocathiacin I (MJ347-81F4A)(**35**)中的脱氢丙氨酸双键被立体选择性的还原为(S)-丙氨酸酰胺 **40**, 水解后得到羧酸 **41**. 然后, 将 **41** 与胺反应得到所需的非对映体酰胺(图 11). 在这些 Nocathiacin 类似物中, 含有单个羟基的胺的类似物保持了非常好的效力, 而含有两个或更多个羟基或酸性官能团的类似物的活性大大降低(表 6).

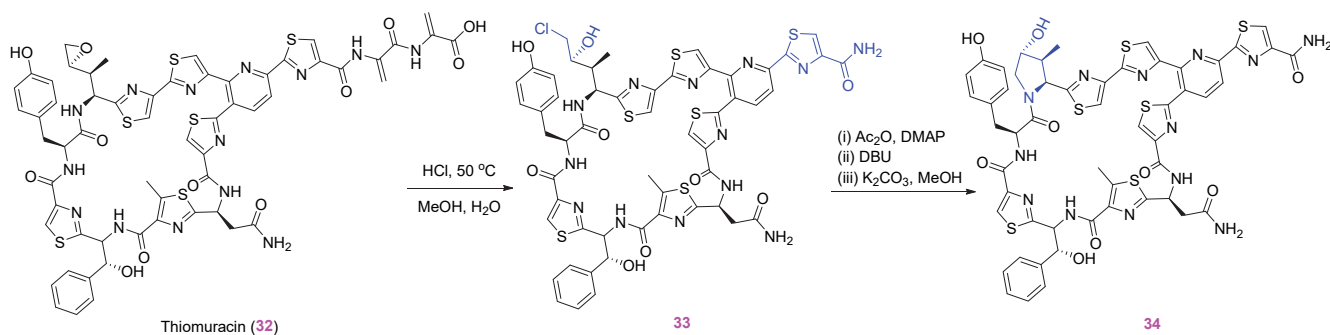


图 9 LaMarche 小组提出的 Thiomuracin 化学半合成反应

Figure 9 LaMarche's group proposed the Thiomuracin chemical semi-synthetic reaction

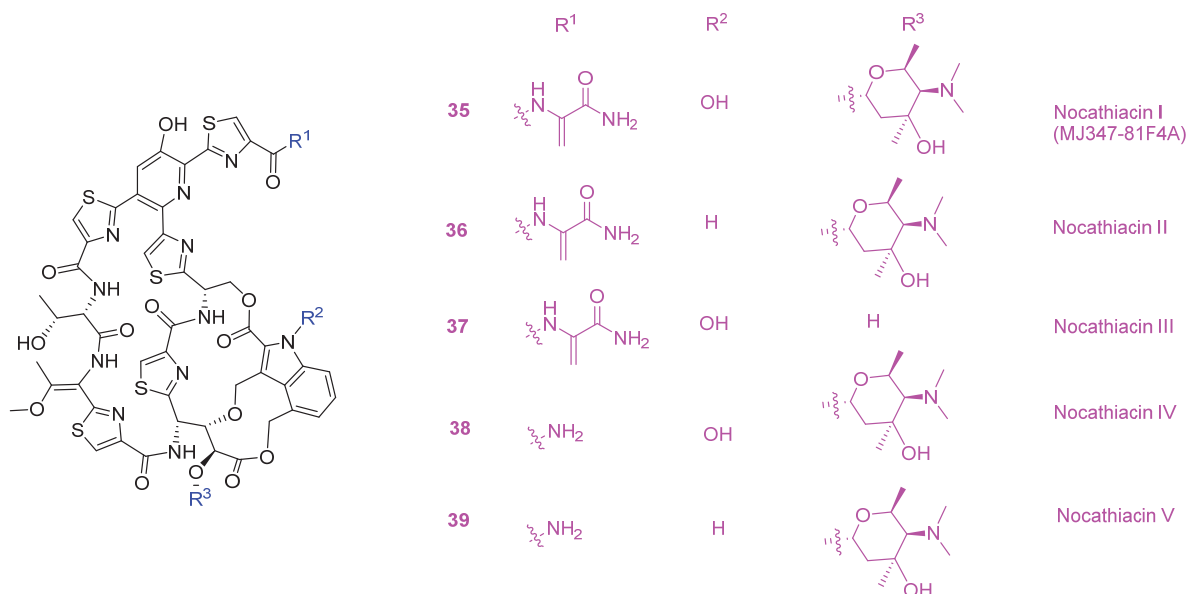


图 10 Nocathiacin (I/II/III/IV/V) 结构

Figure 10 Structure of Nocathiacin (I/II/III/IV/V)

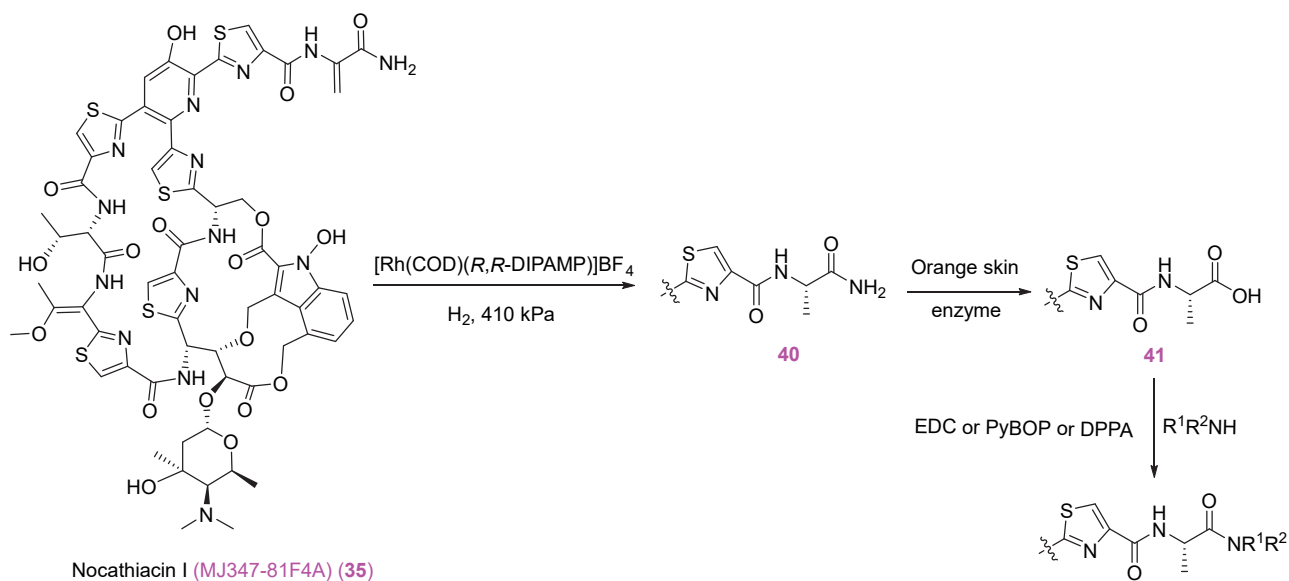


图 11 Naidu 小组提出的 Nocathiacin 化学半合成反应

Figure 11 Naidu's group proposed the Nocathiacin chemical semi-synthetic reaction

表 6 Nocathiacin 及其类似物的体外和体内抗菌活性

Table 6 *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of Nocathiacin and its analogues

NR ¹ R ²	MIC ^a /(μg·mL ⁻¹)			PD50 ^b /(mg·kg ⁻¹)
	<i>S. aureus</i> A15090	<i>S. pneumo</i> A28272	<i>E. faecalis</i> A20688	
35	0.25	0.06	2	1.65
	0.007	0.003	0.06	4.35
	0.25	0.03	0.25	5
	0.5	0.125	1	> 10

^a MIC: lowest concentration of drug that inhibits visible growth of the organism. ^b PD50: determined by mouse systemic lethal *S. aureus* infection model.

2007 年, Xu 等^[53]在四氢呋喃中室温条件下用三氟乙酸酐和吡啶处理 Nocathiacin 得到酸 **43**. 然后在温和的反应条件下制备了两种 Nocathiacin 的水溶性酰胺类似物 **44**、**45**. 2009 年, 该小组^[54]又将 Nocathiacin 酸 **43** 与伯胺或仲胺反应, 制备了多种水溶性提高的 Nocathiacin 酰胺类似物. 通过将 Nocathiacin 酸 **43** 与 N-Boc-乙二胺偶联, 然后使用三氟乙酸(TFA)脱保护, 得到化合物 **46**, 再通过酰化、还原胺化或与异氰酸酯反应得到结构多样的化合物(图 12A).

Nocathiacin IV (图 10)是 Nocathiacin I 脱去脱氢丙氨酸的类似物, 其具有优越的抗菌活性. Nocathiacin IV 大多数是由 Nocathiacin I 在酶催化下形成的, 产率并不理想. Sokolovsky 小组^[55]报道了一种使脱氢丙氨酸部分降解的方法, 但是这种方法的条件比较苛刻, 不适用于 Nocathiacin I 体系. 2002 年, Regueiro 小组^[56]使用碘甲烷和氢碘酸的混合物在 45 °C 下实现了 Nocathiacin I 的脱

氢丙氨酸单元在温和条件下的裂解, 将 Nocathiacin I 转化为 Nocathiacin IV. 2013 年, Xu 小组^[57]以 Nocathiacin IV 为原料, 通过生成中间体 Nocathiacin 胺 **48**, 再经还原胺化、酰化或与异氰酸酯反应, 合成了一系列 Nocathiacin 的水溶性类似物. 这些新型类似物在保持抗菌活性的同时, 水溶性大大提高. 其中, 酰胺系列化合物 **49** 和 **50** 显示出优异的体外和体内抗菌活性(图 12B).

除了对 Nocathiacin 的脱氢丙氨酸侧链进行化学半合成修饰外, Nocathiacin 结构中位于大环上的 2-羟基吡啶和侧环上的 N-羟基吡啶也能进行化学半合成修饰. 此前, Naidu 小组^[58]报道了在大环上 2-羟基吡啶和侧环上 N-羟基吡啶的衍生. 通过羟基吡啶和羟基吡啶部分的烷基化半合成单取代和双取代的 Nocathiacin 类似物. 这些通过化学半合成修饰得到的 Nocathiacin 类似物虽然具有非常好的水溶性, 但是体外抗菌活性却降低了. 2005 年, Connolly 小组^[59]在 Nocathiacin I 的 N-羟基吡啶

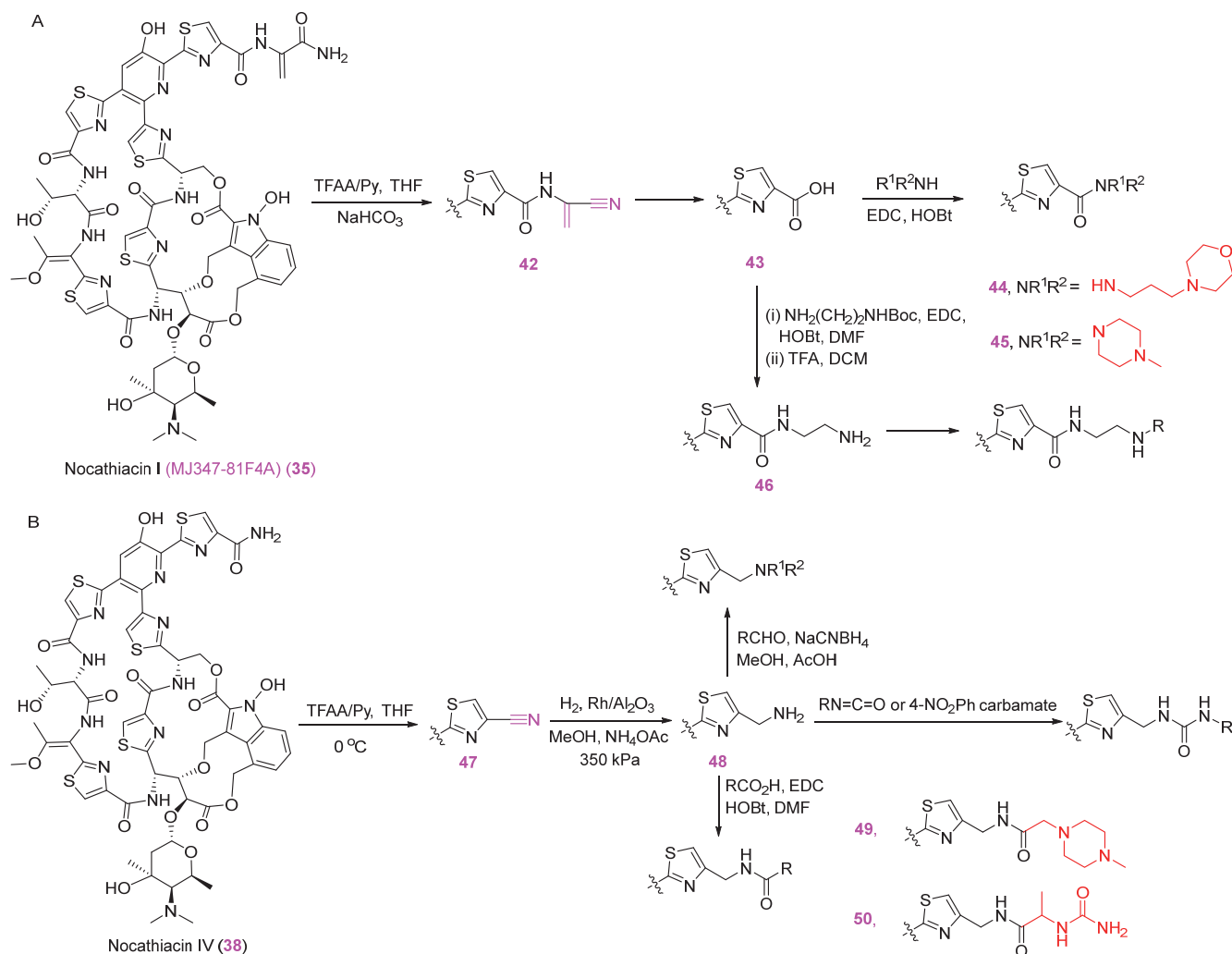


图 12 Xu 小组提出的 Nocathiacin 化学半合成反应

Figure 12 Xu's group proposed the Nocathiacin chemical semi-synthetic reaction

处添加可电离的丙酮酸单元, 提供了一种由 Nocathiacin I 到 Nocathiacin II 的有效方法. 与 Somei 小组^[60]报道的用卤代乙酸盐处理 *N*-羟基吡啶形成脱氧吡啶相比, 通过 α -卤代丙酮酸盐脱羟基的这一过程更加方便, 并且产率更高.

5.2 Nosiheptide 的化学半合成修饰研究

除了先前 Gerard Roelfes 小组提出的通过 Diels-Alder 环加成、Cu(II)催化的选择性 β -硅烷化反应以及 Cu(II)催化的 β -硼化对 Thiostrepton 中存在的脱氢丙氨酸侧链进行化学半合成修饰的方法同样适用于 Nosiheptide 体系之外(图 13), 2021 年, 我们课题组^[61]通过 Michael 加成, 在催化量三乙烯二胺的存在下 Nosiheptide 脱氢丙氨酸侧链的双键位置与单取代苯胺发生反应, 由此合成了一系列 Nosiheptide 类似物(图 14). 在引入苯胺的情况下能够增加 Nosiheptide 类似物的疏水性, 同时也可以与氨基与细菌核糖体之间形成氢键相互作用, 这有利于 Nosiheptide 类似物与核糖体靶点的结合. 通过最小抑菌浓度实验的结果表明, 这一路

径合成的 Nosiheptide 类似物对革兰氏阳性菌表现出优越的抗菌性能(表 7).

6 总结与展望

天然产物在药物发现和开发过程中发挥着非常重要的作用, 是新药研发的重要源泉. 硫肽类抗生素是一类重要的天然产物, 大多数硫肽类抗生素都具有良好的抗革兰氏阳性菌的作用, 包括多重耐药株如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌. 一些特殊的硫肽类抗生素还具有抗真菌、抗肿瘤、抗疟疾、免疫抑制等其他生物活性. 虽然硫肽类抗生素具有良好的抗菌活性且不易产生耐药性以及生物毒性低对人类、动物安全等优势, 但是硫肽类抗生素并没有在临床上应用, 主要问题是其水溶性较差、生物利用度较低. 因此, 对硫肽类抗生素进行修饰, 优化理化性质对其进一步发展具有重要意义.

本文综述了近十年硫肽类抗生素通过化学半合成修饰的方法获得其类似物的研究进展. 硫肽类抗生素复杂的化学结构使其具有多个活泼的反应位点, 这些反应

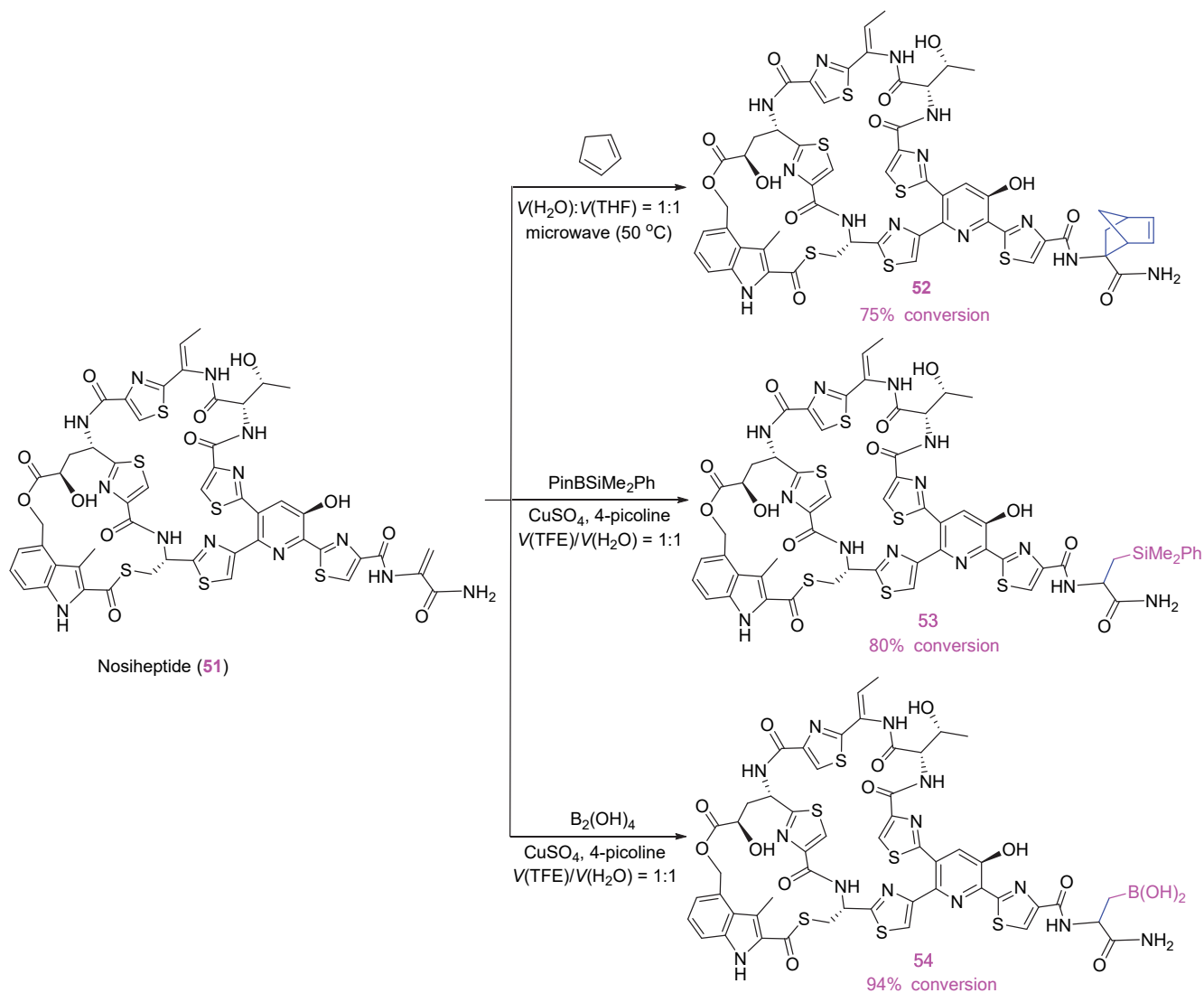


图 13 Gerard Roelfes 小组提出的 Nosiheptide 化学半合成反应

Figure 13 Gerard Roelfes's group proposed the Nosiheptide chemical semi-synthetic reaction

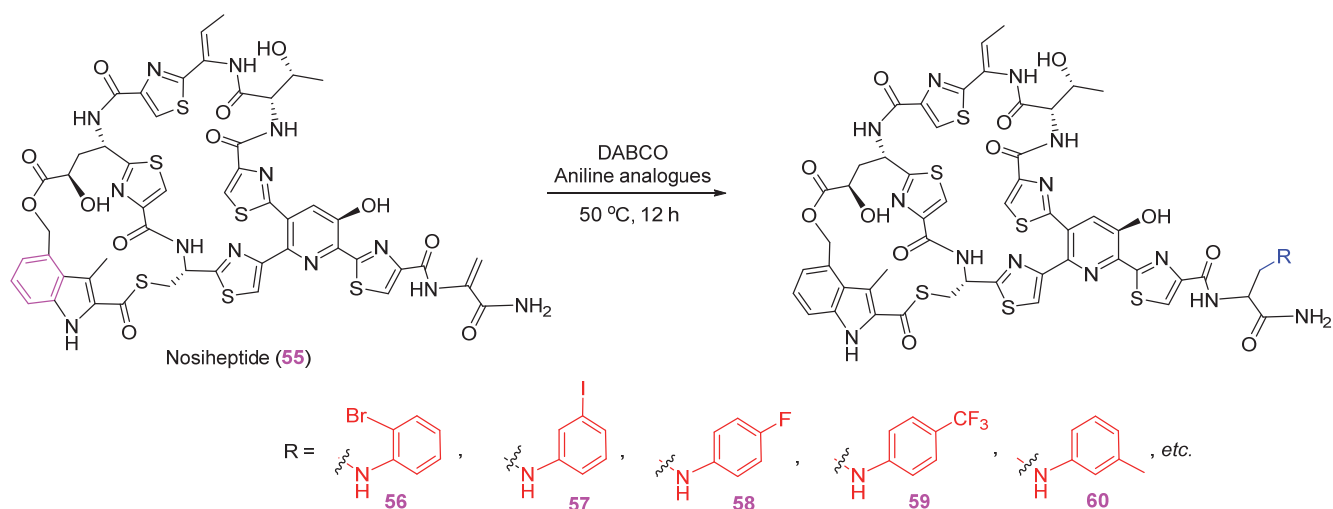


图 14 王守锋课题组提出的 Nosiheptide 化学半合成反应

Figure 14 Wang's group proposed the Nosiheptide chemical semi-synthetic reaction

表7 Nosiheptide 及其类似物的抗菌活性和产率

Table 7 Antibacterial activity and yield of Nosiheptide and its analogues

Compound	MIC ^a /($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)			Yield/%
	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	ATCC 25923	
Nosiheptide (47)	0.0078	0.031	0.062	—
56	<0.0039	0.015	0.015	91
57	<0.0039	0.0078	0.030	87
58	0.015	0.031	0.031	90
59	<0.0039	0.015	0.031	83
60	<0.0039	0.015	0.031	92

^a MIC: lowest concentration of drug that inhibits visible growth of the organism.

位点为硫肽类抗生素的化学半合成修饰提供了多样的可能。然而,目前对于硫肽类抗生素的化学半合成修饰研究集中在其脱氢丙氨酸侧链部分的碳碳双键上而对于末端酰胺部分的化学半合成修饰尚未进行研究。末端酰胺部分对硫肽类抗生素抗菌能力贡献较小,通过对末端酰胺部分进行化学半合成修饰,可以在对其抗菌作用影响较小的情况下提升其理化性质。我们认为,在今后的研究中,硫肽类抗生素环骨架的化学半合成修饰以及脱氢丙氨酸侧链末端酰胺部分的化学半合成修饰应该是未来硫肽类抗生素化学半合成修饰研究的一个有意义的方向(图 15)。

作者简介



朱凤巧,女,济南大学化学化工学院在读硕士研究生,主要从事硫肽类抗生素化学半合成修饰研究。



王文贵,男,济南大学化学化工学院讲师,硕士生导师,毕业于中国科学院上海有机化学研究所。承担山东省自然科学基金面上项目、山东省重点研发项目以及企业委托研发等项目。主要从事有机氟化学研究,包括单电子转移、金属催化、可见光催化的含氟化合物的合成、氟利昂的转化及天然产物的修饰等。

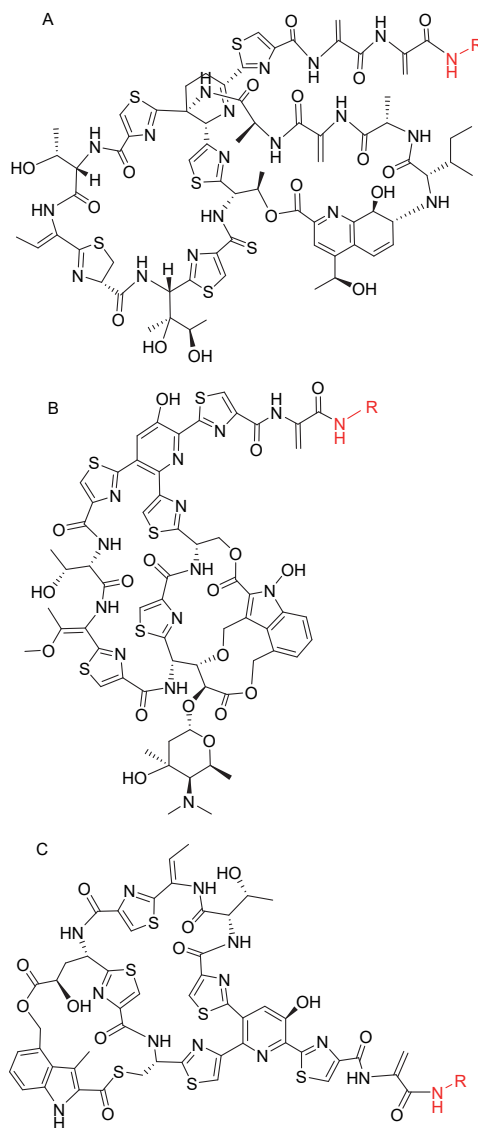


图 15 脱氢丙氨酸侧链末端酰胺部分的化学半合成修饰(A: Thioestrepton 类似物; B: Nocathiacin 类似物; C: Nosiheptide 类似物)

Figure 15 Chemical semi-synthetic modification of the amide moiety of the dehydroalanine side chain (A: Thioestrepton analog; B: Nocathiacin analog; C: Nosiheptide analogue)



瞿旭东,男,上海交通大学生命科学技术学院教授,博士生导师,毕业于中国科学院上海有机化学研究所,美国麻省理工学院化学系博士后。国家自然科学基金“优秀青年科学基金”获得者、教育部“新世纪优秀人才支持计划”、武汉大学“珞珈学者特聘教授”。承担国家自然科学基金面上项目、国家重点研发计划。主要研究天然产物碳骨架的生物合成与编辑:研究聚酮、含氮杂环和甾体三大类药用分子碳骨架的形成机制,发

展高效的生物合成方法用于碳骨架合成和结构修饰, 开发创新药物和实现药物的高效生产, 解决新药研发和工业生产过程中的瓶颈问题。



王守锋, 男, 济南大学化学化工学院教授, 济南大学化学化工学院化学系系主任, 博士生导师, 毕业于中国科学院上海有机化学研究所, 英国曼彻斯特大学访问学者。承担国家自然科学基金面上项目、国家自然科学基金青年基金、“973”项目子课题、山东省自然科学基金面上项目、山东省重点研发项目以及企业委托研发等项目。主要研究天然产物修饰: 抗生素的半合成, 药物化学生物学: 抗生素的传输, 以及含氟精细化学品的合成。在含氟化合物的合成、复杂天然产物的生物合成及其类似物的突变生物合成研究中取得一系列成果。

References

- [1] Furusawa, C.; Horinouchi, T.; Maeda, T. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2018**, *54*, 45.
- [2] Arias, C. A.; Murray, B. E. *Nat. Rev. Microbiol.* **2012**, *10*, 266.
- [3] Isenman, H.; Fisher, D. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2016**, *29*, 577.
- [4] Su, T. L. *Br. J. Exp. Pathol.* **1948**, *29*, 473.
- [5] Nicolaou, K. C.; Dethe, D. H.; Chen, Y. K. *Chem. Commun.* **2008**, *23*, 2632.
- [6] Just-Baringo, X.; Bruno, P.; Ottesen, L. K.; Cañedo, L. M.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7818.
- [7] Okumura, K.; Nakamura, Y.; Shin, C. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 1561.
- [8] Wang, N.; Saidhareddy, P.; Jiang, X. *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37*, 246.
- [9] Liao, Y.; Jiang, X. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8862.
- [10] Luo, X.; Zambaldo, C.; Liu, T.; Zhang, Y.; Xuan, W.; Wang, C.; Reed, S. A.; Yang, P.-Y.; Wang, R. E.; Javahishvili, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2016**, *113*, 3615.
- [11] Bowers, A. A.; Acker, M. G.; Koglin, A.; Walsh, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7519.
- [12] Bowers, A. A.; Acker, M. G.; Young, T. S.; Walsh, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10313.
- [13] Zhang, Q.; Chen, D.; Lin, J.; Liao, R.; Tong, W.; Xu, Z.; Liu, W. *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 21287.
- [14] Duan, L.; Wang, S.; Liao, R.; Liu, W. *Chem. Biol.* **2012**, *19*, 443.
- [15] Wang, S.; Zheng, Q.; Wang, J.; Zhao, Z.; Li, Q.; Yu, Y.; Wang, R.; Liu, W. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 106.
- [16] Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Merritt, E. A.; Xiong, X. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 685.
- [17] Hensens, O. D.; Albers-Schonberg, G. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 814.
- [18] Miyairi, N.; Mlyoshi, T.; Aoki, H.; Kohsaka, M.; Ikushima, H.; Kunugita, K.; Sakai, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 113.
- [19] Donovick, R.; Pagano, J.; Stout, H.; Weinstein, M. *Antibiot. Annu.* **1955**, *3*, 554.
- [20] Shoji, J. I.; Hinoo, H.; Wakisaka, Y.; Koizumi, K.; Mayama, M.; Matsuura, S.; Matsumoto, K. *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 366.
- [21] Benazet, F.; Cartier, M.; Florent, J.; Godard, C.; Jung, G.; Lunel, J.; Nancy, D.; Pascal, C.; Renaut, J.; Tarridec, P. *Experientia* **1980**, *36*, 414.
- [22] Li, J.; Qu, X.; He, X.; Duan, L.; Wu, G.; Bi, D.; Deng, Z.; Liu, W.; Ou, H. Y. *PLoS One* **2012**, *7*, e45878.
- [23] Xing, Y.; Draper, D. E. *Biochemistry* **1996**, *35*, 1581.
- [24] Harms, J. M.; Wilson, D. N.; Schlutzenzen, F.; Connell, S. R.; Fucini, P. *Mol. Cell* **2008**, *30*, 26.
- [25] Anborgh, P. H.; Parmeggiani, A. *EMBO J.* **1991**, *10*, 779.
- [26] Parmeggiani, A.; Krab, I. M.; Okamura, S.; Nielsen, R. C.; Nissen, P. *Biochemistry* **2006**, *45*, 6846.
- [27] Zheng, Q.; Wang, Q.; Wang, S.; Wu, J.; Gao, Q.; Liu, W. *Chem. Biol.* **2015**, *22*, 1002.
- [28] Bhat, U. G.; Halasi, M.; Gartel, A. L. *PLoS One* **2009**, *4*, e6593.
- [29] Rogers, M. J.; Cundliffe, E.; Mccutchan, T. F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 715.
- [30] Key, H. M.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15460.
- [31] Scamp, R. J.; Deramon, E.; Paulson, E. K.; Miller, S. J.; Ellman, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 890.
- [32] Richter, M. F.; Drown, B. S.; Riley, A. P.; Garcia, A.; Shirai, T.; Svec, R. L.; Hergenrother, P. J. *Nature* **2017**, *545*, 299.
- [33] Bruijn, A. D.; Roelfes, G. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 11314.
- [34] Vries, R. H. D.; Viel, J. H.; Oudshoorn, R.; Kuipers, O. P.; Roelfes, G. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 12698.
- [35] Mortensen, M.; Husmann, R.; Veri, E.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1002.
- [36] Rémond, E.; Martin, C.; Martinez, J.; Cavellier, F. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 11654.
- [37] Pujals, S.; Fernández-Carneado, J.; Kogan, M. J.; Martinez, J.; Cavellier, F.; Giral, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8479.
- [38] Zhan, B.-B.; Fan, J.; Jin, L.; Shi, B.-F. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 11058.
- [39] Vries, R. H. D.; Viel, J. H.; Kuipers, O. P.; Roelfes, G. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 11058.
- [40] Stubelius, A.; Lee, S.; Almutairi, A. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 3108.
- [41] Vries, R. H. D.; Viel, J. H.; Kuipers, O. P.; Roelfes, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 3946.
- [42] Jonker, H.; Baumann, S.; Wolf, M. A.; Schoof, S.; Hiller, D.; Schulte, K. W.; Kirschner, K. N.; Schwalbe, P.; Arndt, H. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3308.
- [43] Hegde, N. S.; Sanders, D.; Rodriguez, R.; Balasubramanian, S. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 829.
- [44] Clough, J.; Chen, S.; Gordon, E. M.; Hackbarth, C.; Lam, S.; Trias, J.; White, R. J.; Candiani, G.; Donadio, S.; Romanò, G.; Ciabatti, R.; Jacobs, J. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3409.
- [45] LaMarche, M. J.; Leeds, J. A.; Dzink-Fox, J.; Mullin, S.; Patane, M. A.; Rann, E. M.; Tiamfook, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3210.
- [46] LaMarche, M. J.; Leeds, J. A.; Amaral, K.; Brewer, J. T.; Bushell, S. M.; Dewhurst, J. M.; Dzink-Fox, J.; Gangl, E.; Goldovitz, J.; Jain, A. J. *Med. Chem.* **2011**, *54*, 8099.
- [47] LaMarche, M. J.; Leeds, J. A.; Amaral, A.; Brewer, J. T.; Bushell, S. M.; Deng, G.; Dewhurst, J. M.; Ding, J.; Dzink-Fox, J.; Gamber, G. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2376.
- [48] Fabbretti, A.; He, C.-G.; Gaspari, E.; Maffioli, S.; Brandi, L.; Spurio, R.; Sosio, M.; Jabes, D.; Donadio, S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *59*, 4560.
- [49] LaMarche, M. J.; Leeds, J. A.; Dzink-Fox, J.; Gangl, E.; Krastel, P.; Neckermann, G.; Palestrant, D.; Patane, M. A.; Rann, E. M.; Tiamfook, S. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 6934.
- [50] Bower, J.; Drysdale, M.; Hebden, R.; Jordan, A.; Lentzen, G.; Matassova, N.; Murchie, A.; Powles, J.; Roughley, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2455.
- [51] Naidu, B. N.; Sorenson, M. E.; Bronson, J. J.; Pucci, M. J.; Clark, J. M.; Ueda, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2069.
- [52] Naidu, B. N.; Sorenson, M. E.; Matiskella, J. D.; Li, W.; Sausker, J. B.; Zhang, Y.; Connolly, T. P.; Lam, K. S.; Bronson, J. J.; Pucci, M. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3545.
- [53] Xu, L.; Farthing, A. K.; Shi, Y.-J.; Meinke, P. T.; Liu, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7447.
- [54] Xu, L.; Farthing, A. K.; Dropinski, J. F.; Meinke, P. T.; McCallum, C.; Leavitt, P. S.; Hickey, E. J.; Colwell, L.; Barrett, J.; Liu, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3531.
- [55] Sokolovsky, M.; Wilchek, M.; Patchornik, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1202.
- [56] Regueiro-Ren, A.; Ueda, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8699.
- [57] Xu, L.; Farthing, A. K.; Dropinski, J. F.; Meinke, P. T.; McCallum, C.; Hickey, E.; Liu, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 366.

- [58] Regueiro-Ren, A.; Naidu, B. N.; Zheng, X.; Hudyma, T. W.; Connolly, T. P.; Matiskella, J. D.; Zhang, Y.; Kim, O. K.; Sorenson, M. E.; Pucci, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 171.
- [59] Connolly, T. P.; Regueiro-Ren, A.; Leet, J. E.; Springer, D. M.; Goodrich, J.; Huang, X.; Pucci, M. J.; Clark, J. M.; Bronson, J. J.; Ueda, Y. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 550.
- [60] Somei, M.; Tsuchiya, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 3145.
- [61] Fan, Y.; Chen, H.; Mu, N.; Wang, W.; Zhu, K.; Ruan, Z.; Wang, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *31*, 115970.

(Cheng, F.)