

• 专论与综述 •

新型 Hydantocidin 类似物的研究进展

王进敏^a, 韩金涛^a, 匡宇^b, 金淑惠^a, 王明安^{*a}

(中国农业大学 ^a应用化学系, ^b动物医学院, 北京 100193)

摘要: Hydantocidin 是一个天然螺核苷类化合物, 具有较高的内吸性除草活性, 但对非靶标生物毒性低, 极具开发潜力。近年来, 人们对 Hydantocidin 的糖类、脱氧类似物、环二肽、交联结构类似物等新型衍生物的合成及生物活性进行了研究, 并取得了丰富的研究成果。对这些新型 Hydantocidin 类似物的研究进展进行了综述。

关键词: Hydantocidin 类似物; 合成; 生物活性

中图分类号: O629

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2008)04-0392-12

Progress on the Synthesis of Novel Hydantocidin Analogues

WANG Jin-min^a, HAN Jin-tao^a, KUANG Yu^b, JIN Shu-hui^a, WANG Ming-an^{*a}

(^a Department of Applied Chemistry, ^b College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing 100193 China)

Abstract Hydantocidin is the first natural spiro-nucleoside which was isolated from the culture broth of *Streptomyces hygroscopicus* SANK 63584. It exhibited potential herbicidal activity with efficiency similar to glyphosate against lots of weeds with high selective toxicity between plants and animals. Recently, the novel hydantocidin analogues including carbohydrate, deoxy, cyclicpeptide, and hybrid analogues were synthesized and their activity was assayed. The progress on the research of these novel hydantocidin analogues was reviewed.

Key words hydantocidin analogue; synthesis; biological activity

1991年 Nakajima 等人从 *Streptomyces hygroscopicus* SANK 63584 的培养液中分离得到一种抗生素 Hydantocidin^[1], 首次通过 ¹H NMR、¹³C NMR、X-射线方法等确定其为具有独特结构单元的螺核苷, 生物活性测定结果表明, 其对多种一年生和多年生杂草显示出很好的除草活性, 与草甘膦相当, 高于双丙氨磷, 却对非靶标生物显示出极低的毒性。由于 Hydantocidin 具有独特的化学结构, 以及良好的生物活性, 引起了合成化学家浓厚的兴趣, 除了 Hydantocidin 的全合成方法外, 还开展了对其新颖的结构类似物的研究。笔者对新型 Hydantocidin 类似物如含葡萄糖、半乳糖、鼠李糖、

阿拉伯糖、来苏糖以及巴比妥酸、环二肽等结构类似物的合成及其生物活性研究进展进行综述, 旨在为该类药物结构-活性关系研究, 以及对其它类似天然产物的结构改造提供可以借鉴的思路和方法。

1 新型 Hydantocidin 糖类化合物的合成

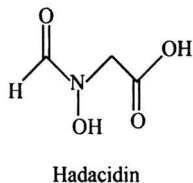
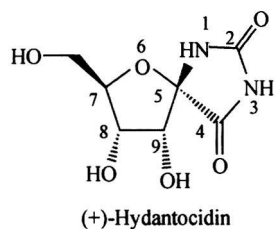
1.1 Hydantocidin 脱氧类似物 6, 7, 9 和 10 的合成

Agasindin 等^[2]在研究糖苷磷酸化酶抑制剂时合成了新的 Hydantocidin 脱氧类似物, 他们以

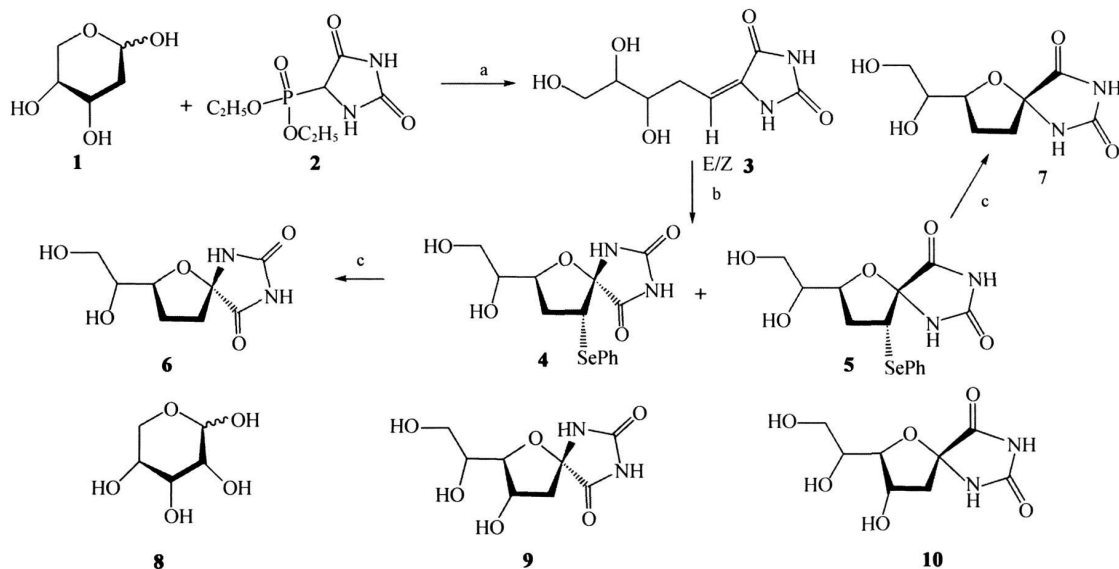
收稿日期: 2008-05-10; 修回日期: 2008-08-20.

作者简介: 王进敏 (1978-), 男, 河北唐山人, 博士研究生; * 通讯作者 (Author for correspondence): 王明安 (1965-), 男, 四川中江人, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事大环化合物及天然产物化学等的研究. 联系电话: 010-62734093 Email: wangma@cau.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 20772150); “863”计划资助项目 (No. 2006AA10A209).



化合物 **1** 为原料通过与磷酸酯 **2** 反应生成具有混合构型的烯烃 **3** **3** 在苯基氯化硒作用下环化得到一对差向异构体 **4** 和 **5** 这是构成 Hydan tocid in 的关键步骤, **4** 和 **5** 分别经氢解脱掉苯硒基得到一对脱氧类似物差向异构体 **6** 和 **7**。按照同样的路线以 **8** 为原料合成了 **9** 和 **10**, 如 **Scheme 1** 所示。



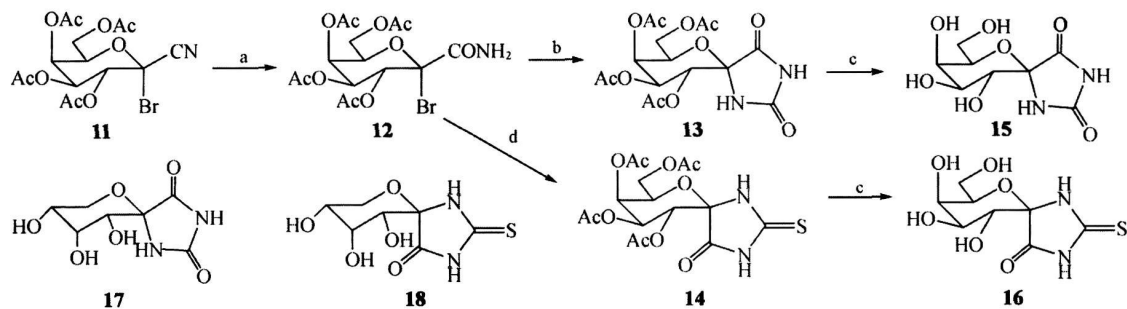
图式 1 Hydan tocid in 脱氧类似物的合成

Scheme 1 Synthesis of deoxy-hydantocidin analogues

1.2 Hydan tocid in 的半乳糖、阿拉伯糖和葡萄糖类似物的合成

Ösz等^[3a]将 Hydan tocid in 结构中的呋喃核糖结构改变得到了 Hydan tocid in 半乳糖和阿拉伯糖类似物及其硫羰基类似物。以半乳糖类似物合成为例, 采用直接合成路线, 以 1-氧基-1-溴-乙酰基半乳糖衍生物 **11** 为原料, 经水解和与氰酸银反应关环生成 **13** 再经水解得到 Hydan tocid in 吡喃半

乳糖类似物 **15** 将 **12** 与硫氰酸银或硫氰酸钾反应关环, 则生成螺碳构型翻转的硫羰基类似物 **14** 继而水解后得到 **16**, 螺碳构型翻转的原因尚不完全清楚 (Scheme 2)。采用相同的方法, 合成了阿拉伯糖类似物 **17** 和 **18**。但由于原料为 1-氧基-1-溴-乙酰基半乳糖和阿拉伯糖, 因而受到一定的限制, 若能解决原料问题, 将是一条具有较好前景的合成路线。

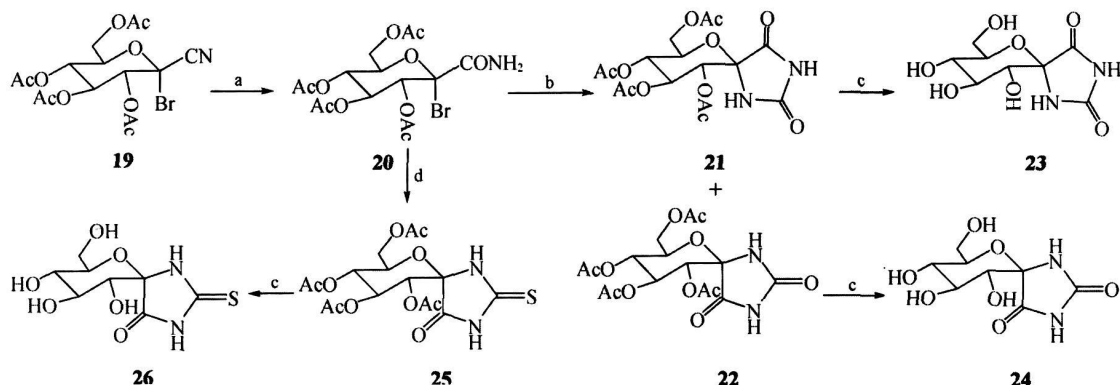


图式 2 Hydan tocid in 吡喃半乳类似物的合成 (一)

Scheme 2 Synthesis of galactopyranose analogue of hydantocidin

Ösz 等^[3b]采用相同的方法合成了 Hydan-
bocidin吡喃葡萄糖类似物 **23**、**24**和 **26**(**Scheme 3**), 与之不同的是, 葡萄糖衍生物在与氰酸银反应
关环时生成了一对异构体 **21**和 **22**, 而与硫氰酸银
或硫氰酸钾反应关环时则只生成螺碳构型翻转的

硫碳基类似物 **25**。对其抑制糖苷磷酸化酶的活性
及动力学的研究发现, **24**对肌肉糖苷磷酸化酶 b
的 $K_i = 4.2 \mu\text{mol/L}$, **26**的 $K_i = 5.1 \mu\text{mol/L}$, 均是良
好的糖苷磷酸化酶抑制剂, 而 **23**的活性较差 ($K_i =$
 $105 \mu\text{mol/L}$), 这显然与螺碳构型不同有关。



a) TlCl , $\text{H}_2\text{O}/\text{HOAc}$, 0°C . b) AgOCN , CH_3NO_2 , 80°C . c) NaOCH_3 , CH_3OH , r t d) AgSCN or KSCN , CH_3NO_2 , 80°C .

图式 3 Hydanbocidin吡喃葡萄糖类似物的合成 (一)

Scheme 3 Synthesis of glucopyranose analogue of hydantocidin

1.3 以叠氮中间体为关键原料合成鼠李糖、半乳糖、葡萄糖、甘露糖、赤鲜糖和来苏糖类似物

1.3.1 以叠氮中间体衍生的脲为中间体关环构筑 Hydanbocidin 环的合成 Brandstetter 等^[4a] 1996 年在 Hydanbocidin 结构基础上将呋喃核糖结构衍生为半乳糖得到了 Hydanbocidin 半乳糖类似物 **15**。他们以乙酰基保护的半乳糖 **27** 为原料, 经酯化、脱保护、再经丙酮和含硅基团保护、NBS 溴化并与叠氮钠反应生成 **31** 后, 再经还原、成脲并关环构筑了目标分子的基本骨架, 经酸性水解脱出保护基得到目标化合物 **15** 如 **Scheme 4**。

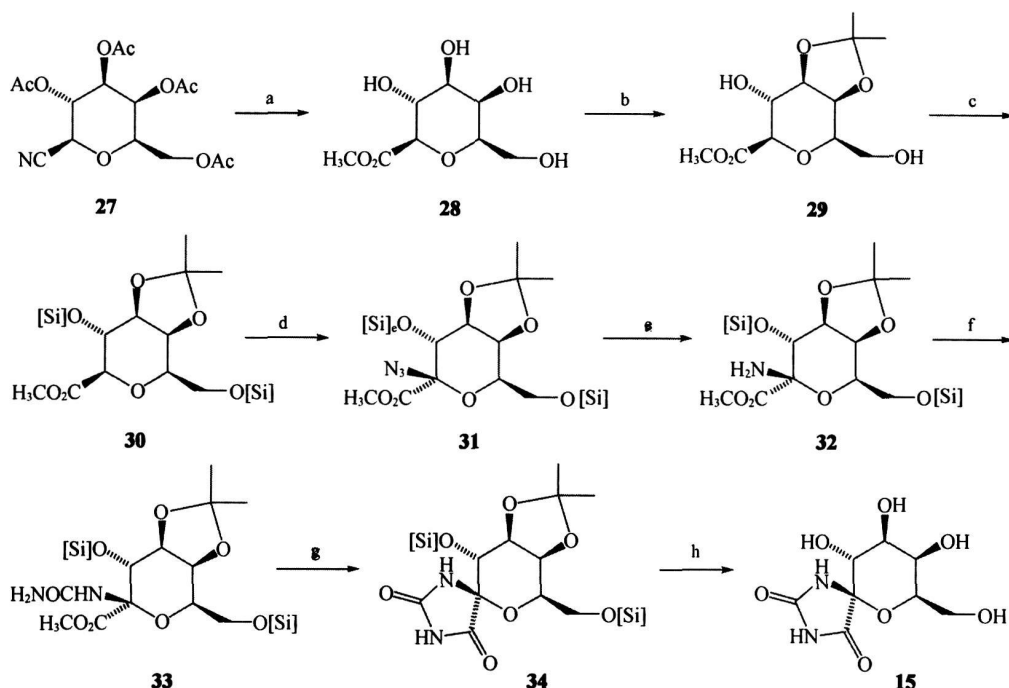
Richard 等^[4b] 将 Hydanbocidin 结构中的呋喃核糖衍生为葡萄糖, 得到了 Hydanbocidin 葡萄糖类似物 **43** 及其差向异构体 **44**。他们以苄基保护的 **35** 为原料, 经 **Scheme 5** 所示的路线在成脲一步分离得到一对差向异构体 **39** 和 **40**, 分别再经关环和钨碳氢化脱保护基得到。

de la Fuente 等^[4c] 人采用不同的起始原料 **45** 经叠氮中间体 **46** 取代脲 **47** 并关环构筑 Hydanbocidin 环得到 **48** 再经酸性水解和关环构建葡萄糖环直接得到了 **43** 和 **44** 的 1:2 混合物, 但难于分离。他们发现若先将其转化为苯甲醛的缩醛混合物, 再用快速层析法则很容易将其分离, 然后再分别用酸性水解或钨碳氢化等不同的方法脱除苯甲醛则可以分别得到 **43** 和 **44**。该方法的优点是

从还原为氨基到形成糖环的三步可以用一锅法来完成, 得到 **43** 和 **44** 的混合物也只有两步反应, 但缺点是希望得到的 **43** 的量较少, 异构体分离较难。

采用这种方法, Estevez 等^[4d] 由鼠李糖经多步转化得到呋喃关键中间体 **49** 经还原、成脲、关环和酸性水解脱出保护基得到呋喃鼠李糖类似物 **52**。

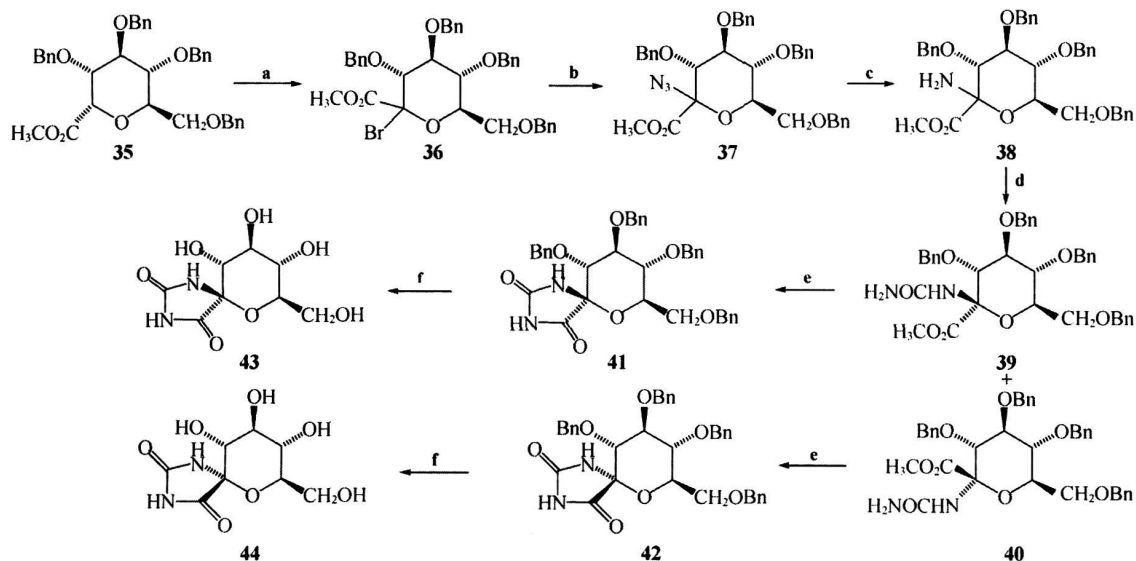
上述合成的都是 Hydanbocidin 吡喃葡萄糖类似物, 鉴于 Hydanbocidin 结构中是具有呋喃环的核糖, 为此人们也在探索 Hydanbocidin 呋喃葡萄糖类似物的合成, 以了解两类衍生物在生物活性上的差别。Brandstetter 等^[4e] 探索了两条不同的合成路线, 其中一条以 **53** 为原料采用完全类似于 **Scheme 5** 的路线, 在关键的叠氮还原一步时生成了所需的呋喃葡萄糖片段, 但由于中间体分离困难, 合成收率较低而没有实用价值; 另一条路线以 **54** 为原料, 经 9 步反应后分离得到 Hydanbocidin 呋喃葡萄糖类似物 **57** 及其差向异构体 **58** 但 **57** 和 **58** 均含有一个取代苯基。为此他们^[4f] 又以中间体胺为原料, 与氰酸钾作用后得到一对差向异构体脲, 经类似方法得到化合物 **59** 和 **60**。有意思的是, 他们还发现若用 **59** 的前体直接经 $\text{Dioxane}/\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 1:1:1 体系水解则得到 **60**, 而 **60** 的前体经相同条件水解则得到 **59**, 说明水解一步发生了螺碳构型的翻转。



a) CH_3OH , HCl . b) acetone, CSA . c) TBDMSOTf , NEt_3 . d) NBS , $(\text{PhCO})_2\text{O}$, CCl_4 ; then NaN_3 , DMF .
e) $\text{H}_2/\text{Pd-C}$, CH_3OH . f) KCNO , HOAc . g) $t\text{-BuOK}$, THF . h) $\text{Dioxane}/\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 1:1:1.

图式 4 Hydantocidin 吡喃半乳类似物的合成 (二)

Scheme 4 Synthesis of galactopyranose analogue of hydantocidin



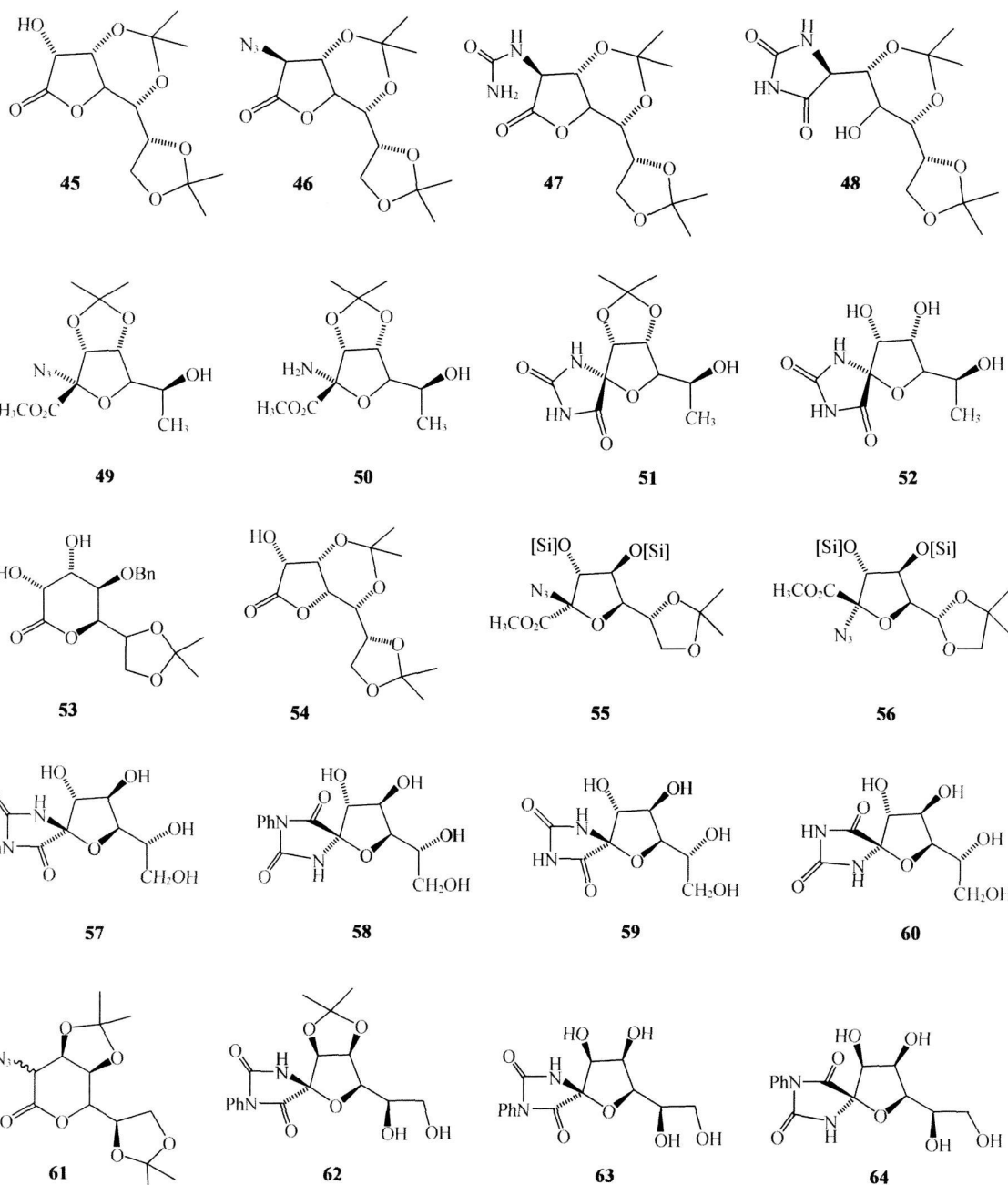
a) $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NLi}$, then CBr_4 . b) NaN_3 , DMF . c) $\text{H}_2/\text{Pd-C}$, AcOEt . d) KCNO , HOAc . e) $t\text{-BuOK}$, THF . f) $\text{H}_2/\text{Pd-C}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, HCl .

图式 5 Hydantocidin 吡喃葡萄糖类似物的合成 (二)

Scheme 5 Synthesis of glucopyranose analogue of hydantocidin

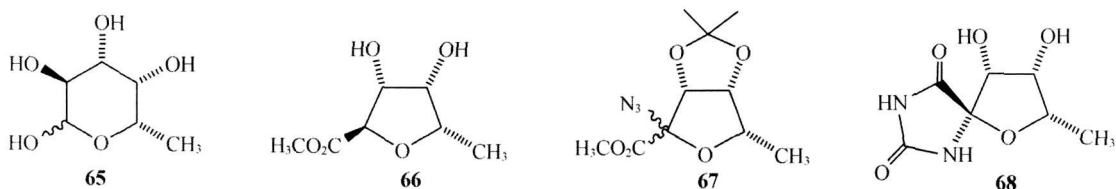
Burton 等^[4 g 4 h 4 i]采用这种合成方法以 **61** 为原料合成了 Hydantocidin 的呋喃甘露糖类似物。在合成过程中,曾尝试用合成 Hydantocidin C5 差向异构体的方法,结果均告失败,于是设计了一条新的采用叠氮和脒为关键中间体的合成路线。**61**

经还原和溴化两步反应得到一对缩环中间体氨基酸甲酯,它们经与氰酸苯酯反应及在甲醇作用下关环得到一对保护的甘露糖前体类似物,再经酸性水解得到 **63** 和 **64** 若经部分水解则得到 **62** 三个化合物分子中都含有一个苯基不易除去。



Bleriot等^[5]在前人基础上以岩藻糖 65为原料,经多步反应得到酯化产物 66和叠氮产物 67

后,通过类似的方法得到了 Hydantocidin 6-去氧-L-呋喃来苏糖衍生物 68



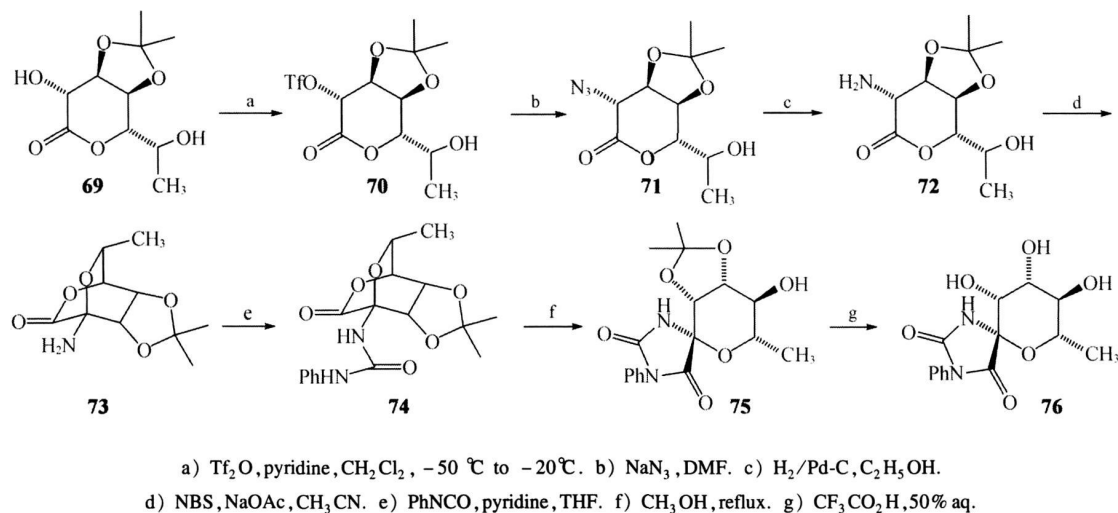
1.3.2 以叠氮中间体衍生的双环内酯为中间体内关环构筑 Hydantocidin 环的合成方法 Estevez等^[6a]在 Scheme 6中,以鼠李糖转化得到的 69为原料制备得到 70后,采用前述类似方法得到 72 其在

NBS和醋酸钠作用下关环得到关键中间体双环内酯 73 再经与 Scheme 5 类似的方法得到 Hydantocidin 吡喃鼠李糖类似物 76。在这条路线中,关键中间体 73的形成控制了产物的立体化

学, 最后得到构型唯一的产物 **76**, 但其氮原子上也含有一个苯基不易除去。

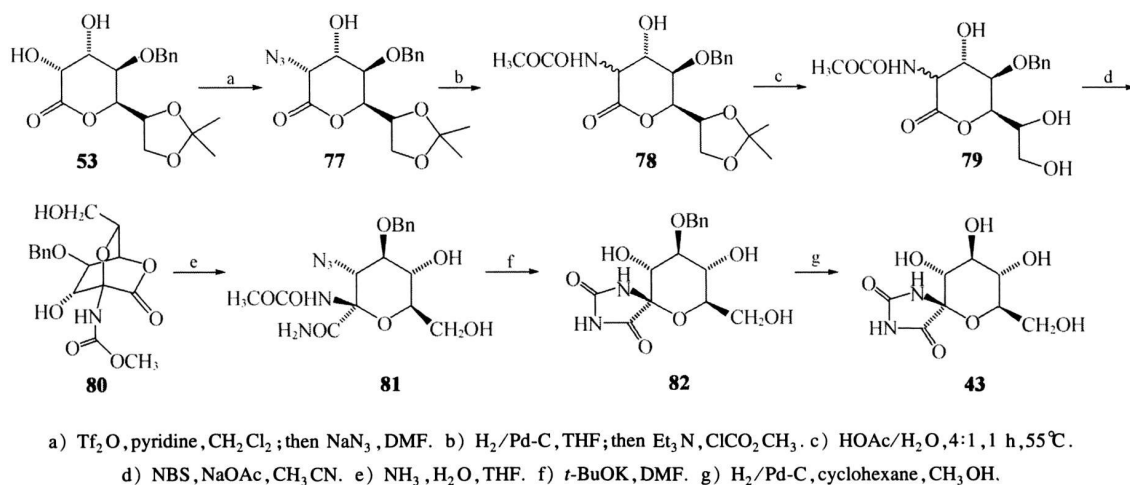
K r lle 等^[6]人采用类似 **Scheme 6** 的方法合成了 **43** 以及 **43** 的相关氨基、羟基和甲基衍生物 **83**、**84** 和 **85**, 如 **Scheme 7**。生物活性测试结果表

明, 氨基和甲基衍生物 **83** 和 **85** 均是糖苷磷酸化酶的弱抑制剂 ($K_i = 146$ 和 $120 \mu\text{mol/L}$), 而 **43** 和羟基衍生物 **84** 是糖苷磷酸化酶的强抑制剂 ($K_i = 3$ 和 $3.9 \mu\text{mol/L}$)。



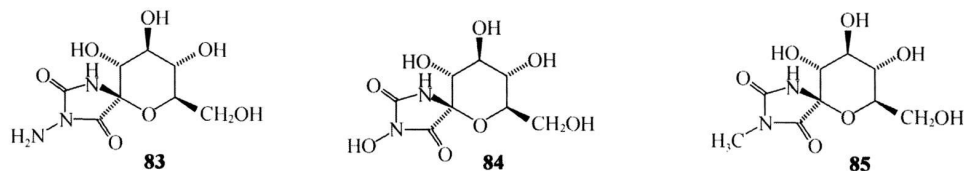
图式 6 Hydan tocid in 吡喃鼠李类似物的合成

Scheme 6 Synthesis of rhamnopyranose analogue of hydan tocid in



图式 7 Hydan tocid in 吡喃葡萄糖类似物的合成

Scheme 7 Synthesis of glucopyranose analogue of hydan tocid in



1.4 Hydan tocid in 呋喃赤鲜糖类似物 **94** 和 **95** 的合成

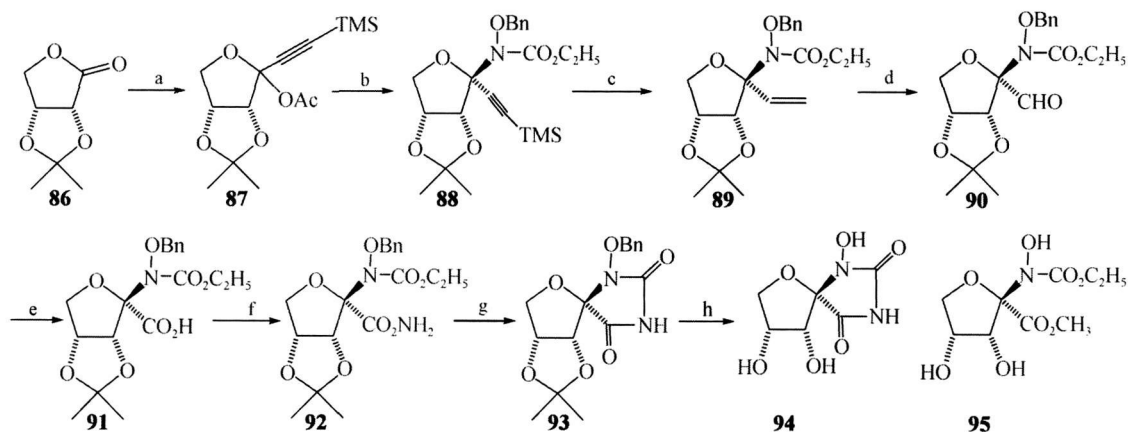
在合成 Hydan tocid in 的糖类衍生物中, 前述半乳糖、鼠李糖和葡萄糖均有得到呋喃糖和吡喃糖

衍生物的情况, 反应条件决定了产物的结构, 而 Hydan tocid in 结构中的糖为呋喃糖形式, 所以早在 1995 年 H anessian 等人^[7]就将 Hydan tocid in 中的呋喃核糖结构改变为呋喃赤鲜糖合成了新的含呋

喃赤鲜糖的 Hydan to ci n 类似物 **94** 和一个开环化合物 **95** 如 **Scheme 8** 所示。但是生物活性测定结果表明, **94** 和 **95** 对单子叶和双子叶植物均无明显的除草活性, 这可能与分子中在 C-5 位缺少羟甲基而在植物体内不能进行 Hydan to ci n 相似的磷酸化作用有关。

Estevez 等^[8a 8b] 将关键中间体 **96** 通过多步反应首次合成了在呋喃甘露糖异头碳上引入氨基酸

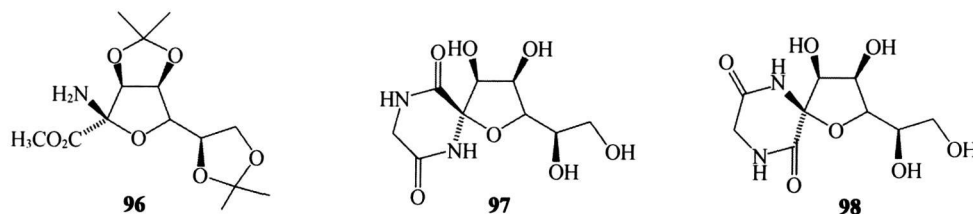
的三肽、四肽和环肽类化合物, 其中环二肽可以看作是 Hydan to i n 环的扩环产物, 如中间体 **96** 与苄氧羰基保护的甘氨酸在 N, N-二环己基亚胺 (DCC) 和 1-羟基苯并三唑作用下得到保护的肽, 除去苄氧羰基保护基的肽在叔丁醇钾作用下关环后再经酸性水解得到 Hydan to ci n 环二肽类似物 **97** 和 **98**, 其在叔丁醇钾和 DMF 中可以发生互变, 值得关注。



a) Li-C≡C-TMS, then Ac₂O. b) NaH/BnONHCO₂C₂H₅, TMSOTf. c) TBAF, THF; then H₂/Pd-C, quinoline. d) O₃, CH₂Cl₂; then Me₂S. e) NaClO₂/NaHPO₄, *t*-BuOH/H₂O. f) PyBROP/NH₃. g) TBAF, THF. h) Dowex-H⁺; then H₂/Pd-C.

图式 8 Hydan to ci n 呋喃赤鲜糖类似物的合成

Scheme 8 Synthesis of erythrofurranose analogue of hydan to ci n



综上所述, Hydan to ci n 糖类衍生物主要是在保留 Hydan to i n 环的同时, 将分子中的核糖部分用常见的半乳糖、鼠李糖、葡萄糖、甘露糖、阿拉伯糖、赤鲜糖、来苏糖以及脱氧糖来替代得到的化合物, 其中除 **94** 和 **95** 没有显示明显的除草活性外, 这些化合物大多没有经过与 Hydan to ci n 相同或相近的除草生物活性的测试, 尚需要进一步的活性测试工作来探讨该类型化合物的结构-活性关系。部分化合物具有良好的糖苷磷酸化酶的抑制活性, 其中化合物 **16** 与糖苷磷酸化酶复合物的晶体结构已得到 X-射线衍射确证^[9], 并经实验证明其是糖苷磷酸化酶的高选择性抑制剂, 对于开发新的抗糖尿病药物具有重要的指导作用。

2 Hydan to ci n 的 hydan to i n 环扩环和其它类化合物的合成

2.1 含巴比妥酸结构的 Hydan to ci n 类似物 **103** 和 **108** 的合成

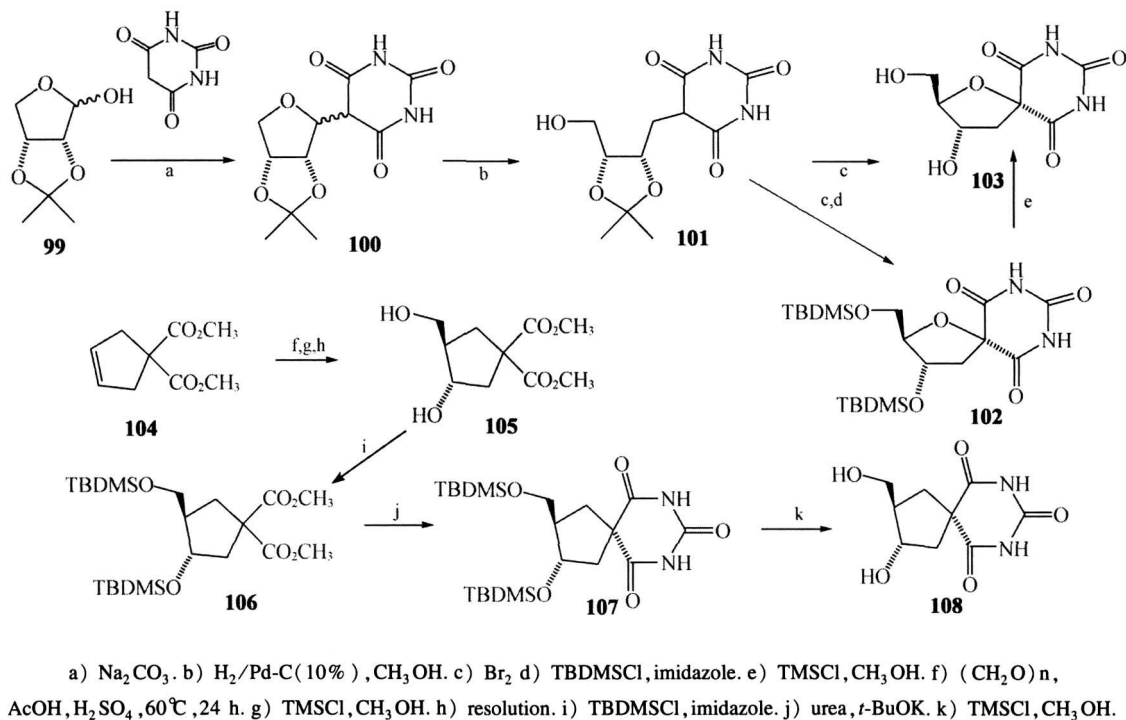
Renard 等^[10] 以四碳糖 **99** 与巴比妥酸反应得到中间体 **100**, **100** 经 Pd/C 催化氢化得到 **101**, **101** 在溴的作用下直接环化合成了含巴比妥酸结构的 Hydan to ci n 类似物 **103**, 但收率较低, 若将 **101** 经溴作用后的粗产物再经硅烷化保护则得到 **102**, 再脱保护可得到化合物 **103**, 收率较高; 他们以环戊烯衍生物 **104** 为原料, 经三步反应得到 **105**, **105** 经保护合成 **106** 后与脲反应环合生成 **107**, **107** 经脱保护得到 **103** 的环戊烷类似化合物 **108**, 如

Scheme 9所示。

2.2 Hydan tocid in糖环和 Hydan toin环同时改变的新型化合物

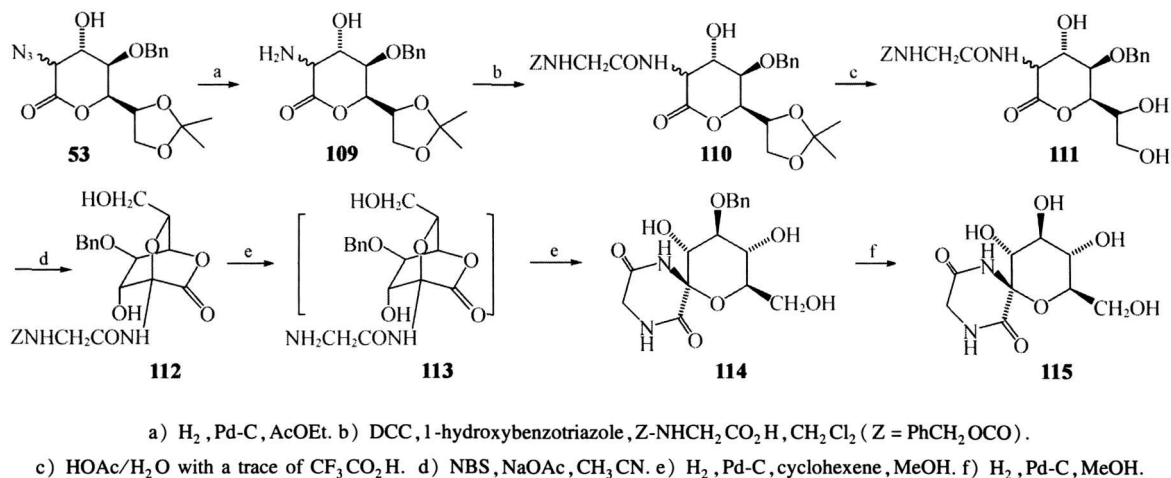
K r lle等^[11]在合成化合物 **43**并发现其对糖苷磷酸化酶具有良好抑制活性后, 又设计保留 **43**分子中的吡喃葡萄糖部分, 将 Hydan toin环扩展为环二肽结构的化合物。以 Scheme 7中的 **53**为原

料得到含吡喃葡萄糖结构的环二肽 **115**, 如 Scheme 10。经测试 **115**对糖苷磷酸化酶的抑制活性($K_i = 59.7 \mu\text{mol/L}$)不如 **43**通过晶体衍射证明两个化合物与糖苷磷酸化酶的结合能力有明显区别, 这主要是由于 **43**具有相对刚性的耦合结构(rigid-fused ring structure), 而 **115**具有平面或弯曲型构象所致。



图式 9 含巴比妥酸结构的 hydan tocid in 类似物的合成

Scheme 9 Synthetic route of hydan tocid in analogues containing barbituric acid moiety

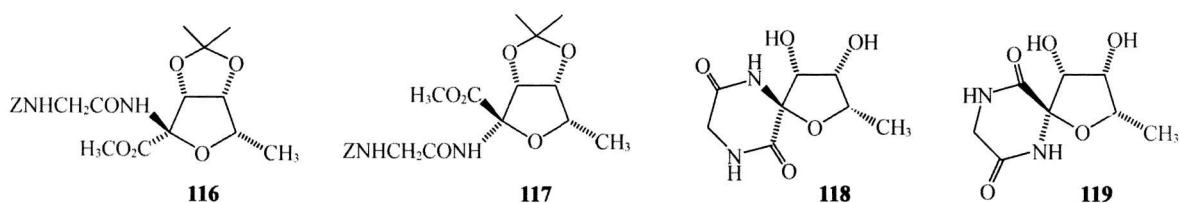


图式 10 Hydan tocid in 吡喃葡萄糖环二肽类似物的合成

Scheme 10 Synthesis of glucopyranose cyclic dipeptide analogue of hydan tocid in

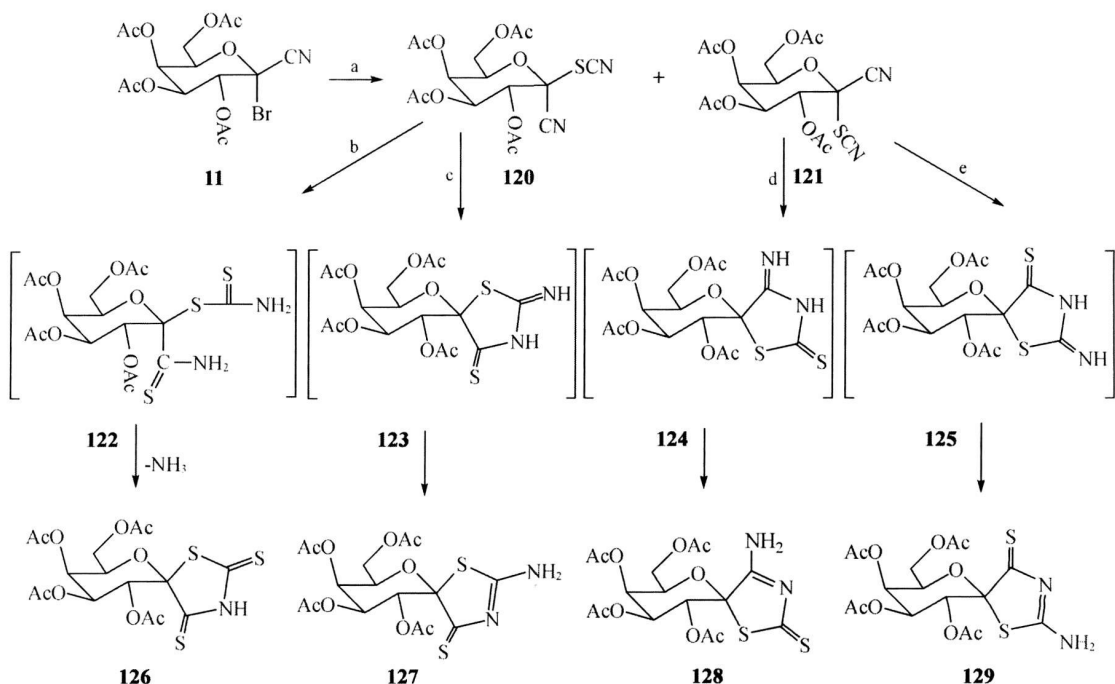
B leri ot等^[10]在化合物 **68**的基础上, 又设计以中间体 **67**为原料经差向异构体 **116**和 **117**关环得

到了含有环二肽的 6-去氧-L-呋喃来苏糖衍生物 **118**和 **119**。



Ösz等^[12]则设计合成了含吡喃半乳糖基的螺噻唑和噻唑啉化合物,但是这些化合物已经将Hydantocidin分子中的Hydantoin环作了较大改变。他们以2,3,4,6-四乙酰-1-溴-1-去氧半乳糖基氰**11**为基本原料,经与硫氰酸银或硫氰酸钾在硝基甲烷中回流反应后,分离得到一对差向异构体**120**和**121**,其中异构体**120**在氯仿/乙醇溶剂体系

中以及在三乙胺存在下与硫化氢发生加成反应,经中间体**122**得到化合物**126**或经中间体**123**得到**127**,其中**126**是主要产物;另一个异构体**121**在相同的条件下反应得到化合物**128**和**129**,其中**128**是主要产物,如Scheme 11。这些化合物都是乙酰化的衍生物,可以经水解除去乙酰基保护基得到最后的产物,但作者并未报道相关结果。



a) AgSCN or KSCN, CH₃NO₂, reflux. b) and c) H₂S, CHCl₃/C₂H₅OH, Et₃N. d) and e) H₂S, CHCl₃/C₂H₅OH, Et₃N.

图式 11 Hydantocidin吡喃半乳糖螺噻唑和噻唑啉类似物的合成

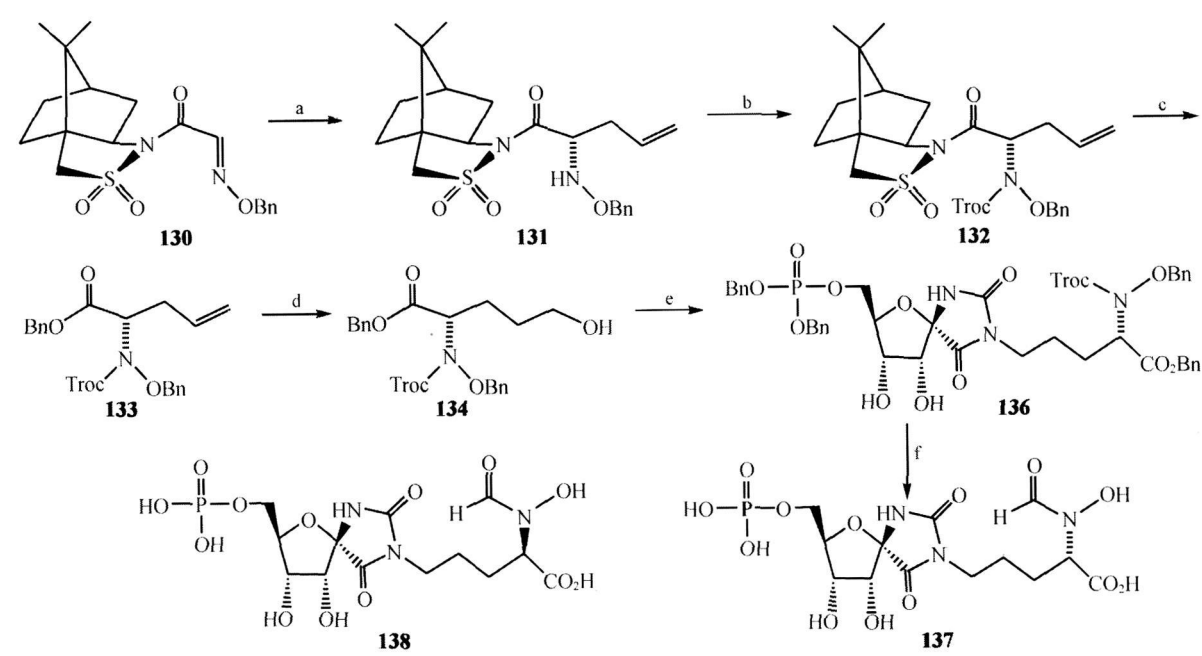
Scheme 11 Synthesis of galactopyranose spiro-thiazoline analogs of hydantocidin

2.3 新型Hydantocidin和Hadacidin交联化合物

在进行Hydantocidin呋喃赤鲜糖类似物**94**的合成及生物活性研究工作后, Hanessian等^[13]将Hydantocidin与AdSS酶的另一个抑制剂Hadacidin交联,合成了结构全新的化合物。他们以实验室合成的苄烷衍生物**130**为原料,经四步反应得到所需构型的侧链结构片段**134**,再与Hydantocidin-5'-磷酸苯酚酯(**135**)发生Mitsunobu反应生成交联化合物**136**后,经还原、水解和脱保护基得到目标化合物**137**。通过**130**的异构体采

用相同的方法合成了**138**,如Scheme 12。

生物活性实验证明,**137**和**138**均具有良好的除草活性,它们对大肠杆菌和小麦AdSS酶的IC₅₀值见表1。**137**对两种AdSS酶的IC₅₀值均比Hydantocidin和Hadacidin小,其中对大肠杆菌AdSS酶的活性比Hydantocidin提高了近15倍,对小麦AdSS酶的活性提高了近6倍,而异构体**138**的IC₅₀值与Hydantocidin相比变化不大,说明交联抑制剂**137**的设计是非常成功的。



a) $\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2\text{Br}$, Zn/THF , NH_4Cl ; b) $\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{OCOC}$, DMA P, pyridine, CH_2Cl_2 ; c) LiOH , THF; then BnOH , EDC, DMA P, THF; d) 9-BBN, THF; then NaOAc , H_2O_2 ; e) 135, Ph_3P , DIAD, THF, 60°C ; f) Zn , HOAc; then 96% HCO_2H , Ac_2O ; H_2 , Pd-C, MeOH.

图式 12 Hydan to cid in 和 hadacid in 交联结构类似物的合成

Scheme 12 Synthesis of hybrid analogues of hydan to cid in and hadacid in

表 1 Hadantocid in, hadacid in, 化合物 137 和 138 的抑制活性

Table 1 Inhibitory activity of hydan to cid in, hadacid in, 137 and 138 (IC₅₀, μmol/L)

抑制剂 Inhibitor	Hydan to cid in	Hadacid in	137	138
大肠杆菌 E. coli AdSS	0.675	3.5	0.043	0.665
小麦 Wheat AdSS	1.35	12	0.200	8.93

目前已经获得了化合物 137 和 138 与 AdSS 酶复合物的晶体结构, 其中 137 占据了原来 AdSS 酶由腺苷单磷酸和天冬氨酸占据的位置, 其侧链采取了一种可以使分子中的 Hydan to cid in 和 Hadacid in 最大程度与 AdSS 酶结合的构象; 138 也占据了与 137 相同的位置, 但 AdSS 酶端基氨基酸和 138 的侧链采取的构象稍有不同, 这些差异可能决定了它们生物活性的显著区别。图 1 所示晶体结构为电子云密度图, 图中虚线表示 137 或 138 与 AdSS 酶间的氢键结合。

2.4 仿生物素的 Hydan to cid in 化合物

Fory 等^[14]为了模拟 Hydan to cid in 的化学结构, 合成了仿生物素 (Biotin) 的简化模型化合物 148, 合成路线如 Scheme 13。这里得到的 147 和 148 均为消旋体。实验发现这两种化合物对多种杂草并无明显除草活性, 对 Hydan to cid in 的作用靶

标 AdSS 酶也没有显著抑制作用, 说明设计合成仿生物素的 Hydan to cid in 类似物是不成功的。

综上所述, 对 Hydan to cid in 的 Hydan to in 环和糖环同时进行改造的化合物尚不多见, 已合成的化合物也尚未进行与 Hydan to cid in 相同或相近的除草生物活性的测试, 化合物的结构-活性关系研究尚待进一步研究。尽管化合物 115 对糖苷磷酸化酶的抑制活性不如 43, 但其与糖苷磷酸化酶复合物的晶体结构也提供了许多药物设计方面的信息^[9]。另外, 设计合成的新型 Hydan to cid in 与 Hadacid in 交联化合物 137 表现了非常好的抑制 AdSS 酶活性和除草活性, 但是由于使用的试剂特殊, 合成路线较长, 实现工业化有很大困难。而合成的仿生物素 Hydan to cid in 类似物既无除草活性, 对 AdSS 酶也没有显著抑制作用, 与原来设想相去甚远, 应引以为鉴。

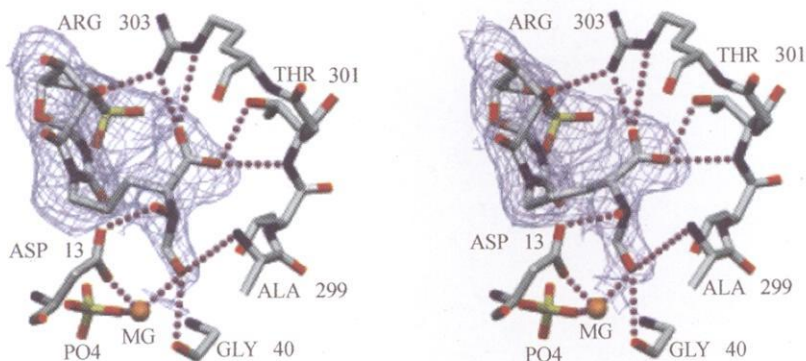
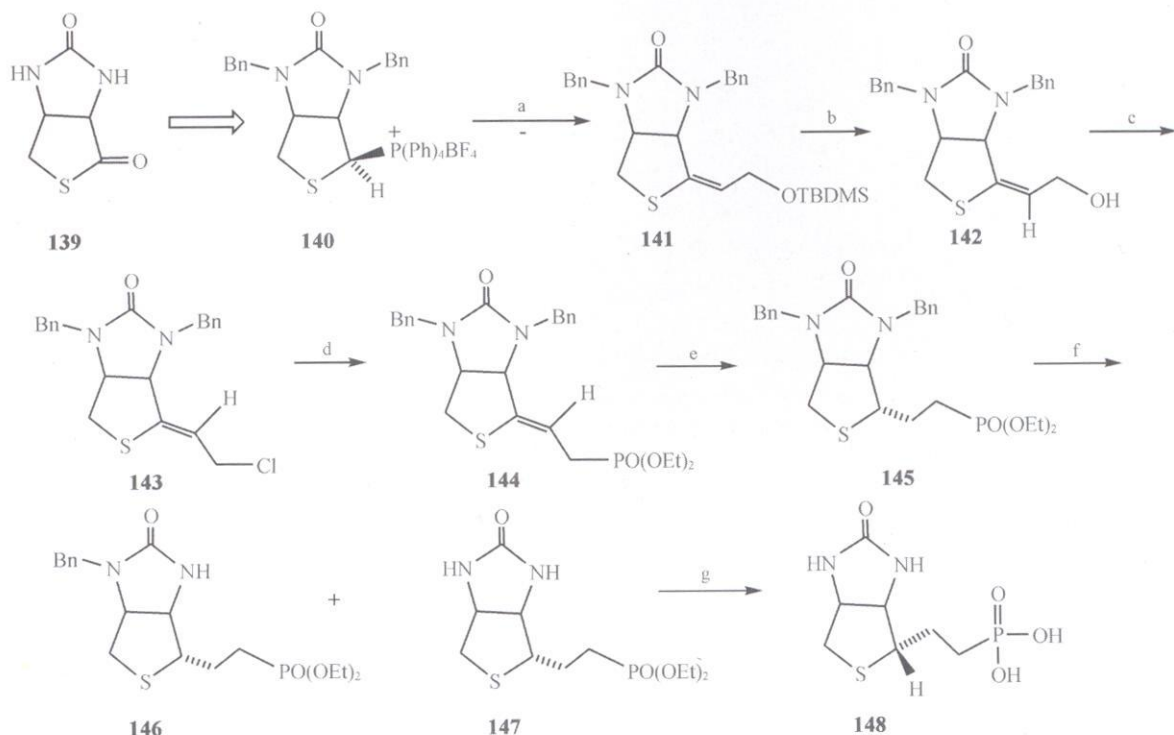


图 1 化合物 137 (左) 和 138 (右) 与 AdSS 酶复合物的晶体结构

Fig. 1 The X-ray crystal structures of **137** (left) and **138** (right) complex with AdSS^[14]



a) $\text{KN}(\text{TMS})_2$, 18-Crown-6, THF, 0 ~ 20°C; then $\text{CHOCH}_2\text{OTBDMS}$, 20°C. b) TBAF, THF, 0°C. c) Ph_3P , CCl_4 , 75°C. d) $\text{P}(\text{OEt})_2(\text{OTMS})$, 100°C. e) H_2 , Pd-C, MeOH. f) Conc. H_2SO_4 , 20°C, 16h. g) TMDBr (15 equiv.), DCM, 20°C, 2.5 days; then H_2O .

图式 13 Hydantocidin 仿生物素磷酸类似物的合成

Scheme 13 Synthesis of biotin-like phosphonate analogue for hydantocidin

3 展望

笔者对 Hydantocidin 的脱氧衍生物, 半乳糖、葡萄糖等糖类衍生物, 以及含巴比妥酸、环二肽、螺噻唑和噻唑啉、Hydantocidin 与 Hadacidin 交联衍生物等化合物的研究进展进行了综述, 其中一些化合物具有与天然 Hydantocidin 相当或更好的除草活性, 而更多合成的化合物尚未进行生物活性测试。有关化合物的生物活性以及结构-活性关

系的研究尚待进一步深化。Fonne-Pfister 等^[15]报道的 Hydantocidin-5'-磷酸盐与 AdSS 酶复合物的晶体结构, 将有助于设计出更多高效的 AdSS 酶抑制剂类除草剂, 为有机化学家和药物化学家提供了施展才华的空间。可以预期, 在不远的将来有关 Hydantocidin 衍生物的合成化学及其生物活性的研究工作将会取得更大的发展, 从而推动新农药的创制步伐。

参考文献:

- [1] a NAKAJIMA M, ITOI K, TAKAMATSU K, et al Hydanbocidin: a New Compound with Herbicidal Activity from *Streptomyces hygroscopicus* [J]. *J Antibiot*, 1991, 44: 293-300
b HARUYAMA H, TAKAYAMA T, KNOSHITA T, et al Structural Elucidation and Solution Conformation of the Novel Herbicide Hydanbocidin [J]. *J Chem Soc Perkin Trans I*, 1991: 1637-1640
- [2] AGSMUND N Y S, MUMPER M W, HOSMANE R S. Inhibitors of Glycogen Phosphorylase b Synthesis Biochemical Screening and Molecular Modeling Studies of Novel Analogs of Hydanbocidin [J]. *Bioorg Med Chem*, 1998, 6: 911-923.
- [3] a ÖSZ E, SOMSÓK L, SZILÁGYI L, et al A Straightforward Route to Hydanbocidin Analogs with Pyranose Ring Structure [J]. *Tetrahedron*, 1997, 53: 5813-5824.
b ÖSZ E, SOMSÓK L, SZILÁGYI L, et al Efficient Inhibition of Muscle and Liver Glycogen Phosphorylases by a New Glucopyranosylidene-Spirohydanbocidin [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1999, 9: 1385-1390.
- [4] a BRANDSTETTER T W, WORMALD M R, DWEK R A, et al A Galactopyranose Analog of Hydanbocidin [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, 7: 157-170
b BICHAND C JF, MITCHELLE P, WORMALD M R, et al Potent Inhibition of Glycogen Phosphorylase by a Spirohydanbocidin of Glucopyranose First Pyranose Analogs of Hydanbocidin [J]. *Tetrahedron Lett*, 1995, 36: 2145-2148
c DE LA FUENTE C, KRULLE T M, WATSON K A, et al Glucopyranose Spirohydanbocidins Specific Inhibitors of Glycogen Phosphorylase [J]. *Synlett*, 1997: 485-487.
d ESTEVEZ J C, SMITH M D, WORMALD M R, et al Mimics of L-Rhamnose Analogs of Rhamnopyranose Containing a Constituent Amino Acid at the Anomeric Position. a Rhamnopyranose Analog of Hydanbocidin [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, 7: 391-394
e BRANDSTETTER T W, KIM Y H, SON J C, et al Spirohydanbocidins of Glucofuranose Analogs of Hydanbocidin [J]. *Tetrahedron Lett*, 1995, 36: 2149-2152.
f BRANDSTETTER T W, DE LA FUENTE C, KIM Y H, et al Glucofuranose Analogs of Hydanbocidin [J]. *Tetrahedron*, 1996, 52: 10721-10736
g BURTON J W, SON J C, FARBANKS A J et al Anomeric Spirohydanbocidins of Mannofuranose Approaches to Novel Anomeric Amino Acids by an Oxidative Ring Contraction [J]. *Tetrahedron Lett*, 1993, 34: 6119-6122
h FARBANKS A J, FORD P S, WATKIN D J et al Synthesis of 1-Epihydanbocidin from D-Ribose [J]. *Tetrahedron Lett*, 1993, 34: 3327-3330
i FARBANKS A J, FLEET G W J Synthesis of 5-Epihydanbocidin from D-Ribose [J]. *Tetrahedron*, 1995, 51: 3881-3894.
- [5] BLERD T Y, SMONE M I, WORMALD M R, et al Sugar Amino Acids at the Anomeric Position of Carbohydrates Synthesis of Spirocyclic Amino Acids of 6-Deoxy-L-xylofuranose [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, 17: 2276-2286
- [6] a ESTEVEZ J C, SMITH M D, LANE A L, et al Mimics of L-Rhamnose Anomeric Spirohydanbocidins and Dketo-piperazines Approaches to Novel N-Linked Glycopeptides of Rhamnopyranose [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, 7: 387-390.
b KRULLE T M, DE LA FUENTE C, WATSON K A, et al Stereospecific Synthesis of Spirohydanbocidins of Glucopyranose Inhibitors of Glycogen Phosphorylase [J]. *Synlett*, 1997: 211-213
- [7] HANESSIAN S, SANCEAU J Y, CHEMLA P. Synthesis of Surrogate Structures Related to the Herbicidal Agent Hydanbocidin [J]. *Tetrahedron*, 1995, 51: 6669-6678.
- [8] a ESTEVEZ J C, ESTEVEZ R J, ARDRON H, et al Tri- and Tetra-Peptide Incorporating an Amino Acid at the Anomeric Position of Mannofuranose [J]. *Tetrahedron Lett*, 1994, 35: 8885-8888
b ESTEVEZ J C, ARDRON H, WORMALD M R, et al Spirocyclic Peptides at the Anomeric Position of Mannofuranose [J]. *Tetrahedron Lett*, 1994, 35: 8889-8890
- [9] OKONOMAKS N G, SKAMNAK I V T, ÖSZ E, et al Kinetic and Crystallographic Studies of Glucopyranosylidene Spirohydanbocidin Binding to Glycogen Phosphorylase b [J]. *Bioorg Med Chem*, 2002, 10: 261-268.
- [10] a RENARD A, KOTERA M, LHOMME J Synthesis of Spirannic Nucleosides and their Incorporation into Oligonucleotides [J]. *Nucleosides Nucleotides*, 1999, 18: 1437-1438
b RENARD A, LHOMME J, KOTERA M. Synthesis and Properties of Spironucleosides Containing the Barbituric Acid Moiety [J]. *J Org Chem*, 2002, 67: 1302-1307
- [11] KRULLE T M, WATSON K A, GREGORION M, et al Specific Inhibition of Glycogen Phosphorylase by a Spirodiketo-Piperazine at the Anomeric Position of Glucopyranose [J]. *Tetrahedron Lett*, 1995, 36: 8291-8294
- [12] ÖSZ E, SZILÁGYI L, SOMSÓK L, et al Syntheses of Novel Glycosylidene-Spiroheterocycles Related to Hydanbocidin [J]. *Tetrahedron*, 1999, 55: 2419-2430.
- [13] HANESSIAN S, LU P P, SANCEAU J Y, et al An Enzyme-Bound Bisubstrate Hybrid Inhibitor of Adenylsuccinate Synthetase [J]. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38: 3160-3162
- [14] FORY W, TOBLER H. Synthesis of a Biotin-like Phosphonate Model Compound for (+)-Hydanbocidin [J]. *Pestic Sci*, 1999, 55: 668-671.
- [15] FONNE-PFISTER R, CHEMLA P, WARD E, et al The Mode of Action and the Structure of a Herbicide in Complex with Its Target Binding of Activated Hydanbocidin to the Feedback Regulation Site of Adenylsuccinate Synthetase [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 9431-9436

(Ed JIN SH)