疣孢菌 NS0172 产生的邻二烷基取代芳香酸

张 坤^{†,a} 谢向前^{†,b} 史海霞^a 沈月毛^{*,a,b} 王浩鑫^{*,a}^(a) 山东大学微生物技术研究院 微生物技术国家重点实验室 青岛 266237)^(b) 山东大学药学院 天然产物化学生物学教育部重点实验室 济南 250012)

摘要 从疣孢菌 NS0172 的发酵产物中分离得到 2 个新的邻二烷基取代芳香酸类化合物 **1** 和 **2**。通过一维和二维 NMR 数据解析及高分辨质谱分析确定了化合物 **1** 和 **2** 的化学结构。利用噻唑蓝(MTT)比色法测定了化合物 **1** 和 **2** 的细胞毒性,结果显示化合物 **1** 对人肝癌细胞 SMMC-7721 具有一定的细胞毒性(IC₅₀ 7.74 μmol·L⁻¹)。利用滤纸片法测定了化合物 **1** 和 **2** 的抗细菌和抗真菌活性,结果显示两者在 40 μg/disc 条件下均无抗菌活性。这是首次报道疣孢菌代谢产生邻二烷基取代芳香酸类化合物,为后续开展相关生物合成机制研究奠定了基础。

关键词 疣孢菌;放线菌;天然产物;邻二烷基取代芳香酸

ortho-Dialkyl-Substituted Aromatic Acids from *Verrucosipora* sp. NS0172Zhang, Kun^{†,a} Xie, Xiangqian^{†,b} Shi, Haixia^a Shen, Yuemao^{*,a,b} Wang, Haoxin^{*,a}^(a) State Key Laboratory of Microbial Technology, Institute of Microbial Technology, Shandong University, Qingdao 266237)^(b) Key Laboratory of Chemical Biology (Ministry of Education), School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012)

Abstract Two new *ortho*-dialkyl-substituted aromatic acids **1** and **2** were isolated from *Verrucosipora* sp. NS0172. The chemical structures of **1** and **2** were determined by spectroscopic methods including 1D- and 2D-NMR and HR-ESIMS experiments. The cytotoxicity of compounds **1** and **2** was evaluated by methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) assay, and compound **1** showed potent antiproliferative activity against human hepatocellular carcinoma SMMC-7721 (IC₅₀ 7.74 μmol·L⁻¹). Compounds **1** and **2** were tested for the antimicrobial and antifungal activities by filter paper disc diffusion assay, and both of them showed no evident activities at a dose of 40 μg/disc. This study is the first report of discovering of *ortho*-dialkyl-substituted aromatic acids from *Verrucosipora*, which sets the foundation for future biosynthetic study of this class of natural products in *Verrucosipora*.

Keywords verrucosipora; actinomycetes; natural product; *ortho*-dialkyl-substituted aromatic acids

疣孢菌(*Verrucosipora*)是属于放线菌目(*Actinomycetales*)小单孢菌科(*Micromonosporaceae*)的稀有放线菌^[1]。相对于天然产物研究较为深入的链霉菌(*Streptomyces*)而言,疣孢菌天然产物的研究仍处于起步阶段。前期,研究者们从疣孢菌中发现了多个结构新颖复杂的活性天然产物,包括多环聚酮类化合物 abysomicins^[2~4]、氨基咪唑类化合物 proximicins^[5,6]、萜类化合物 gifhornenolones^[7]、硫肽类化合物 thiocora-

lines^[8]、吡嗪酮类化合物 butrepyrazinone^[9]、铁载体类化合物 FW0622^[10]和其它类型化合物^[11,12]。尽管已报道的疣孢菌来源的天然产物较少,但对其基因组序列的生物信息学分析显示,疣孢菌具有丰富的次级代谢途径有待发掘^[12]。

疣孢菌 NS0172 是本实验室前期从厦门潮间带土壤分离鉴定的 1 株 3-氨基-5-羟基苯甲酸(3-amino-5-hydroxybenzoic acid, AHBA)合酶基因阳性菌,序列分析显

* Corresponding authors. E-mail: yshen@sdu.edu.cn; wanghaoxin@sdu.edu.cn

Received August 26, 2019; revised November 8, 2019; published online December 11, 2019.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 31570039, 81530091), and the Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University (No. IRT_17R68).

国家自然科学基金(Nos. 31570039, 81530091)和教育部长江学者与创新团队发展计划(No. IRT_17R68)资助项目。

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

示其基因组中含有 1 个新颖的 5 酮安莎霉素合成基因簇^[13]。安莎霉素是一类具有平面芳香核和连接芳香核两个不相邻位置脂肪链“桥”的大环内酰胺类化合物, 其中利福霉素(rifamycin, 抗结核)、美登木素(maytansine, 抗肿瘤)和格尔德霉素(geldanamycin, 抗肿瘤)都是著名的药物先导。为了发掘新颖的 5 酮安莎霉素, 我们采用 YMG 培养基对菌株 NS0172 进行了 10 L 固体平板发酵和系统的化学成分分离, 遗憾的是并未获得预期的 5 酮安莎霉素, 但是从中发现了 2 个新的邻二烷基取代芳香酸类化合物 **1** 和 **2**, 通过一维和二维核磁共振谱及高分辨质谱确定了化学结构, 并进行了抗菌和细胞毒性评价。

1 结果与讨论

化合物 **1** 为淡黄色油状物; $[\alpha]_D^{25} -1.6$ (c 1.00, CH₃OH); UV-vis (CH₃CN) $\lambda_{\max}$: 237 nm; IR 光谱中 3023 cm⁻¹ 附近强而宽的峰提示化合物 **1** 中存在羧基。根据高分辨质谱(HR-ESI-MS)推断出化合物 **1** 的分子式为 C₁₄H₁₆O₄ (m/z 271.0944, calcd for C₁₄H₁₆O₄Na [M+Na]⁺ 271.0946)。¹³C NMR 和 HSQC 给出 14 个碳信号, 包括 4 个亚甲基信号、6 个烯属次甲基信号、4 个季碳信号(2 个羰基或烯醇季碳、2 个烯属季碳)。¹H NMR 数据显示存在 4 个芳香质子信号(δ_H 7.13~7.23), H-5 (δ_H 7.20~7.23)与 C-7 (δ_C 127.1)、H-6 (δ_H 7.19~7.21)与 C-4 (δ_C 140.1)/C-8 (δ_C 130.5)、H-7 (δ_H 7.15~7.19)与 C-8、H-8 (δ_H 7.13~7.18)与 C-4/C-9 (δ_C 137.3)之间的关键 HMBC 信号给出邻二取代苯环结构片段。 $\delta_{H/C}$ 6.62/129.9 (C-10)和 $\delta_{H/C}$ 5.80/132.4 (C-11)以及偶合常数 $J_{10,11}=11.4$ Hz 表明存在顺式双键(10Z)。¹H-¹H COSY 给出 H-10 (δ_H 6.62)/H-11 (δ_H 5.80)/H-12 (δ_H 2.36~2.44)相关信号, HMBC 给出 H-13 (δ_H 2.34~2.41)与 C-11 (δ_C 132.4)/C-12 (δ_C 25.1)/C-14 (δ_C 176.9)、H-12 与 C-10 (δ_C 129.9)的相关信号, 确定了 4-羧基-丁烯基结构片段。H-11 与 C-9 和 H-10 与 C-8 的 HMBC 相关信号确定 C-9/C-10 相连。H-2/H-3 的 ¹H-¹H COSY 相关信号, 以及结合 H-2 (δ_H 2.53)与 C-1 (δ_C 176.8)/C-3 (δ_C 29.8)/C-4、H-3 (δ_H 2.91)与 C-4/C-5/C-9 的 HMBC 相关信号给出了丙酸结构片段及 C-3/C4 相连。最终, 化合物 **1** 的结构确定为邻(4-羧基)丁烯基苯丙酸(图 1)。

化合物 **2** 为淡黄色粉末, m.p. >250 °C; $[\alpha]_D^{25} -0.4$ (c 1.00, CH₃OH); UV-vis (CH₃CN) $\lambda_{\max}$: 204, 236 nm; 根据高分辨质谱(HR-ESI-MS)推断出化合物 **2** 的分子式为 C₁₆H₂₀O₅ (m/z 315.1203, calcd for C₁₆H₂₀O₅Na [M+Na]⁺ 315.1208)。化合物 **2** 的 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 波谱数据与化合物 **1** 相似, 区别在于化合物 **2** 多出 1 个亚甲基信号

($\delta_{H/C}$ 1.55~1.61/36.6, C-13)和 1 个连氧次甲基信号($\delta_{H/C}$ 3.93~3.99/67.6, C-14)。¹H-¹H COSY 给出 H-10 (δ_H 6.58)/H-11 (δ_H 5.81)/H-12 (δ_H 2.28~2.36)/H-13 (δ_H 1.55~1.61)/H-14 (δ_H 3.93~3.99)/H-15 (δ_H 2.18~2.38)相关信号, HMBC 给出 H-15 (δ_H 2.18~2.38)与 C-13 (δ_C 36.6)/C-14 (δ_C 67.6)/C-16 (δ_C 174.3)、H-11 与 C-9 (δ_C 136.2)的相关信号, 确定了 5-羟基-6-羧基己烯基结构片段及 C-9/C-10 相连。最终, 化合物 **2** 的结构确定为邻(5-羟基-6-羧基)己烯基苯丙酸(图 1)。

图 1 化合物 **1** 和 **2** 的化学结构及化合物 **1** 的关键 ¹H-¹H COSY 和 HMBC 相关

Figure 1 Chemical structures of **1** and **2** and the selected ¹H-¹H COSY and HMBC correlations of **1**

利用 MTT 法对化合物 **1** 和 **2** 进行了细胞毒性测定, 包括人乳腺癌细胞 MDA-MB-231、人肺癌细胞 A549 和人肝癌细胞 SMMC-7721, 结果显示化合物 **1** 对人肝癌细胞 SMMC-7721 具有一定的细胞毒性(表 2)。利用滤纸片法对化合物 **1** 和 **2** 进行了抗菌和抗真菌活性测定, 包括沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*) UK-1 χ 8956、变形杆菌(*Proteus bacillus vulgaris*) CPCC 160013、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*) ATCC 25923、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*) PA01、耻垢分枝杆菌(*Mycobacterium smegmatis*) MC²155 和大肠杆菌(*E. coli*) DH5 α 、芦笋茎枯病菌(*Phomopsis asparagi*)、稻瘟病菌(*Magnaporthe oryzae*)、白色念珠菌(*Monilia albican*) SC5314、大豆炭疽病菌(*Colletotrichum truncatum*)和胶孢炭疽病菌(*Colletotrichum gloeosporioides*), 结果显示两者在 40 μ g/disc 载样量(滤纸片直径 3 mm)下均无明显抗菌活性。

化合物 **1** 和 **2** 属于邻二烷基取代的芳香酸类天然产物, 已报道的天然来源的该类化合物较少, 主要包括分离自链霉菌的 demetric acids^[14]、serpentenes^[15]和 nitro-sporeunols^[16], 分离自 *Alteromonas rubra* 的 rubrenoic acids^[17]、分离自 *Pseudomonas aurantiaca* PBS2 的 laho-renoic acids^[18]以及含 C₅N 杂合的化合物等^[19]。此外, 该类化合物也作为结构单元参与环脂肽类化合物 WS-

表 1 化合物 1 和 2 的 ^1H NMR (400 MHz) 和 ^{13}C NMR (100 MHz) 数据 (CD_3OD)
Table 1 ^1H NMR (400 MHz) and ^{13}C NMR (100 MHz) data for compounds 1 and 2 (CD_3OD)

Position	1		2	
	δ_{H} (J/Hz)	δ_{C}	δ_{H} (J/Hz)	δ_{C}
1		176.8 (s)		175.5 (s)
2	2.53 (t, $J=8.0$)	35.8 (t)	2.53 (t, $J=7.9$)	34.5 (t)
3	2.91 (t, $J=7.9$)	29.8 (t)	2.91 (t, $J=7.8$)	28.4 (t)
4		140.1 (s)		138.7 (s)
5	7.20~7.23 (m)	129.9 (d)	7.18~7.21 (m)	128.5 (d)
6	7.19~7.21 (m)	128.4 (d)	7.18~7.20 (m)	126.9 (d)
7	7.15~7.19 (m)	127.1 (d)	7.16~7.18 (m)	125.6 (d)
8	7.13~7.18 (m)	130.5 (d)	7.16~7.18 (m)	129.2 (d)
9		137.3 (s)		136.2 (s)
10	6.62 (d, $J=11.4$)	129.9 (d)	6.58 (d, $J=11.4$)	127.8 (d)
11	5.80 (dt, $J=11.4, 6.8$)	132.4 (d)	5.81 (dt, $J=11.5, 7.3$)	132.3 (d)
12	2.36~2.44 (m)	25.1 (t)	2.28~2.36 (m)	24.3 (t)
13	2.34~2.41 (m)	34.9 (t)	1.55~1.61 (m)	36.6 (t)
14		176.9 (s)	3.93~3.99 (m)	67.6 (d)
15			2.18~2.38 (m)	41.7 (t)
16				174.3 (s)

表 2 化合物 1 和 2 对三种细胞株的细胞毒性 [$\text{IC}_{50}/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$]

Table 2 Cytotoxicity of compounds 1 and 2 against three cell lines [$\text{IC}_{50}/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$]

样品	MDA-MB-231	A549	SMMC-7721
1	>20	21.78 ± 1.67	7.74 ± 0.97
2	>20	>20	20.99 ± 2.31
多柔比星	1.192 ± 0.12	0.80 ± 0.15	0.59 ± 0.04

图 2 化合物 1 和 2 可能的合成途径

Figure 2 Proposed biosynthetic pathway for 1 and 2

9326A^[20,21]、skyllamycins^[22]、mohangamides^[23]、

coprisamides^[24]、atratumycin^[25]和 kitacinnamycins^[26]的合成。目前, 该类化合物的生物合成机制尚未阐明。2011年, Susmith 等^[22]报道了 skyllamycins 的生物合成基因簇, 并通过生物信息学分析, 首次推测了 skyllamycins 中该类化合物可能通过细菌 II 型脂肪酸类似途径合成。通过序列比对, 我们在菌株 NS0172 中定位了 1 个类似的细菌 II 型脂肪酸合成基因簇, 并提出了化合物 1 和 2 可能的合成途径(图 2)。但是, 该基因簇是否负责化合物 1 和 2 的生物合成仍有待后续研究。

2 结论

通过对疣孢菌 NS0172 的固体发酵培养和代谢产物分离, 获得了 2 个新的邻二烷基取代芳香酸类化合物 1 和 2, 这是首次报道疣孢菌代谢产生该类天然产物, 为开展疣孢菌中该类化合物的生物合成机制研究奠定了基础。活性测定显示化合物 1 对人肝癌细胞 SMMC-7721 具有一定的细胞毒性($\text{IC}_{50} \sim 7.74 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 化合物 1 和 2 在 $40 \mu\text{g}/\text{disc}$ 条件下无明显抗菌活性。尽管对疣孢菌基因组的生物信息学分析显示, 其含有丰富的次级代谢途径, 但是由于大部分次级代谢途径表达水平较低, 难以直接分离获得相应代谢产物。为此, 后续可以尝试培养条件筛选及添加小分子诱导剂等“非基因组依赖”策略, 以及基于遗传操作的“基因组发掘(genome mining)”策略提高疣孢菌中新天然产物的发现比率。目前, 疣孢菌的基因组信息报道很少, GOLD (Genomes Online)数据库中仅能查询到 10 个疣孢菌基因组测序项目。因此, 深入开发相对研究较少、且具有丰富的次级代谢潜力的疣孢菌将有望成为新活性天然产物发现的重

要途径之一。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

NMR 由 Bruker DRX-400 核磁共振仪测定; 高分辨质谱由 Bruker 的 BioESI-Q-TOF 测定; 高效液相色谱系统为 Thermo Scientific DIONEX UltiMate 3000; 酶标仪为 VERSA max microplate reader, MD, USA; 熔点仪为北京泰克仪器有限公司 X-4 数字显示显微熔点测定仪; 反相硅胶 RP18 购买自 Merck 公司; 凝胶 Sephadex LH-20 购买自 GE Healthcare 公司; MTT 与多柔比星购买自 Sigma 公司; 有机溶剂为分析纯或色谱纯。

3.2 实验方法

3.2.1 发酵提取与产物分离

采用 YMG 培养基(Yeast extract 4 g/L, Malt extract 10 g/L, Glucose 4 g/L, 琼脂 15 g/L, pH 7.2~7.4)对菌株 NS0172 进行 10 L 固体平板发酵 10 d (30 °C)。发酵平板连同菌体切碎后加入浸提液乙酸乙酯-甲醇-冰乙酸 ($V:V:V=80:15:5$, 10 L) 室温浸泡(16~18 h)提取三次, 浸提液合并后 40 °C 减压浓缩得到发酵粗提物。粗提物经乙酸乙酯-水($V:V=1:1$)萃取三次, 有机层合并后 40 °C 减压浓缩得到乙酸乙酯提取物。乙酸乙酯提取物经石油醚-95%甲醇($V:V=1:1$)萃取三次, 合并 95%甲醇层 40 °C 减压蒸干得到甲醇提取物。

甲醇提取物经凝胶柱层析(Sephadex LH-20 120 g, 甲醇洗脱)得到 3 个组分 Fr.1~Fr.3。组分 Fr.2 (226.3 mg) 经中压液相反相硅胶柱层析(RP-18 80 g, 30%, 50% 乙腈-水洗脱)得到组分 Fr.2a~Fr.2b。组分 Fr.2b 经凝胶柱层析(Sephadex LH-20 120 g, 甲醇洗脱), 中压液相反相硅胶柱层析(RP-18 30 g, 50%乙腈-水梯度洗脱)和 HPLC 制备(YMC-Pack Pro C18, 250 mm×10.0 mm, 5 μ m, 43% 乙腈-水(含 0.1%甲酸), 4 mL/min, UV 254 nm)得到化合物 **1** (12 mg, $t_R=7.2$ min)。组分 Fr.1 (51 mg)和 Fr.2a (12 mg)经中压液相反相硅胶柱层析(RP-18 30 g, 30%乙腈-水梯度洗脱), 凝胶柱层析(Sephadex LH-20 120 g, 甲醇洗脱)和 HPLC 制备(Agilent ZORBAX SB-C18, 9.4 mm×150 mm, 5 μ m, 28%乙腈-水(含 0.1%甲酸), 4 mL/min, UV 254 nm)得到化合物 **2** (8.8 mg, $t_R=7.6$ min)。

3.2.2 抗菌活性的测定

配制 LB 固体培养基(Tryptone 10 g/L, Yeast Extract 5 g/L, NaCl 5 g/L, 琼脂 15 g/L, pH 7.0), 灭菌后冷却至室温, 分别加入六种活化好的供试菌: 沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*) UK-1 χ 8956, 变形杆菌(*Proteusba-cillus vulgaris*) CPCC 160013, 金黄色葡萄球菌(*Staphy-*

lococcus aureus) ATCC 25923, 铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*) PA01, 耻垢分枝杆菌(*Mycobacterium smegmatis*) MC²155, 大肠杆菌(*E. coli*) DH5 α , 分别混匀后倒入培养皿。培养基凝固后用灭菌镊子取载药滤纸片(阳性对照: 变形杆菌组为卡那霉素 200 μ g/disc, 其它组均为氨苄青霉素 400 μ g/disc; 阴性对照: 甲醇, 4 μ L/disc; 化合物 **1** 和 **2**, 40 μ g/disc)按一定间隔均匀贴到指示菌平板表面, 37 °C 培养 24 h 后观察抑菌圈直径。

配制 PDA 固体培养基(马铃薯 200 g/L, 葡萄糖 20 g/L, 琼脂 15 g/L, pH 7.2), 灭菌后, 倒入培养皿静置至凝固。用打孔器在平板中心取出 5 mm 琼脂块, 再用打孔器分别取同等大小的真菌块: 芦笋茎枯病菌(*Phomopsis asparagi*), 稻瘟病菌(*Magnaporthe oryzae*), 白色念珠菌(*Monilia albican*) SC5314, 大豆炭疽病菌(*Colletotrichum truncatum*), 胶孢炭疽病菌(*Colletotrichum gloeosporioides*)放入中心缺口, 用灭菌镊子分别取载药滤纸片(阳性对照: 两性霉素 100 μ g/disc; 阴性对照: 甲醇, 4 μ L/disc; 化合物 **1** 和 **2**, 40 μ g/disc)按一定间隔均匀贴到培养基表面, 30 °C 培养 2~3 d 后观察抑菌圈直径。

3.2.3 抗肿瘤活性的测定

将人乳腺癌细胞(MDA-MB-231)、人肺癌细胞(A549)和人肝癌细胞(SMMC-7721)三种细胞分别接种于 96 孔板, 细胞密度为($3\times 10^3\sim 4\times 10^3$)/孔。将 96 孔板置于 5% CO₂、37 °C 的细胞培养箱中培养, 待细胞贴壁后, 加入指定浓度的待测样品, 阴性对照为相同浓度的 DMSO, 阳性对照为多柔比星, 同一浓度的药物设三个平行孔。加药培养 48 h 后, 每孔加入 20 μ L MTT (5 mg/mL), 继续培养 4 h 后, 用抽泵吸去上清液, 加入 150 μ L DMSO, 用酶标仪在 570 nm 波长下检测各孔的 OD 值, 并用 Prism 5.0 软件计算 IC₅₀ 值。

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **1** 和 **2** 的 ¹H NMR, ¹³C NMR, HSQC, HMBC 和 ¹H-¹H COSY 谱图, 以及红外光谱图和高分辨质谱图。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Rheims, H.; Schumann, P.; Rohde, M.; Stackebrandt, E. *Int. J. Syst. Bacteriol.* **1998**, *48*, 1119.
- [2] Bister, B.; Bischoff, D.; Strobele, M.; Riedlinger, J.; Reicke, A.; Wolter, F.; Bull, A. T.; Zahner, H.; Fiedler, H. P.; Sussmuth, R. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2574.
- [3] Keller, S.; Nicholson, G.; Drahl, C.; Sorensen, E.; Fiedler, H. P.; Sussmuth, R. D. *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 391.
- [4] Riedlinger, J.; Reicke, A.; Zahner, H.; Krismer, B.; Bull, A. T.; Maldonado, L. A.; Ward, A. C.; Goodfellow, M.; Bister, B.; Bischoff, D.; Sussmuth, R. D.; Fiedler, H. P. *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 271.
- [5] Fiedler, H. P.; Bruntner, C.; Riedlinger, J.; Bull, A. T.; Knutsen, G.

- Goodfellow, M.; Jones, A.; Maldonado, L.; Pathom-aree, W.; Beil, W.; Schneider, K.; Keller, S.; Sussmuth, R. D. *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 158.
- [6] Schneider, K.; Keller, S.; Wolter, T. E.; Roeglin, L.; Beil, W.; Seitz, O.; Nicholson, G.; Bruntner, C.; Riedlinger, J.; Fiedler, H. P.; Sussmuth, R. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3258.
- [7] Shirai, M.; Okuda, M.; Motohashi, K.; Imoto, M.; Furihata, K.; Matsuo, Y.; Katsuta, A.; Shizuri, Y.; Seto, H. *J. Antibiot.* **2010**, *63*, 245.
- [8] Wyche, T. P.; Hou, Y.; Braun, D.; Cohen, H. C.; Xiong, M. P.; Bugni, T. S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6542.
- [9] Kyeremeh, K.; Acquah, K. S.; Camas, M.; Tabudravu, J.; Houssen, W.; Deng, H.; Jaspars, M. *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 5197.
- [10] Zhao, W.; Peng, F.; Wang, C.; Xie, Y.; Lin, R.; Fang, Z.; Sun, F.; Lian, Y.; Jiang, H. *Nat. Prod. Res.* **2019**, DOI: 10.1080/14786419.2019.1608541.
- [11] Chen, M.; Zhang, W.; Chen, L.; Lin, R.; Xie, Y.; Fang, D.; Lian, Y.; Jiang, H. *Nat. Prod. Res.* **2019**, *33*, 2897.
- [12] Huang, P.; Xie, F.; Ren, B.; Wang, Q.; Wang, J.; Wang, Q.; Abdel-Mageed, W. M.; Liu, M.; Han, J.; Oyeleye, A.; Shen, J.; Song, F.; Dai, H.; Liu, X.; Zhang, L. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2016**, *100*, 7437.
- [13] Wang, H.; Chen, Y.; Ge, L.; Fang, T.; Meng, J.; Liu, Z.; Fang, X.; Ni, S.; Lin, C.; Wu, Y.; Wang, M.; Shi, N.; He, H.; Hong, K.; Shen, Y. *J. Appl. Microbiol.* **2013**, *115*, 77.
- [14] De Vault, R. L.; Schmitz, H.; Hooper, I. R. *Antimicrob. Agents Chemother. (Bethesda)* **1965**, *5*, 796.
- [15] Wenzel, S. C.; Bode, H. B. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1631.
- [16] Liu, D.; Yang, A. G.; Wu, C. M.; Guo, P.; Proksch, P.; Lin, W. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5288.
- [17] Holland, G. S.; Jamieson, D. D.; Reichelt, J. L.; Viset, G.; Wells, R. *J. Chem. Ind. (London)* **1984**, 850.
- [18] Mehnaz, S.; Saleem, R. S.; Yameen, B.; Pianet, I.; Schnakenburg, G.; Pietraszkiewicz, H.; Valeriotte, F.; Josten, M.; Sahl, H. G.; Franzblau, S. G.; Gross, H. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 135.
- [19] Thong, W. L.; Shin-ya, K.; Nishiyama, M.; Kuzuyama, T. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 857.
- [20] Shigematsu, N.; Hayashi, K.; Kayakiri, N.; Takase, S.; Hashimoto, M.; Tanaka, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 170.
- [21] Yu, Z.; Vodanovic-Jankovic, S.; Kron, M.; Shen, B. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4946.
- [22] Pohle, S.; Appelt, C.; Roux, M.; Fiedler, H. P.; Sussmuth, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6194.
- [23] Bae, M.; Kim, H.; Moon, K.; Nam, S. J.; Shin, J.; Oh, K. B.; Oh, D. *C. Org. Lett.* **2015**, *17*, 712.
- [24] Um, S.; Park, S. H.; Kim, J.; Park, H. J.; Ko, K.; Bang, H. S.; Lee, S. K.; Shin, J.; Oh, D. *C. Org. Lett.* **2015**, *17*, 1272.
- [25] Sun, C.; Yang, Z.; Zhang, C.; Liu, Z.; He, J.; Liu, Q.; Zhang, T.; Ju, J.; Ma, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1453.
- [26] Shi, J.; Liu, C. L.; Zhang, B.; Guo, W. J.; Zhu, J. P.; Chang, C. Y.; Zhao, E. J.; Jiao, R. H.; Tan, R. X.; Ge, H. M. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 4839.

(Li, L.; Fan, Y.)