研究论文

抗结核环七肽 cordycommunin 的全合成

龙苋魏，李春霓，李小翠，陈　硕，陆　群*
（西南交通大学生命科学与工程学院，四川成都 610031）

摘要：以 2- 氯三苯甲基氯树脂为载体，5 个天然氨基酸（L- 缬氨酸、L- 酪氨酸、L- 谷氨酰胺、L- 丙氨酸、L- 丙氨酸）、1 个特殊氨基酸（D- 别苏氨酸）及 1 条手性脂肪侧链（5- 羟基十四烷酸）为原料，采用 *O*- 苯并三氮唑 -*N*,*N*,*N*',*N*'- 四甲基脲六氟磷酸盐 /1- 羟基苯并三唑为缩合体系，通过 Fmoc 固相合成法合成直链肽，采用 1-（3- 二甲基氨基丙基）-3- 乙基碳二亚胺盐酸盐 /4- 二甲基氨基吡啶为环合体系，三氟乙酸脱保护，经快速柱色谱纯化后得到抗结核药物 cordycommunin（**1**），其结构经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR、高分辨质谱（HRMS）确证。分离、纯化后获得（*R*）-**1**［收率 28.5%（以 L- 缬氨酸计），纯度 98.2%］和（*S*）-**1**［收率 23.7%（以 L- 缬氨酸计），纯度 97.5%］。该方法操作简便，适合该系列环肽的合成，可为高抗结核活性环肽的进一步研究和应用提供一定参考。

关键词：抗结核药物；cordycommunin；环肽；全合成；固相合成
中图分类号：O629.72；R978.3　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2025）11-1386-06
引用：龙苋魏，李春霓，李小翠，等．抗结核环七肽 cordycommunin 的全合成［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**（11）：1386-1391．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.11.003

Total Synthesis of the Anti-tuberculosis Cyclic Heptapeptide Cordycommunin

LONG Xianwei, LI Chunni, LI Xiaocui, CHEN Shuo, LU Qun*
(*School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031*)

ABSTRACT: Using 2-chlorotrityl chloride resin as the carrier, five natural amino acids (L-valine, L-tyrosine, L-glutamine, L-alanine, and L-alanine), one special amino acid (D-*allo*-threonine), and one chiral fatty side chain (5-hydroxytetradecanoic acid) as raw materials, the linear peptide was synthesized by Fmoc solid-phase synthesis with *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethyluronium hexafluorophosphate/1-hydroxybenzotriazole as the condensation system. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride/4-dimethylaminopyridine was used as the cyclization system, followed by deprotection with trifluoroacetic acid and rapid column chromatographic purification to obtain the anti-tuberculosis drug, cordycommunin (**1**). The structure of **1** was confirmed by ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and high resolution mass spectrometry (HRMS). After separation and purification, (*R*)-**1**[yield of 28.5 % (calculated based on L-valine) with the purity of 98.2%] and (*S*)-**1**[yield of 23.7% (calculated based on L-valine) with the purity of 97.5%] were obtained. This method is simple and suitable for the synthesis of this series of cyclic peptides, providing a certain reference for the further research and application of highly anti-tuberculosis active cyclic peptides.

Key Words: anti-tuberculosis drug; cordycommunin; cyclic peptide; total synthesis

结核病（tuberculosis，TB）是一种由结核分枝杆菌（*Mycobacterium tuberculosis*，Mtb）感染引起的慢性传染病[1]。目前，每年仍有 1 000 多万人罹

收稿日期：2025-01-20
作者简介：龙苋魏，研究员，从事仿制药及创新药的研究。
通信作者：陆　群，副教授，从事生物制药与化学制药的研究。

患 TB，造成 125 万感染者死亡，死亡人数几乎是艾滋病的 2 倍[2—3]。TB 的标准治疗流程需至少 3 种一线药物［例如异烟肼（isoniazid，INH）、利福平（rifampicin，RIF）、乙胺丁醇（ethambutol，DEA）、吡嗪酰胺（pyrazinamide，PZA）］联合强化治疗 2 个月，再使用 INH 和 RIF 治疗 4 个月[4]。近年来，Mtb 的耐药性日益增强，导致广泛耐药结核病（extensive drug resistant tuberculosis，XD-RTB）和完全耐药结核病（totally drugresistant tuberculosis，TD-RTB）频繁出现，迫切需要开发可替代治疗方案[5—6]。

抗菌肽（antimicrobial peptide，AMPs）是一种具有抗菌活性的多肽物质[7]，通过直接破坏细胞膜而杀死 Mtb。相比于常规抗结核药物，Mtb 对抗结核肽类的耐药性更小[8]。AMPs 具有分布广泛、抗菌谱广、杀菌快速、毒性小等一系列优势[9]，与传统一线抗结核药物联用，具有抗耐药 Mtb 的效果[10]。天然存在的环肽为开发高选择性和高效的新型药物提供了丰富的先导化合物来源，如从海洋分离得到的伊拉霉素（ilamycin，MIC=9.8 nmol/L）对 Mtb H37Rv 菌株展现出优异的抗结核活性[11]。

2009 年，HARITAKUN 等[12] 从病原真菌 *Ophiocordyceps communis* BCC 16475 的代谢产物中分离并提纯得到一种新型环肽 cordycommunin（**1**，图 1），即环（5- 羟基十四烷酰 -D- 别苏氨酰 - 丙氨酰 - 丙氨酰 - 谷氨酰胺酰 - 酪氨酰 - 缬氨酸）（cyclo-5-hydroxytetradecanoic-D-*allo*-Thr-L-Ala-L-Ala-L-Gln-L-Tyr-L-Val）。

文献[12] 报道，**1** 对 Mtb H37Ra 有明显抑制作用（MIC=15 μmol/L），在 88 μmol/L 时对乳腺癌细胞（MCF-7 细胞）、人小细胞肺癌细胞（NCI-H187 细胞）和非洲绿猴肾细胞（Vero 细胞）无活性，表明 **1** 对 Mtb 具有选择性，且对人体细胞的毒性低，具有进一步研究价值。**1** 来源于不易培养的昆虫病原真菌，分离和纯化的难度大。目前未见 **1** 的全合成方法报道，且其侧链 5- 羟基十四烷酸 C-5 的绝对构型不明确，开展 **1** 的合成研究对于深入研究其抗结核活性，确定其侧链构型，以及进一步进行结构改造具有重要意义。

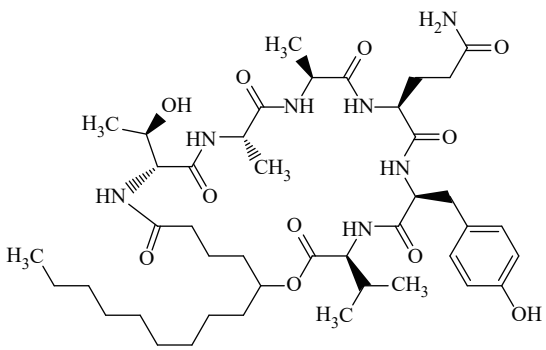


图 1　1 的化学结构

Fig.1　Chemical Structure of **1**

1 由 5 个天然氨基酸（L- 缬氨酸、L- 酪氨酸、L- 谷氨酰胺、L- 丙氨酸、L- 丙氨酸）、1 个特殊氨基酸（D- 别苏氨酸）和 1 条手性侧链（5- 羟基十四烷酸）构成。本研究采用“5+1+1”的汇聚式策略合成，由 5 个常规氨基酸构成氨基酸肽链，再将其与特殊氨基酸，以及本实验室通过酶动力学拆分[13] 获得的手性羟基脂肪酸侧链（*R*/*S*）-5- 羟基十四烷酸，经多步缩合形成直链肽前体。然后，选择 L- 缬氨酸与 5- 羟基十四烷酸之间的酯键为断裂位点（该位点无取代基，位阻较小，有利于提高片段缩合的效率），将直链肽前体进行大环内酯化得到 **1**，逆合成分析如图 2 所示。本研究设计了 **1** 的合成路线，具体如图 3 所示。

以预处理后的 2- 氯三苯甲基氯（2-chlorotrityl chloride，2-CTC）树脂为载体，在 *O*- 苯并三氮唑 -*N*,*N*,*N*',*N*'- 四甲基脲六氟磷酸盐［*O*-（benzotriazol-l-yl）-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethyluronium hexafluorophosphate，HBTU］/1- 羟基苯并三唑（1-hydroxybenzotriazole，HOBt）的缩合体系下与 *N*- 芴甲氧羰基 -L- 缬氨酸（Fmoc—Val—OH）相连得化合物 **2**，再经过哌啶脱除保护基得化合物 **3**，重复上述缩合脱保护操作，依次与 *N*- 芴甲氧羰基 -*N*'- 三苯甲基 -L- 谷氨酰胺［Fmoc—Gln（Trt）—OH］、*N*- 芴甲氧羰基 -L- 丙氨酸（Fmoc—Ala—OH）、Fmoc—Ala—OH、*N*- 芴甲氧羰基 -*O*- 叔丁基 -L- 苏氨酸［Fmoc—Thr（*t*-Bu）—OH］缩合，经哌啶脱除 Fmoc 保护基后得直链肽 **4**。直链肽 **4** 与本实验室自制手性脂肪侧链（*R*/*S*）-**5** 缩合得化合物（*R*/*S*）-**6**，化合物（*R*/*S*）-**6** 经三氟乙酸从 2-CTC 树脂游离下来后，经盐酸脱除叔丁基二甲基硅基（*tert*-butyldimethylsilyl，TBS）保护基得化合物（*R*/*S*）-**7**；化合物（*R*/*S*）-**7** 经 1-（3- 二甲基氨基丙基）-3-

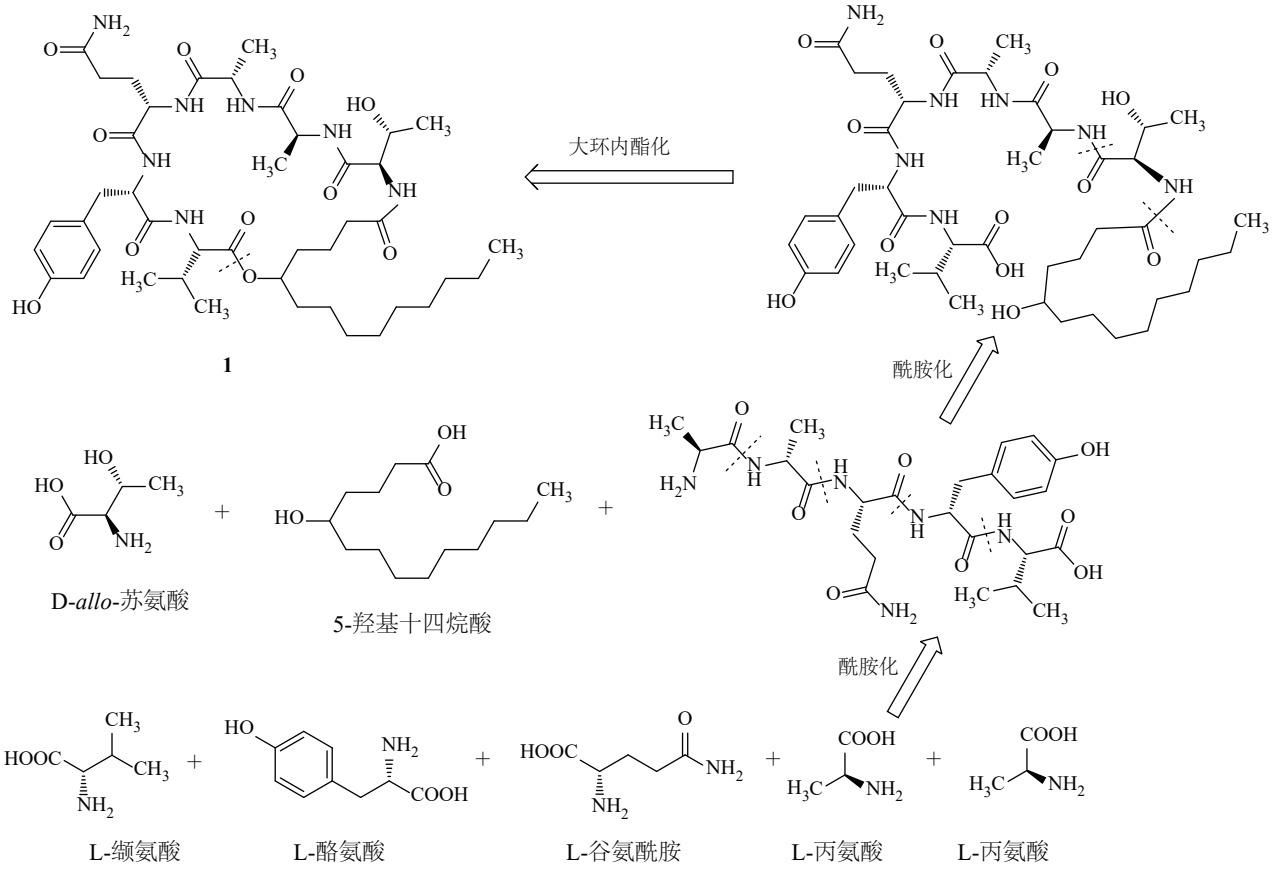


图 2　1 的逆合成分析

Fig.2　Retrosynthetic Analysis of **1**

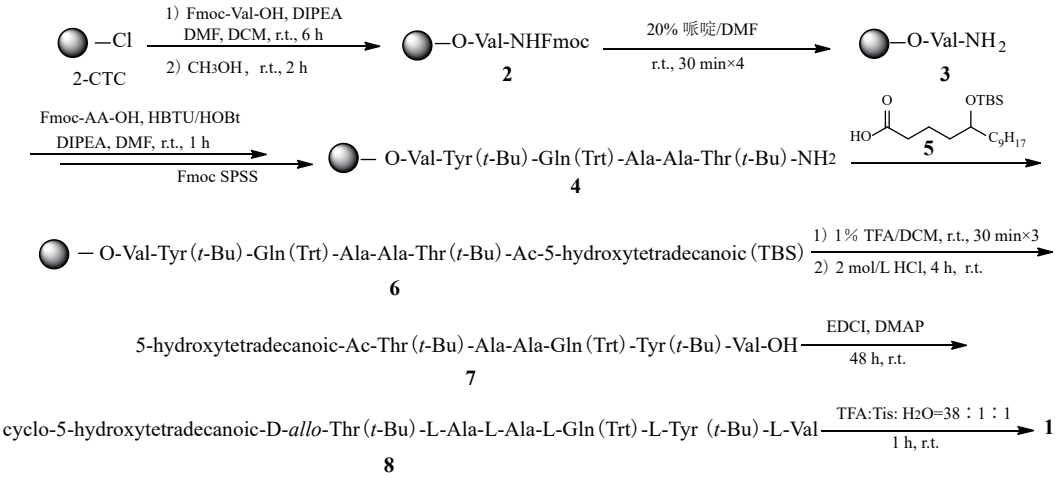


图 3　1 的合成路线

Fig.3　Synthetic Route of **1**

乙基碳二亚胺盐酸盐［1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride，EDCI)/4-二甲基氨基吡啶（4-dimethylaminopyridine，DMAP）环合得环状粗肽（*R*/*S*)-**8**，最后通过三氟乙酸（trifluoroacetic acid，TFA)/三异丙基硅烷（triisopropylsilane，Tis)/水（H_2O）混合溶液脱除三苯甲基（triphenylmethyl，Trt）和叔丁基（*tert*-butyl，*t*-Bu）保护基，得目标产物（*R*)-**1**［收率28.5%（以L-缬氨酸计），纯度98.2%］和（*S*)-**1**［收率23.7%（以L-缬氨酸计），纯度97.5%］。

本研究采用偶联成环反应的多个催化缩合体系来制备**8**。例如：① 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯［2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethyluronium hexafluorophosphate，HATU］和*N*,*N*-二异丙基乙胺（*N*,*N*-diisopropylethylamine，DIPEA）；② HBTU/HOBt/DIPEA；③二环己基碳二亚胺（*N*,*N*'-dicyclohexylcarbodiimide，DCC）和DMAP；④ *N*,*N*'-羰基二咪唑（*N*,*N*'-carbonyldiimidazole，CDI）和HOBt；⑤ EDCI和DMAP；⑥ EDCI和吡啶（pyridine）；⑦ 1*H*-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基六氟磷酸盐（benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate，PyBOP)/HOBt/DIPEA。经试验筛选，通过提高反应温度，延长反应时间和使用强碱（如氢化钠）等方法活化惰性醇，可提高缩合效率。最终选用EDCI/DMAP体系，收率约40%。

本研究以2-CTC树脂为载体，L-缬氨酸为起始原料，HBTU/HOBt为缩合体系，EDCI/DMAP为环合体系，通过Fmoc固相合成（solid phase peptide synthesis，SPSS）法合成直链肽，液相法合成环状肽，首次通过化学法制得（*R*/*S*)-**1**。本合成路线具有如下优势。①原料易得。文献[12]报道*Ophiocordyceps communis* BCC 16475菌株代谢产物中的**1**含量极少，提取率极低，而本化学合成方法所用原料及试剂均容易获得。②环合效率高。采用先切割、后环合、再脱保护的方式，避免侧链基团对环合的干扰，极大提高了环合效率。③总收率高。文献[12]报道提取率仅1.26×10^{-5}，本研究中收率提高至23.7%（以L-缬氨酸计）。④分离和纯化方法简便。使用普通的C_{18}柱即可快速分离、纯化。

实验部分

5-（叔丁基二甲基硅氧基）十四烷酰基-（叔丁基）-D-别苏氨酰-L-丙氨酰-L-丙氨酰-L-（三苯甲基）谷氨酰胺酰-L-（叔丁基）酪氨酰-L-缬氨酸（6）

将取代度（substitution degree，SD）为1.0 mmol/g的2-CTC树脂［2.0 g，吉尔生化（上海）有限公司］加至50 mL固相合成管中，加入DCM(20 mL)，充分浸泡溶胀1 h，用DMF(20 mL×4）和DCM(20 mL×4）交替洗涤树脂。

缩合：加第1个被保护的氨基酸Fmoc—Val—OH(1.0 g，3 mmol，上海贤鼎生物科技有限公司，99%）、DIPEA(1.0 mL，6 mmol，上海麦克林生化科技股份有限公司，99%）和DCM(20 mL)，氮气吹拌反应6 h。用DMF(20 mL×4）和DCM(20 mL×4）交替洗涤树脂。

脱保护：加入甲醇（10 mL）封闭树脂末端未反应基团，氮气吹拌反应2 h。用DMF(20 mL×4)和DCM(20 mL×4）交替洗涤树脂。加入哌啶（上海麦克林生化科技股份有限公司）和DMF（体积比1∶4）的混合溶液（20 mL），室温，氮气吹拌反应30 min，用DMF(20 mL×4）和DCM(20 mL×4）交替洗涤树脂，脱去Fmoc—Val—OH保护基团。

每连接1个氨基酸，均需要重复上述的缩合与脱保护操作，按表1所示的投料量添加缩合试剂HBTU（上海思域化工科技有限公司）、HOBt（上海思域化工科技有限公司）和DIPEA，依次与剩余被保护的氨基酸［Fmoc—Tyr(*t*-Bu)—OH、Fmoc—Gln(Trt)—OH、Fmoc—Ala—OH、Fmoc—Ala—OH与Fmoc—Thr(*t*-Bu)—OH］缩合，得直链肽**4**(4.46 g，含2-CTC数值）。

直链肽**4**分为2组，每组2.2 g，按氨基酸的缩合方法操作，分别与手性5-［（叔丁基二甲基甲硅烷基）氧基］十四烷酸侧链［(*R*)-**5**(0.9 g，2.5 mmol)和(*S*)-**5**（参考文献[14]自制，0.9 g，2.5 mmol)］缩合，得(*R*)-**6**(2.4 g)和(*S*)-**6**(2.3 g)。缩合反应进程采用茚三酮法（Kaiser法）检测［Kaiser试剂A、B、

表 1　氨基酸及侧链缩合条件投料比

Tab.1　Feed Ratios for Amino Acid and Side Chain Condensation Conditions

序号	氨基酸及侧链	投料量 / mmol	HOBt/ mmol	HBTU/ mmol	DIPEA/ mmol
1	Fmoc—Tyr(*t*Bu)—OH	3	3	3	6
2	Fmoc—Gln(Trt)—OH	3	3	3	6
3	Fmoc—Ala—OH	3	3	3	6
4	Fmoc—Ala—OH	4	4	4	8
5	Fmoc—Thr(*t*-Bu)—OH	4	4	4	8
6	(*R*)-**5**/(*S*)-**5**	2.5/2.5	2.5/2.5	2.5/2.5	5/5

C 各 2 滴，于 105 ℃下加热 3 min，若树脂变为深蓝（阳性），则表示 Fmoc 基团脱除完全。Kaiser 法定性检测试剂的配制方法如下：将茚三酮 500 mg 溶于无水乙醇 10 mL 中，得试剂 A；将苯酚 40 g 溶于无水乙醇 10 mL 中，得试剂 B；试剂 C 为吡啶]。

直链肽 **6** 的游离：室温，如上所得树脂中加入 TFA 和 DCM（体积比 1 ∶ 99）的混合溶液（20 mL），振荡 30 min，重复 3 次，可使直链肽从树脂上游离出来；过滤，滤液减压蒸除溶剂，向剩余物中加入冷甲基叔丁基醚（100 mL），离心（9 650×*g*）10 min，重复上述离心、沉淀操作 5 次，合并白色固体，即得直链肽粗品（*R*）-**6**（0.89 g，92.0%，mp 94 ～ 95 ℃）或（*S*）-**6**（0.86 g，88.9%，mp 91 ～ 92 ℃）。无需纯化，直接投入下步反应。

5- 羟基十四烷酰 -D-（叔丁基）别苏氨酸 -L- 丙氨酰 -L- 丙氨酰 -L-（三苯甲基）谷氨酰胺酰 -L-（叔丁基）酪氨酰 -L- 缬氨酸（7）

将直链肽粗品（*R*）-**6**（0.89 g，0.7 mmol）加至 100 mL 圆底烧瓶中，加入 2 mol/L 盐酸（40 mL），室温反应 4 h 后，用乙酸乙酯（20 mL）萃取，所得有机相用水（20 mL×3）和饱和氯化钠溶液（20 mL×3）洗涤，经无水硫酸镁干燥后过滤，滤液减压浓缩，得白色固体粗品（0.81 g）。将粗品（0.81 g）加至 250 mL 反应瓶中，加入冷甲基叔丁基醚（100 mL），离心（9 650×*g*）10 min，重复离心、沉淀操作 5 次，得白色固体，即直链粗肽（*R*）-**7**（0.68 g，83.3%）。mp 119 ～ 120 ℃。同法操作，得（*S*）-**7**（0.61 g，77.4%）。mp 114 ～ 115 ℃。HRMS（*m*/*z*）：1 232.756 6[M+H]$^+$。无需纯化，直接投入下步反应。

环 -5- 羟基十四烷酰 -D-（叔丁基）- 别苏氨酸 -L- 丙氨酰 -L- 丙氨酰 -L-（三苯甲基）- 谷氨酰胺酰 -L-（叔丁基）- 酪氨酰 -L- 缬氨酸（8）

将（*R*）-**7**（0.68 g，0.55 mmol）加至 2.5 L 圆底烧瓶中，加入无水 DMF（1 L），溶清，加入 EDCI（0.127 g，0.66 mmol，上海麦克林生化科技股份有限公司）和 DMAP（0.08 g，0.66 mmol，上海麦克林生化科技股份有限公司），室温反应 48 h，反应液用乙酸乙酯（200 mL×3）萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（500 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得白色粗品，加入冷甲基叔丁基醚（100 mL），离心（9 650×*g*）10 min，重复离心、沉淀 5 次，得白色固体环状粗肽（*R*）-**8**，经制备色谱［色谱柱 UniSil® C_{18} 柱（30 mm×250 mm，20 μm），流动相 甲醇和水（体积比 80 ∶ 20），等度洗脱；柱温 25 ℃；检测波长 254 nm，流速 1.0 mL/min］分离、纯化，得环状肽（*R*）-**8**（0.24 g，35.8%）。mp 139 ～ 140 ℃。取（*S*）-**6**（0.61 g，0.5 mmol），同上操作，得白色固体（*S*）-**8**（0.18 g，36.3%）。mp 141 ～ 142 ℃。

^{1}H NMR（600 MHz，DMSO-d_6）δ：8.46（s，1H），8.12（d，*J*=7.3 Hz，1H），7.97（d，*J*=7.9 Hz，1H），7.83 ～ 7.93（m，2H），7.78（dt，*J*=24.1、6.4 Hz，2H），7.14 ～ 7.28（m，15H），7.12（d，*J*=8.0 Hz，2H），6.80（d，*J*=8.0 Hz，2H），4.56（td，*J*=8.6、4.3 Hz，1H），4.22（t，*J*=7.6 Hz，2H），4.13（dd，*J*=8.5、5.8 Hz，2H），3.81（p，*J*=6.4 Hz，1H），2.99（dd，*J*=14.3、4.3 Hz，1H），2.74（dd，*J*=14.1、9.2 Hz，1H），2.25（p，*J*=9.9、9.1 Hz，2H），2.15（m，1H），2.05（m，2H），1.78（dq，*J*=15.3、5.9 Hz，1H），1.68（q，*J*=6.9 Hz，1H），1.26 ～ 1.37（m，6H），1.23（m，22H），1.19（t，*J*=8.3 Hz，6H），1.08（s，9H），1.02（dd，*J*=6.3、3.1 Hz，3H），0.87（d，*J*=7.2 Hz，3H），0.84（s，9H）。HRMS（*m*/*z*）：1 214.745 4 [M+H]$^+$。

Cordycommunin（1）

将（*R*）-**8**（0.24 g，0.2 mmol）加至 10 mL 圆底烧瓶中，加入 TFA、Tis 和 H_2O（体积比 38 ∶ 1 ∶ 1）的混合溶液（3 mL），搅拌反应 1 h，反应毕加入 DCM（10 mL×2）萃取，所得有机相用饱和氯化钠溶液（20 mL）洗涤，再用无水硫酸钠干燥后过滤，

滤液减压浓缩得环肽粗品。加入冷甲基叔丁基醚(20 mL)，离心(9 650×*g*)，重复离心、沉淀操作5次，得白色固体粉末(0.18 g)，即**1**粗品，经制备色谱[色谱柱 制备柱 UniSil® C_{18} 柱(30 mm×250 mm，20 μm)；流动相 甲醇和水(体积比70∶30)，等度洗脱；柱温25 ℃；检测波长 254 nm；流速1.0 mL/min]分离、纯化，得白色固体粉末，即环肽(*R*)-**1**(0.16 g，95%)。mp 151～152 ℃。纯度98.2%[HPLC归一化法：色谱柱 大连依利特 Hypersil ODS-2柱(4.6 mm×200 mm，5 μm)；流动相A为乙腈(含0.1%乙酸)，B为水，梯度洗脱(0—20 min，A 10%—70%；20—30 min，A 70%—10%)；柱温25 ℃；检测波长254 nm，流速1.0 mL/min；进样量20 μL；$RT_{(R)\text{-}1}$ 为16.2 min]。$[\alpha]_D^{25}$=+23.4°（*c* 1.2，CH_3OH)。

取(*S*)-**8**(0.18 g，0.15 mmol)，按上述(*R*)-**1**的合成及纯化方法操作，得白色固体粉末，即环肽(*S*)-**1**(0.12 g，95.2%)。mp 154～155 ℃(文献[12]：152～153 ℃)。$[\alpha]_D^{25}$=－22.6°（c 1.2，CH_3OH)[文献[12]：$[\alpha]_D^{25}$=－26°（c 0.16，CH_3OH)]。由于(*S*)-**1**的旋光度与文献[12]较为符合，判断环肽**1**分子中5-羟基十四烷酸的绝对构型为*S*型。纯度97.5%[HPLC归一化法，条件同化合物(*R*)-**1**；$RT_{(S)\text{-}1}$ 为19.3 min]。

^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.46(s, 1H), 8.12(d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.98(d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.89～7.94(m, 1H), 7.86(d, *J*=10.7 Hz, 1H), 7.81(dd, *J*=7.7、3.8 Hz, 1H), 7.77(t, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.20(d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.13(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.81(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.57(q, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.09～4.28(m, 5H), 3.81(p, *J*=6.4 Hz, 1H), 3.62(q, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.00(dd, *J*=14.4、4.3 Hz, 1H), 2.74(dd, *J*=14.1、9.2 Hz, 1H), 2.27(dq, *J*=17.4、8.4 Hz, 2H), 2.15(dt, *J*=13.8、6.9 Hz, 1H), 2.06(m, 2H), 1.78(tt, *J*=11.0、5.8 Hz, 1H), 1.64～1.73(m, 1H), 1.40～1.62(m, 2H), 1.35(t, *J*=8.3 Hz, 2H), 1.24(d, *J*=5.8 Hz, 14H), 1.19(t, *J*=8.2 Hz, 6H), 1.03(dd, *J*=6.3、3.1 Hz, 2H), 0.79～0.92(m, 12H)；^{13}C NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 173.14, 172.59, 172.45, 172.02, 171.51, 171.37, 170.95, 153.87, 130.15, 126.77, 123.72, 73.85, 69.70, 67.57, 58.88, 57.71, 53.97, 52.83, 48.94, 37.71, 31.76, 31.74, 30.38, 29.71, 29.58, 29.46, 29.44, 29.31, 29.18, 29.11, 25.69, 22.56, 22.53, 20.04, 19.51, 18.45, 18.22, 18.07, 14.41, 14.39。HRMS(*m*/*z*): 860.526 7[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] 刘剑君, 王黎霞, 马 玓, 等. 现代结核病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 1165.

[2] BASNYAT B, CAWS M. Prevent TB to end TB[J]. *BMJ*, 2023, **382**: e077431.

[3] BAGCCHI S. WHO's global tuberculosis report 2022[J]. *Lancet Microbe*, 2023, **4**(1): e20.

[4] MORI G, CHIARELLI L R, RICCARDI G, *et al*. New prodrugs against tuberculosis[J]. *Drug Discovery Today*, 2017, **22**(3): 519-525.

[5] SABNIS A, LEDGER E V K, PADER V, *et al*. Antibiotic interceptors: creating safe spaces for bacteria[J]. *PLoS Pathog*, 2018, **14**(4): e1006924.

[6] YUAN T, SAMPSON N S. Hit generation in TB drug discovery: from genome to granuloma[J]. *Chem Rev*, 2018, **118**(4): 1887-1916.

[7] 姜亚楠, 李林吉, 李 翔, 等. 抗结核环七肽asperheptatides A和B的化学全合成[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(3): 317-323.

[8] 岳俊伊. 抗菌肽抗结核作用的研究进展[J]. 重庆医学, 2010, **39**(19): 2673-2675.

[9] SILVA J P, APPELBERG R, GAMA F M. Antimicrobial peptides as novel anti-tuberculosis therapeutics[J]. *Biotechnol Adv*, 2016, **34**(5): 924-940.

[10] 官政燕, 刘 梅, 陈 玲. 卷曲霉素抗结核作用及耐药机制的研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2019, **35**(8): 763-768.

[11] CHENG Y Y, TANG S B, GUO Y, *et al*. Total synthesis of anti-tuberculosis natural products ilamycins E_1 and F[J]. *Org Lett*, 2018, **20**(19): 6166-6169.

[12] HARITAKUN R, SAPPAN M, SUVANNAKAD R, *et al*. An antimycobacterial cyclodepsipeptide from the entomopathogenic fungus *Ophiocordyceps communis* BCC 16475[J]. *J Nat Prod*, 2010, **73**(1): 75-78.

[13] 彭 艳, 李春霓, 龙苋魏, 等. 使用响应面法优化酶动力学拆分(*R*/*S*)-δ-十四内酯[J]. 分子催化, 2024, **38**(5): 418-426.

[14] CHEN Q, DENG H, ZHAO J, *et al.* Two efficient four-step routes to marine toxin tanikolide[J]. *Tetrahedron*, 2005, **61**(35): 8390-8393.