吩嗪-1-羧酸及其类似物研究进展

朱 祥^a 吴清来^{*,a,b} 李俊凯^{*,a,b}^a 长江大学农学院 荆州 434025^b 长江大学农药研究所 荆州 434025

摘要 吩嗪-1-羧酸是一种广泛存在于假单胞菌和链霉菌等微生物的次级代谢产物, 对植物病原菌具有很好的抑制活性, 同时兼具医用杀菌及抗肿瘤等活性. 综述了吩嗪-1-羧酸的生物合成与化学合成, 并对目前吩嗪-1-羧酸天然类似物以及化学合成类似物的生物活性研究进行了总结, 为此类化合物的结构改造与活性研究提供参考.

关键词 吩嗪-1-羧酸; 类似物; 研究进展

Research Progress of Phenazine-1-carboxylic Acid and Its Analogue

Zhu, Xiang^a Wu, Qinglai^{*,a,b} Li, Junkai^{*,a,b}^a School of Agriculture, Yangtze University, Jingzhou 434025^b Institute of Pesticides, Yangtze University, Jingzhou 434025

Abstract Phenazine-1-carboxylic acid (PCA) as a natural product widely exists in microbial metabolites of *Pseudomonads* and *Streptomyces*, which displays potent inhibitory activities against plant pathogens, and has medical antibacterial and antitumor effects, and so on. In this review, the biosynthesis and chemosynthesis of phenazine-1-carboxylic acid are summarized. At the same time, the diverse biological evaluations of its biosynthetic and chemosynthetic analogues are summarized, which could provide reference for the study of structural modifications and biological activities of these analogues.

Keywords phenazine-1-carboxylic acid; analogues; research progress

吩嗪-1-羧酸(Phenazine-1-carboxylic acid, PCA)(图 1)是一种重要的含氮杂环化合物, 广泛存在于许多微生物的代谢物中, 如链霉菌 *Streptomyces*^[1]、假单胞菌 *Pseudomonads*^[2]等. 然而, 最早关于吩嗪-1-羧酸的报道始于 20 世纪 30 年代, 是在化学染料的合成中被偶然发现, 随后作为染料中间体或滤色试剂进行了研究^[3,4]. 直到 20 世纪 50 年代, 科学家从微生物 *Streptomyces chromogenus* sp 代谢物中分离得到吩嗪-1-羧酸, 发现其具有抗结核菌、抑制海藻生长等活性^[5,6], 从而受到了极大的关注, 并陆续对其生物活性展开了大量的研究. 如由 *Streptomyces* sp. IFM 11694 次级代谢物中分离出的吩嗪-1-羧酸及其类似物, 能够克服人胃腺癌细胞对 TRAIL(肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体)的耐药性, 显示出良好的抗肿瘤活性^[7]. Thanabalasingam^[8]报道了

Phenazine-1-carboxylic acid (PCA)

图 1 吩嗪-1-羧酸的化学结构

Figure 1 Chemical structure of phenazine-1-carboxylic acid

从一种植物内生真菌稻黑孢霉 *Nigrospora oryzae* 的次级代谢物中分离, 得到了吩嗪-1-羧酸与吩嗪-1-甲酰胺, 对植物病原真菌芽枝状枝孢具有很好的抑制效果.

关于吩嗪-1-羧酸及类似物的活性研究国内起步较晚, 主要集中在农用杀菌剂领域. 1996 年, 许煜泉团队^[9]从上海郊区土壤中分离得到的假单胞菌株 M18 (*Pseudomonas* sp.) 代谢物中, 发现了具有强烈农用抑菌活性物质, 经分离纯化, 鉴定其结构为吩嗪-1-羧酸. 进

* Corresponding authors. E-mail: wql106@163.com; junkaili@sina.com.com

Received April 9, 2019; revised May 16, 2019; published online June 3, 2019.

Project supported by the National Key R&D Program of China (No. 2018YFD0200500), the National Natural Science Foundation of China (No. 31672069) and the Funds for Excellent Doctoral Dissertation Cultivation Program in Yangtze University.

国家重点研发计划(No. 2018YFD0200500)、国家自然科学基金(No. 31672069)及长江大学优秀博士学位论文培育计划资助项目.

一步研究发现, 吩嗪-1-羧酸对水稻纹枯病、西瓜枯萎病、辣椒疫病、小麦全蚀病、西瓜炭疽病和油菜菌核病等病原菌均有较好的抗菌活性^[10~14], 有很好的农业应用价值. 经过多年的自主开发, 以 PCA 为有效成分的 M18 发酵产品, 已获得我国农业部颁发的农药登记证, 被命名为申嗪霉素, 用于防治水稻纹枯病^[15].

吩嗪-1-羧酸是典型的羧基取代吩嗪类化合物, 具有吩嗪类物质的基本特性, 常温下为浅黄色针状晶体, 微溶于乙醚、苯及氯仿等, 几乎不溶于水, 酸性条件下稳定. 因其特殊的化学结构, 且在微生物体内来源丰富, 具有显著的医用和农用活性, 以及对人、畜低毒和易被降解的优良特性. 为了寻找新的抗肿瘤、抗结核杆菌等医用药物, 以及绿色的农用杀菌剂, 科研人员以吩嗪-1-羧酸结构骨架入手, 对其进行了大量的化学结构修饰, 设计合成了许多高生物活性的吩嗪-1-羧酸衍生物. 本文综述了吩嗪-1-羧酸的生物合成与化学合成、吩嗪-1-羧酸天然类似物及人工合成类似物方面的研究进展, 重点介绍了吩嗪-1-羧酸在医用领域与农业领域方面的化学结构修饰, 分析其化学结构特点与生物活性规律, 旨在为吩嗪-1-羧酸及其类似物的进一步研究与开发利用提供参考价值.

1 吩嗪-1-羧酸的合成

1.1 吩嗪-1-羧酸的生物合成

吩嗪-1-羧酸的生物合成途径始于对吩嗪类化合物在生物体内的生物合成研究. 自 20 世纪下半叶的早期研究以来, 对吩嗪生物合成的研究一直备受关注^[16]. 近年来已有关于吩嗪的生物合成的研究综述, 并总结了一些重要的研究成果^[17~20].

吩嗪类天然产物被认为是由共同的初级代谢物衍生而来的次生代谢物, 虽然吩嗪类化合物的生物合成途径研究大多是在假单胞菌 *Pseudomonads* 体内进行的, 但在链霉菌 *Streptomyces* 体内的相关研究结果也支持该生物合成途径^[21]. 研究认为, 莽草酸(Shikimic acid)是吩嗪类化合物生物合成的前体物质, 即吩嗪的前体来源于莽草酸途径^[22]. 分支酸(Chorismic acid)被认为是芳香化合物的生物合成途径的分支点, 莽草酸会在已知的转化过程中转化为分支酸^[23]. 分支酸在 PhzE 酶催化下形成 ADIC (2-amino-2-deoxyisochorismic acid); 随后 ADIC 在 PhzD 酶的作用下生成 DHHA (*trans*-2,3-dihydro-3-hydroxyanthranilic acid); 最后在 PhzF 和 PhzG 蛋白的共同作用下, 聚合为 5,10-二氢吩嗪-1-羧酸或 5,10-二氢吩嗪-1,6-二羧酸, 经还原后生成吩嗪-1-羧酸(PCA)及吩嗪-1,6-二羧酸^[24~27]. 生物合成过程如图 2 所示.

图 2 吩嗪-1-羧酸和吩嗪-1,6-二羧酸的生物合成
Figure 2 Biosynthesis of phenazine-1-carboxylic acid and phenazine-1,6-dicarboxylic acid

此外, 研究也表明吩嗪-1-羧酸和吩嗪-1,6-二羧酸是微生物体内更复杂的吩嗪衍生物的合成前体^[21]. 如图 3 所示, 在相关酶的共同作用下, 将吩嗪-1-羧酸进一步代谢为更为复杂的吩嗪类衍生物, 这也就很好地解释了为什么科研工作者可以从微生物的代谢物中发现大量的吩嗪类化合物^[26~30].

1.2 吩嗪-1-羧酸的化学合成

由于吩嗪-1-羧酸的用途越来越广泛, 关于吩嗪-1-羧酸化学合成方法的研究受到极大关注. 吩嗪-1-羧酸的化学结构相对简单, 故其化学合成的关键点在于吩嗪环的构建. 从 1930 年 Kogl 和 Postowsky^[3]报道了吩嗪-1-羧酸的全合成以来, 在随后的半个多世纪, 新的反应以及合成策略不断涌现, 产率与线路也在不断地得到提高和优化. 本课题组^[9]前期已对吩嗪-1-羧酸的全合成做了系统综述, 并详细分析了其优缺点, 此处只在合成方法上作一些简要的介绍.

1.2.1 邻氨基苯甲酸法

吩嗪-1-羧酸的全合成报道首先见于 1930 年, Kogl 和 Postowsky^[3]以邻氨基苯甲酸为原料, 与硝基苯在强碱性条件下加热, 经过高温成环, 最后酸化分离得到了吩嗪-1-羧酸(Scheme 1). 该方法虽然简单, 但其副反应多, 产率极低. 1982 年, 欧进国等^[4]虽对该反应条件展开了进一步研究, 优化了反应投料比和反应温度等, 但收率也仅 6.1%, 较少采用.

图3 吩嗪类似物的生物合成
Figure 3 Biosynthesis of derivatives of phenazine

图式1 邻氨基苯甲酸与硝基苯反应

Scheme 1 Reaction of *o*-aminobenzoic acid with nitrobenzene

1.2.2 邻苯二胺法

1934年, Clemo等^[31]以邻苯二胺和1-甲基-2,3-二羟基环己烯为原料, 经3步反应得到吩嗪-1-羧酸(Scheme 2).

图式2 邻苯二胺与1-甲基-2,3-二羟基环己烯反应

Scheme 2 Reaction of *o*-phenylenediamine with 1-methyl-2,3-dihydroxy cyclohexene

随后, Denny等^[32]在此方法上进行了优化, 用取代的2,3-二氨基苯甲酸与1,2-环己二酮为原料, 经环合、催化脱氢两步反应制得吩嗪-1-羧酸及其取代物(Scheme 3), 总产率约12%.

2013年, 朱红军等^[33]在综合上述方法后又进一步改进, 采用3-甲基邻苯二胺与邻苯二酚在150~240 °C的高温下环合, 经氧化得1-甲基吩嗪, 然后经过氯化与水解生成吩嗪-1-羧酸(Scheme 4).

图式3 2,3-二氨基苯甲酸与1,2-环己二酮反应

Scheme 3 Reaction of 2,3-diaminobenzoic acid with 1,2-cyclohexanedione

图式4 3-甲基邻苯二胺与邻苯二酚反应

Scheme 4 Reaction of 3-methylbenzene-1,2-diamine with pyrocatechol

在吩嗪-1-甲基转化为吩嗪-1-羧酸的反应过程中, 由于氯气的大量使用, 三废的处理成本增高, 朱红军等^[34]在吩嗪-1-甲基为起始原料的基础上, 选择使用NBS对其进行溴化, 经水解得到1-羟甲基吩嗪, 最后经氧化得到吩嗪-1-羧酸(Scheme 5), 且产率大大提高, 达到92%以上.

1.2.3 间硝基苯胺法

1954年, Vivian等^[35]以3-硝基苯胺为原料, 选择性对2号位进行硝化, 并对氨基进行氰化得到2,3-二硝基苯甲腈, 再与苯胺进行偶联, 经催化闭环、水解共7步反应得到吩嗪-1-羧酸(Scheme 6). 因线路较长且硝化存

在选择性, 总产率只有 12.6%。

图式 5 吩嗪-1-甲基与 NBS 反应生成吩嗪-1-羧酸

Scheme 5 Reaction of phenazine-1-methyl with NBS to phenazine-1-carboxylic acid

图式 6 以 3-硝基苯胺为原料合成吩嗪-1-羧酸

Scheme 6 Synthesis of phenazine-1-carboxylic acid from 3-nitroaniline

1.2.4 过渡金属催化邻溴硝基苯与苯胺偶联法

1987 年, Rewcastle 等^[36]以 2-溴-3-硝基苯甲酸为原料, 在铜催化下与苯胺发生 Jourdan-Ullmann 偶联反应, 然后将中间体 *N*-苯基-3-硝基邻氨基苯甲酸在碱性条件下用 NaBH_4 进行还原环化, 得到吩嗪-1-羧酸及其类似物(Scheme 7)。但因中间体的产率一般, 且会存在硝基被还原为氨基的中间体副产物, 以致最终产率并不十分理想。

图式 7 铜催化 2-溴-3-硝基苯甲酸与苯胺的 Jourdan-Ullmann 偶联反应

Scheme 7 Cu-catalyzed Jourdan-Ullmann reaction of 2-bromo-3-nitrobenzoic acid with aniline

在 20 世纪 90 年代后期, Buchwald 等^[37]利用过渡金

属催化芳硝基化合物的胺化反应, 通过过渡金属钯的催化, 对上述反应进行了优化, 使最终产率达到 50%~70%。另外, 他们还将苯胺换为邻溴苯胺进行偶联, 然后将中间体硝基还原为氨基, 在钯催化下成环也得到相同的吩嗪-1-羧酸酯类化合物(Scheme 8), 有很高的产率。

图式 8 钯催化邻溴硝基苯与苯胺偶联反应

Scheme 8 Pd-catalyzed Ullmann-coupling of *o*-bromonitrobenzene with aniline

1.2.5 其他

除上述较为通用的吩嗪-1-羧酸及其类似物的构建方法, 还有一些更为特殊或者结构更为复杂的吩嗪-1-羧酸类似物的合成方法, 如 Scheme 9^[38]和 Scheme 10^[39]等。因应用极少以及合成方法的特殊性, 不再详细展开介绍。

图式 9 Benzoxepine-4-carboxylates 与苯二胺反应

Scheme 9 Reaction of Benzoxepine-4-carboxylates with benzene-1,2-diamine

图式 10 以 dibenzodiazepines 为底物合成吩嗪

Scheme 10 Synthesis of phenazines from dibenzodiazepines

2 吩嗪-1-羧酸类似物的研究进展

早期, 关于吩嗪-1-羧酸及其类似物的活性研究主

要以天然类似物为主. 近些年来, 随着化学领域的发展, 特别是化学方法学水平的提高, 已有大量的吩噻-1-羧酸类似物被合成出来, 并对其生物活性加以研究. 当然, 全新的吩噻-1-羧酸类似物及结构更为复杂的天然骨架仍不断被报道. 下面分别对吩噻-1-羧酸天然类似物和化学合成类似物予以介绍.

2.1 吩噻-1-羧酸天然类似物

在吩噻-1-羧酸天然类似物的研究过程中, 革兰氏阴性病原菌假单胞菌 *Pseudomonads* 被认为是第一个能产生吩噻类化合物的细菌属. 早期, 从假单胞菌菌株(如绿脓杆菌 *aeruginosa*、金色假单胞菌 *aureofaciens*、荧光假单胞菌 *fluorescens* 等)中分离得到的吩噻多为简单的羟基和羧基取代结构, 其化学结构如表 1^[40~42].

表 1 由假单胞菌产生的简单 PCA 衍生物

Table 1 Simple derivatives of PCA produced by *pseudomonas*

Compd.
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
1	OH	H	H	H	H	H	H	H
2	NH ₂	H	H	H	H	H	H	H
3	NHNH ₂	H	H	H	H	H	H	H
4	OH	OH	H	H	H	H	H	H
5	OH	H	H	OH	H	H	H	H
6	OH	H	H	H	OH	H	H	H
7	OH	H	H	H	H	H	H	OH
8	OH	OH	OH	H	H	H	H	H
9	OH	OH	H	H	OH	H	H	H
10	OH	OH	H	H	H	H	H	OH
11	OH	OH	OH	OH	H	H	H	H
12	OH	H	H	H	COOH	H	H	H
13	OH	OH	OH	H	COOH	H	H	H
14	OCH ₃	H	H	H	COOCH ₃	OH	H	H
15	OCH ₃	H	H	OH	COOCH ₃	H	H	H
16	OCH ₃	H	H	OH	COOCH ₃	H	H	OH
17	OH	OCH ₃	H	H	H	H	H	H

吩噻-1-羧酸(**1**)又名结核菌素 B (Tubermycin B), 因其对结核分枝杆菌的抗生素活性而得名^[21]. 吩噻-1-甲酰胺(**2**)对蜡样芽孢杆菌(*Bacillus cereus*)具有良好的生长抑制活性, MIC < 0.5 μg/mL, 对藤黄微球菌(*Micrococcus luteus*)和金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)也具有中等抗菌活性, MIC > 5 μg/mL^[43]. 近年的农用生物活性研究表明, 吩噻-1-甲酰胺同样具有优良的农用杀菌活性, 其中对水稻纹枯病菌的抑制活性优于对照药剂多菌灵, 对水稻白叶枯病菌的抑制活性与对照药剂利福霉素相当^[44]. 吩噻-1-甲酰胺 **3** 对黄瓜灰霉病、白粉病、水稻纹枯病、西瓜枯萎病、辣椒疫病、油菜菌

核病及番茄灰霉病等多种瓜果蔬菜及粮食作物病原菌均具有较强的抑制效果, EC₅₀ 分别为 0.56、0.85、0.28、1.88、1.20、1.17、1.52 mg/L, 杀菌活性优于申噻霉素^[45]. Sakamoto 等^[46]从假单胞菌中分离出化合物 **4** 和 **17**, 它们能在 C3H10T 1/2 细胞中诱导脂肪细胞分化. Dasgupta 等^[47]发现化合物 **12** 在 37 mmol/L 浓度下对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌都是致死的, 而它在浓度超过 30 μmol/L 时对浮游细胞有毒性. 此外, 吩噻-1,6-二羧酸 **12** 也被认为是其它吩噻-1-羧酸类似物代谢物的前体, 常被用于代谢机理的讨论当中^[48,49].

1950 年, Umezawa 等^[50]首次从链霉菌 *Streptomyces* 中分离, 发现了吩噻-1-羧酸类似物 **18**、**19**, 具有多种抗菌活性, 同时对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌都具有光谱的抗菌活性. 随后科学家们又把目光转向对链霉菌属的吩噻类化合物的分离, 并发现了大量的吩噻-1-羧酸类似物(表 2)^[51~54]. 活性研究表明, 类似物 **21** 对致病性分枝杆菌表现出强烈的抗菌活性, 对耐药菌株也有效, 类似物 **23** 只表现出较弱的抗菌活性^[24]. 类似物 **22** 是从未知的链霉菌代谢物中分离出来的, 只表现出有限的抗菌活性, 一般认为其作用机制与酶活性中心的金属锌有关, EC₅₀ 为 50~68 μmol/L^[55].

表 2 由链霉菌产生的简单 PCA 衍生物

Table 2 Simple derivatives of PCA produced by *streptomyces*

Compd.
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
20	OH	H	OH	H	OH	H	H	H
21	OH	H	H	H	CH ₂ OH	H	H	OH
22	OH	H	H	H	CH ₃	H	H	OCH ₃
23	OH	H	H	H	COOCH ₃	H	H	H
24	OH	OH	H	H	COOCH ₃	H	H	H
25	OCH ₃	H	H	H		H	H	H
26	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H	H

在后期的研究中, 研究人员也陆续从其他菌属的微生物中分离得到了吩噻-1-羧酸及其类似物. 如 Gao 等^[56]从北冰洋深海的泥沙中分离出放线菌 BM-17, 并从其次级代谢物分离中得到化合物 **6**, 对白色念珠菌 MIC < 64 μg/mL, 同时对肿瘤细胞 HepG2, A549, HCT-116 和 COC1 均具有很好的活性. Choi 等^[57]从枯草

芽孢菌 *Brevibacterium* sp. KMD 003 中分离到类似物 **27** 和 **28**. 活性研究表明, 两种化合物在 5 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下对人类肠杆菌 *Enterococcus hirae* 和微球菌 *Micrococcus luteus* 均有很高的抗菌活性.

随着研究的深入, 相对复杂的吩嗪-1-羧酸类似物不断被分离出来. 类似物 **29** 对肺炎链球菌具有超高的抑制活性, MIC 为 0.46 $\mu\text{g/mL}$, 且有显著的抗癌活性, 对淋巴白血病细胞 L1210 和人结肠腺癌细胞 HTC-8 的 IC_{50} 分别为 0.52 和 0.71 $\mu\text{g/mL}$ ^[58]. 从链霉菌 *Streptomyces griseus* ISP 5236 分离的类似物 **30**, 因为具有很强的抗氧化性, 因此表现出良好的脂质过氧化作用抑制活性^[59]. 类似物 **31** 为吩嗪一羧酸二聚体^[60], 由荧光假单胞菌(*Fluorescent pseudomonad*)分泌产生, 并对多种植物病原菌有很好的抑菌活性, EC_{50} 值大多在 5 $\mu\text{g/mL}$ 以下. PCA 酰胺类似物 **32** 和 **33** 则从链霉菌 *Streptomyces aureus* DO-59 分离得到^[61], 具有广谱的杀菌活性, 并对 180 个肉瘤细胞具有抑癌作用. 此外, 糖基化的类似物 **34**、**35** 也首次从 *Streptomyces* sp. HR04 分离得到, 只存在于少数的链霉菌中, 显示出对大鼠脑匀浆脂质过氧化有较强的抑制作用^[21].

进入 21 世纪后, 随着科研条件的不断完善, 利用制备液相等仪器, 一些在微生物体内含量极低且结构更为复杂的类似物被分离与鉴定. 2010 年, Abdel-Mageed 等^[62]首次从万米深的马里亚纳海沟沉积物中分离出的放线菌 *Dermaococcus abyssi* strain MT1.1 和 MT1.2 的代谢物中分离得到 7 个新的氧化还原态的类似物(**36~42**), **41** 和 **42** 对白血病细胞系 K562 表现出中等的细胞毒性, IC_{50} 值分别为 9 和 7 mmol/L , 而 **38** 表现出最高的自由基清除活性, IC_{50} 值为 8.4 mmol/L . 2014 年, 他们^[63]又继续从此放线菌中分离了新的类似物 **43**、**44** 和 **45**, 均有自由基清除活性, **43** 的活性最好, IC_{50} 达到 18.8 $\mu\text{mol/L}$.

2010 年, Abdelfattah 等^[64]从土壤中分离出的链霉菌 *Streptomyces* sp. IFM 11204 的发酵液中发现 2 种新的类似物 **46** 和 **47** 及一种已知类似物吩嗪-1,6-二羧酸 **12**, 测定了其对胃腺癌细胞 TRAIL (tnf 相关的凋亡诱导配体) 耐药性方面的活性. 其中化合物 **47** 和 **12** 在对 TRAIL 抗性 AGS 细胞表现出很好的协同作用. 次年, 该课题组^[65]继续分离了一种新的氮氧化吩嗪类似物 **48**, 并报道其对胃腺癌细胞 TRAIL 具有很好的抑制生长作用.

2017 年, Liang 等^[66]从海洋鱼类身上分离出的链霉菌 *Streptomyces sp.* 182SMY 的代谢物中发现了 3 种 PCA 酯类衍生物 **49**~**51**, 其对抗甲氧西林的金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* 具有很好的抑菌效果。

2.2 吩嗪-1-羧酸化学合成类似物

20 世纪 50 年代以来, 人们陆续发现吩嗪-1-羧酸及其类似物具有医用抗菌、抗肿瘤、农用杀菌等广泛的生物及生理活性, 再加上含氮杂环吩嗪结构本身的诱惑力, 使得吩嗪-1-羧酸及其衍生物很早就引起合成化学家们的注意, 并展开了大量类似物的合成及活性结构关系的研究。作者主要从医用和农用方面介绍近年来吩嗪-1-羧酸类似物的合成及应用研究。

2.2.1 具有医药活性的吩嗪-1-羧酸化学合成类似物

吩嗪的独特结构使其成为药物研究中的重要母体结构, 并在药物设计中被国内外研究人员广为应用。20 世纪 90 年代, Denny 课题组^[36]连续报道了系列基于缺电子 DNA 插入配体取代吩嗪-1-羧酸酰胺类化合物的抗肿瘤活性研究。1987 年, 他们^[36]直接以吩嗪-1-羧酸为原料合成了吩嗪-1-甲酰胺系列化合物 **52** (Scheme 11), 评估

其对 L1210 白血病细胞离体活性以及在小鼠体内的 P388 白血病和 Lewis 肺癌的活性。结果表明当 $n=2$ 时, 化合物 **52a** 对细胞的活性最佳。

图式 11 吩嗪-1-酰胺 **52** 的合成

Scheme 11 Synthesis of phenazine-1-carboxamides **52**

随后, 他们^[36]以类似物 **52a** 为先导物, 以苯胺为起始原料进行全合成, 设计了基于吩嗪环上不同基团进行取代的吩嗪-1-羧酸酰胺类化合物 **53** (Scheme 12)。研究发现, 取代基在 9 号位上活性最好。随即又在 C9 位置进行了大量取代, 探讨了 C9-取代基的结构-细胞毒性关系, 发现取代的 **53a** 和 **53b** 对白血病细胞 P388 具有最佳的活性, IC_{50} 分别达到 18 和 37 nmol/L。类似物 **53b** 可以作为潜在的抗肿瘤药物进一步研究。

图式 12 吩嗪-1-酰胺 **53** 的合成

Scheme 12 Synthesis of phenazine-1-carboxamides **53**

2000 年, Denny 课题组^[32]在化合物 **52** 的基础上, 合成了双吩嗪-1-酰胺类化合物 **54** (Scheme 13), 并研究了取代基位置对肿瘤活性的影响。实验结果证明, 该类化合物在 9 号位上用亲脂取代基(如 Me, Cl)具有最强的抗肿瘤细胞活性, 并首次报道此类双吩嗪-1-羧酸酰胺类化合物是具有潜力的拓扑异构酶 I/II 导向抗癌药物。

图式 13 双吩嗪-1-酰胺 **54** 的合成Scheme 13 Synthesis of bis(phenazine-1-carboxamides) **54**

2002 年, Wang 等^[68]以化合物 **53b** 为先导物, 首次以苯并氧化呋喃为起始原料进行全合成, 合成了系列的多取代酰胺类化合物 **55** (Scheme 14), 并对其抗肿瘤活性及分子模型等进行了系统的研究, 此类化合物体现出较好的药效和较低的细胞毒性. 其中化合物 **55a** 对肿瘤细胞 H69/P 的活性最佳, $IC_{50}=0.104$ mmol/L, **55b** 对肿瘤细胞 H69/LX4 活性最佳, $IC_{50}=0.198$ mmol/L.

图式 14 苯并吩嗪-6-酰胺 **55** 的合成Scheme 14 Synthesis of benzo[a]-phenazine-6-carboxamides **55**

同时, 部分吩嗪-1-羧酸酰胺类化合物具有很好的抗菌、抗病毒活性. 2009 年, De Logu 研究组^[69]在对 27 种 *N*-芳基和 *N*-杂环吩嗪-1-酰胺类化合物进行耐药性结核杆菌药物筛选中发现, 大部分化合物对抗性菌株 PZA-R 35828、STR-R 35820 和 RIF-R 35838 具有较好的效果, 最低抑菌浓度 MICs 值在 0.19 到 0.79 mg/L 之间. 部分芳酰胺衍生物 **56**、**57** 对肺结核病菌 H37Rv 27294 的活性高于治结核杆菌药异烟肼和利福平, 可作为治疗耐药菌株引起的结核分枝杆菌感染的一类有前途的药物.

2012 年, Palchykovska 研究小组^[70]报道了 26 种 C9 取代的吩嗪-1-芳酰胺类化合物的合成及抗细菌和抗病毒特性. 活性测试结果表明, 其中有 14 种芳酰胺能够很好地抑制测试的革兰氏阴性和革兰氏阳性细菌, IC_{50} 值

在 0.1~10 $\mu\text{g/mL}$ 之间. 化合物 **58** 和 **59** 对 BVDV 病毒的活性最好, IC_{50} 值分别为 0.43 和 0.88 $\mu\text{g/mL}$. 此外, 实验数据显示, 该类化合物在细菌和病毒中最有可能的作用靶标是其 RNA 合成复合物.

2014, Gupta 等^[71]以抗结核分枝杆菌吩嗪-1-甲酰胺为先导化合物, 以 PCA 为原料设计合成了系列的芳酰胺 **60** 和烷基酰胺 **61**. 考察了此类化合物对于结核分枝杆菌的活性, 其中大部分化合物均有较好的活性, 并利用分子模型进行了系统的结构活性关系研究, 从该研究获得的试验数据有助于进一步开发治疗结核分枝杆菌的药物分子.

2016, Conda-Sheridan 研究小组^[72]在进行抗甲氧西林金黄色葡萄球菌(CA-MRSA)药物筛选过程中, 报道了一系列吩嗪类化合物的合成和生物学评价. 此类化合物对金黄色葡萄球菌具有很好的抑制活性, 且 MIC 值保持在很低范围内. 发现 2 个代表性化合物, **62a** 和 **62b** 的抗菌活性与商品化药剂 Vancomycin 万古霉素相当, MIC 值分别为 4 和 2 $\mu\text{g/mL}$. 此外, 作者还建立了一个 QSAR 模型详细讨论了结构对活性的影响.

2018 年, Conda-Sheridan 研究小组^[73]在前期的研究基础上, 以最佳抑菌活性化合物 **62b** 作为先导分子, 进一步开发针对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的吩嗪类抗菌药剂, 合成了系列的化合物 **63** (Scheme 15). 结果表明, 化合物 **63a** 对革兰氏阳性抗甲氧西林金黄色葡萄球

菌(MRSA)的活性最好, MIC 值为 16 $\mu\text{g/mL}$, 同时, 化合物 **63b** 对革兰氏阳性抗甲氧西林金黄色葡萄球菌和革兰氏阴性大肠杆菌(*Escherichia coli*)都具有不错的防治效果, MIC 值均为 32 $\mu\text{g/mL}$. 进一步机理研究发现, **63b** 分子对金黄色葡萄球菌有明显的生物膜分散和抑制作用, 其活性与活性氧的生成没有直接关系.

图式 15 吩嗪-1-酰胺 **63** 的合成

Scheme 15 Synthesis of phenazine-1-carboxamides **63**

2.2.2 具有农药活性的吩嗪-1-羧酸化学合成类似物

相较于吩嗪-1-羧酸及其类似物, 较早就在药物化学领域被广泛研究. 其在农药化学领域的研究起步较晚, 但同样具有重要的地位. 在对吩嗪-1-羧酸类化合物的农药活性研究中, 最为成功的当属我国上海交通大学许煜泉团队^[15]开发的微生物源杀菌剂申嗪霉素, 即吩嗪-1-羧酸. 因其具有绿色环保、高效低毒、易被环境降解等优点, 在国内外引起广泛关注^[15].

2010 年, 李正名课题组^[74]报道了系列氨基取代吩嗪-1-羧酸酯类化合物 **64**、**65** (Scheme 16) 的全合成, 并研究了化合物对 5 种植物病原真菌的杀菌活性. 结果表明, 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 供试浓度下, 大部分化合物具有一定的杀菌活性, 特别是化合物 **64a**、**64b**, 对苹果轮纹病菌 *Physalospora piricola* 都表现出了 100% 的抑制率, **64a** 对

番茄早疫病菌 *Alternaria solani* 表现出了 100% 的抑制活性. 进一步生物活性测定, **64a** 对 *P. piricola* 和 *A. solani* 的 EC_{50} 值分别为 3.00 和 20.53 $\mu\text{g/mL}$, **64b** 对 *P. piricola* 的 EC_{50} 值为 4.44 $\mu\text{g/mL}$, 与对照杀菌剂申嗪霉素(吩嗪-1-羧酸)相当(申嗪霉素对 *P. piricola* 和 *A. solani* 的 EC_{50} 值分别为 3.58 和 18.50 $\mu\text{g/mL}$). 化合物 **64a** 可以作为先导分子进一步结构优化.

图式 16 氨基吩嗪-1-羧酸酯 **64**、**65** 的合成

Scheme 16 Synthesis of aminophenazine-1-carboxylates **64** and **65**

同年, 李荣秀课题组^[75]直接将申嗪霉素母体结构做成酰氯后与不同胺类反应, 合成了一系列的酰胺类衍生物 **66** (Scheme 17). 研究表明, 此类化合物对水稻纹枯病菌 *Rhizoctonia solani* 具有良好的杀菌活性. 大部分化合物活性与对照药剂申嗪霉素相当, 其中 **66a**、**66b** 对 *R. solani* 杀菌活性最好, EC_{50} 值分别为 0.008 和 0.003 $\mu\text{mol/L}$, 是对照药剂申嗪霉素($\text{EC}_{50}=0.068\mu\text{mol/L}$)

图式 17 吩嗪-1-酰胺 **66** 的合成

Scheme 17 Synthesis of phenazine-1-carboxamides **66**

L)的 8~22 倍, 可作为潜在的杀菌剂展开进一步研究.

2013 年, Puopolo 等^[76]从假单胞菌 *aureofaciens* strain M71 菌株中分离得到吩噻-1-羧酸, 并对其化学结构进行简单衍生化, 测定了化合物对 11 种植物病原真菌的抑菌活性. 研究发现 4 种衍生物对烟草赤星病菌展现了优于 PCA 的杀菌活性, 其中吩噻-1-羧酸甲酯 **25** 的活性最高. 吩噻-1-甲酰胺(**2**)对小麦全蚀病菌的活性与 PCA 相似, 但两种疫霉属真菌对 **2** 比对 PCA 更为敏感.

2016 年, 李斌等^[77]报道了系列吩噻-1-羧酸酯类化合物 **67** 的合成与杀菌活性研究. 结果表明, 吩噻-1-羧酸酯类化合物对水稻稻瘟病、玉米锈病、小麦白粉病、水稻纹枯病、黄瓜霜霉病都有较好的防治效果. 特别是化合物 **67a**、**67b**、**67c**, 在 8.3 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下对水稻稻瘟病菌还有 100% 的抑菌活性.

与此同时, 随着国内对绿色环保、高效低毒的农药需求, 李俊凯课题组对微生物源杀菌剂申噻霉素进行了系统研究, 以吩噻-1-羧酸为先导分子, 设计合成了大量该类化合物. 同时, 针对申噻霉素水溶性差, 不能在植物体内上下传导从而对土传病害及维管束病害防治效果差等不足^[78], 开展了深入研究.

2016 年, Niu 等^[79]报道了系列吩噻-1-羧酸-氨基酸酯偶合物 **68** 的合成, 试图借助氨基酸在植物韧皮部的运输载体以提高申噻霉素在植物韧皮部的传导性. 研究结果表明, 所以目标化合物都不具有植物韧皮部传导性. 但此类化合物与母体相比具有更好的脂溶性, 且化合物 **68a**~**68h** 对水稻纹枯病菌的杀菌活性(EC_{50} 值在 5.35~18.85 mg/L 之间)都要优于对照药申噻霉素(EC_{50} 值为 25.66 mg/L), 化合物 **68f**、**68g** 活性最佳, EC_{50} 值分别为 6.47 和 5.35 mg/L , 为对照的 3.96 和 4.79 倍. 另外, 氨基酸的构型对化合物的生物活性无明显影响.

2017 年, 基于吩噻-1-羧酸-氨基酸酯类偶合物表现出的优良杀菌活性, Xiong 等^[80]对吩噻-1-羧酸的羧基位置进行了系统性改造, 得到大量衍生物(Scheme 18), 并报道了其合成及农用抑菌活性. 实验结果表明, 在 50 mg/L 的初试浓度下, 所有化合物对水稻纹枯病菌的活性基本得到保留, 而且部分化合物活性优于吩噻-1-羧酸; 大部分化合物对小麦赤霉病菌以及油菜菌核病菌的活性有较大提高, 特别是酰胺类化合物 **70a** ($\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{H}$)、**70b** ($\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{CH}_3$), 对小麦赤霉病菌抑制率均为 100%, 大大高于申噻霉素的 32.9%. 此外, 吩噻-1-羧酸酰胺 **71a** ($\text{R}^3=\text{H}$)和酯类化合物 **72a** ($\text{R}^4=\text{CH}_3$)、**72b** ($\text{R}^4=\text{CH}_2\text{CH}_3$)的杀菌活性都有不同程度的提高. 通过对吩噻-1-羧酸羧基的改造, 其杀菌活性以及杀菌谱都产生了较大改变. 该研究对此类化合物的进一步的合成设计有重要指导作用.

2017 年, 柳豪等^[81]以具有优良抑菌活性的吩噻-1-羧酸及其衍生物吩噻-1-甲酰胺为先导化合物, 将具有韧皮部输导性的马来酰肼中的双酰肼结构引入到吩噻-1-羧酸, 合成了 17 个吩噻-1-羧酸双酰肼新化合物 **80** (Scheme 19). 初步生物活性测试表明, 大部分目标化合物在 50 mg/L 浓度下对水稻纹枯病菌(*Rhizoctonia solani*)表现出中等偏上的抑制活性, 其中化合物 **80a** 的抑制率达 92%, 但目标化合物对其他病原真菌的活性均降低. 输导性研究结果显示此类化合物没有韧皮部输导性.

同时, Qin 等^[82]则以吩噻-1-羧酸酰胺类化合物 **70a** 为先导化合物, 合成了系列酰胺类化合物 **81** (Scheme 20), 并对 5 种植物病原真菌活性进行筛选. 测试结果表明, 在 200 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下, 化合物对水稻纹枯病菌表现出不错的活性, 对其他病原菌活性较差. 其中化合物

图式 18 基于羧基改造的吩嗪-1-羧酸衍生物的合成

Scheme 18 Synthesis of Phenazine-1-carboxylic acid derivatives based on the modification of PCA carboxyl group

图式 19 吩嗪-1-羧酸双酰肼衍生物的合成

Scheme 19 Synthesis of phenazine-1-carboxylic acid diacylhydrazine derivatives

图式 20 吩嗪-1-酰胺衍生物的合成

Scheme 20 Synthesis of phenazine-1-carboxylic acid diacylhydrazine derivatives

81a 活性最好, 对水稻纹枯病菌的 EC_{50} 值为 $24.5 \mu\text{mol/L}$, 高于申喹毒素的 $33.2 \mu\text{mol/L}$, 可作为进一步杀菌剂开发的模型化合物。

随后, Zhu 等^[83]以高活性化合物 **81a** 为二次先导,

将具有杀菌、杀虫和除草活性的双酰胺结构引入, 设计合成了系列吩嗪-1-羧酸双酰胺类化合物 **83** (Scheme 21)。活性测定结果表明, 19 种目标化合物对 6 种供试病原真菌有一定的抑制作用, 但相对于高活性先导化合物 **81a**, 活性降低, 双酰胺的结构引入并不能提高杀菌活性, 反而有降低作用。但化合物对供试的单子叶植物稗

图式 21 吩嗪-1-羧酸双酰胺衍生物的合成

Scheme 21 Synthesis of phenazine-1-carboxylic acid diamide derivatives

草和双子叶油菜种子幼苗表现出了较高的抑制活性。值得一提的是, 化合物 **82a**, **82b** 和 **82c** 对单子叶植物稗草的抑制活性与精恶唑禾草灵相当, 此外 **82b** 还对双子叶植物油菜也具有很好的抑制活性, 表现出广谱的除草活性。

2018 年, Lu 等^[84]做了一个大胆的尝试, 将吩嗪-1-羧酸的羧基经多步反应, 衍生为五元杂环 1,3,4-恶二唑并合成了系列的含 1,3,4-恶二唑的硫醚类吩嗪-1-羧酸衍生物 **84** (Scheme 22)。活性测定结果表明, 大多数化合物对水稻纹枯病菌和油菜菌核病菌表现出中等偏上的活性, 其中化合物 **84a** 和 **84b** 在 200 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下对油菜菌核病菌的抑制率分别为 93.2% 与 90.6%, 与母体吩嗪-1-羧酸 96.1% 相当。总体而言, 相对于母体农药分子, 衍生物的杀菌活性存在不同程度上的降低, 对羧基进行较大的改动对其杀菌活性并非一个很好的选择。

图式 22 吩嗪-1-羧酸 1,3,4-恶二唑硫醚衍生物的合成

Scheme 22 Synthesis of phenazine-1-carboxylic acid 1,3,4-oxadiazol-2-yl thioether derivatives of phenazine-1-carboxylic acid

同年, Zhu 等^[85]在 Xiong 的研究上, 以吩嗪-1-羧酸酯类化合物 **72a** 为先导, 采用活性亚拼接的方法, 将具有杀菌活性的羟基苯甲酸酯与吩嗪-1-羧酸进行偶合, 合成了一系列吩嗪-1-羧酸酯类化合物 **85** (Scheme 23)。抗真菌活性表明, 大多数目标化合物对水稻纹枯病菌表现出很高的抑菌活性, 代表性化合物 **85a**、**85b**、**85c** 和 **85d** 的活性最好, EC_{50} 值分别为 3.2、4.9、4.5 和 5.6

mg/L , 最高可达申嗪霉素的 6.5 倍。进一步结构活性关系研究表明, 其杀菌活性或与化合物的油水分配系数 $\text{Log } P$ 有关, 最佳范围在 4.42~5.08 之间。此外, 吩嗪-1-羧酸-水杨酸酯偶合物 **85a** 还被证明保留了水杨酸类化合物能诱导植物产生抗病性的这一特性。

图式 23 吩嗪-1-羧酸水杨酸酯衍生物

Scheme 23 Phenazine-1-carboxylic acid-hydroxybenzoic acid ester derivatives

2019 年, Han 等^[86]在保留高活性结构吩嗪-1-甲酰胺的基础上, 主要通过引入 N-苄基哌嗪活性亚结构进一步修饰, 提高其生物活性, 设计合成了系列化合物 **86** (Scheme 24)。生物活性结果表明, 目标化合物对供试的 5 种植物病原真菌均有不错的杀菌活性, 其中含吗啉环结构的代表性化合物 **86a** 对供试的真菌都有较高的抑制活性, 且高于对照药剂(表 3), 显示出很好的广谱性, 此化合物可用于进一步开发防治农作物病害的杀菌剂。

图式 24 吩嗪-1-羧酸哌嗪衍生物的合成

Scheme 24 Synthesis of phenazine-1-carboxylic-piperazine derivatives

表 3 化合物 **86a** 和申嗪霉素对 5 种病原真菌的离体杀菌活性

Table 3 Fungicidal activities of **86a** and PCA against five pathogenic fungi *in vitro*

Compd.	$\text{EC}_{50}/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$				
	<i>Rhizoctonia solani</i>	<i>Alternaria solani</i>	<i>Fusarium oxysporu</i>	<i>Fusarium graminearum</i>	<i>Pyricularia oryzae Cavgra</i>
86a	24.6 ± 0.8	42.9 ± 2.1	73.7 ± 1.6	73.8 ± 2.2	34.2 ± 3.3
PCA	33.2 ± 2.3	81.5 ± 4.3	186.5 ± 1.2	176.4 ± 2.1	37.3 ± 1.9

近年来,李俊凯课题组针对吩嗪-1-羧酸母体结构合成出了大量吩嗪-1-羧酸类似物,并筛选出了数个具有开发价值的高活性的抑菌化合物,在改善申嗪霉素在植物韧皮部的内吸传导性上取得了突破性的进展。

2017年, Niu 等^[87]针对吩嗪-1-羧酸-氨基酸酯类偶合物不具备植物韧皮部传导性这一研究结果,对 *L* 型的吩嗪-1-羧酸-丙氨酸甲酯偶合物 *L*-PAM 用 LiOH 进行选择水解得到 *L* 型的吩嗪-1-羧酸-丙氨酸偶合物 *L*-PA (Scheme 25)。韧皮部传导性结果表明, *L* 型吩嗪-1-羧酸-丙氨酸显示出很好的韧皮部传导性,但杀菌活性却降低 50% 以上。进一步分析认为,吩嗪-1-羧酸-氨基酸酯类偶合物之所以不能传导,是因为氨基酸酯偶合物并不能被氨基酸运输载体所识别,将氨基酸羧基脱保护后,则能够被相应的载体识别、运输并表现出在植物韧皮部优良的传导性。更深层次的传导机理则需要借助分子生物学的手段进一步研究。

图式 25 吩嗪-1-羧酸-*L*-丙氨酸偶合物的合成

图式 25 Synthesis of phenazine-1-carboxylic-*L*-alanine conjugates

2018年, Yu 等^[88]针对 Niu 的研究结果,设计、合成了系列 *L* 型的吩嗪-1-羧酸-氨基酸偶合物 **87**,并报道了所有目标化合物的杀菌活性及韧皮部传导性。研究表明,所有化合物对供试的 6 种植物病原真菌均有一定的杀菌活性,相对于母体申嗪霉素都存在不同程度的降低。其中 *L*-亮氨酸偶合物 **87a** 在 0.2 mmol/L 的浓度下对水稻纹枯病菌的抑制率达到 74.2%, EC_{50} 值为 0.084 mmol/L,与申嗪霉素的 76.2% 相当(EC_{50} = 0.080 mmol/L)。韧皮部传导性结果表明,除了几种在植物体内含量较低的氨基酸的偶合物不具有传导性外,其余化合物均具有较好的韧皮部传导性, *L*-缬氨酸偶合物 **87b** 在蓖麻韧皮部的传导量最高,为 23.94 μ mol/L,此外 *L*-亮氨酸偶合物 **87a** 也具有不错的韧皮部传导性,传导量为 8.21 μ mol/L。分析认为, *L* 型吩嗪-1-羧酸-亮氨酸偶合物 **87a** 可作为潜在的内吸传导型杀菌剂展开更深入的研究。

3 前景与展望

尽管吩嗪-1-羧酸及其类似物自 19 世纪 50 年代首次从微生物体内分离得到,并陆续发现具有医用抗菌、抗肿瘤、农用杀菌等活性以来,获得了广泛关注,但是对吩嗪-1-羧酸及其类似物在实际生产生活中的研究与开发利用是相对滞后的。例如,虽然发现吩嗪-1-羧酸及其类似物具有优良的抗肿瘤活性,国内外进行了数十年的研究,但并未深入展开药理作用及药代动力学研究,没有一个真正意义上商品化的药物面市。另一方面,在农用杀菌领域,虽然通过利用工程菌进行微生物发酵的方式将吩嗪-1-羧酸开发为生物源杀菌剂,但是该方法生产成本较高,不利于规模化产业化。人工化学合成法虽然在生产成本和大规模产业化上都具有微生物发酵法不可比拟的优势,但目前关于吩嗪-1-羧酸全合成的研究还处于实验室阶段,开发出一条适合工业化产业化的全合成方法,仍是一个急需解决的课题。此外,目前对吩嗪-1-羧酸化学合成类似物还停留在羧基的改造或吩嗪环上简单的取代,而其中部分酰胺类化合物既具有抗肿瘤、抗菌活性,又有很好的农用抑菌、除草活性,可进一步拓宽此类化合物的活性研究与应用。更多复杂及多取代的吩嗪-1-羧酸类似物尚缺少系统深入的合成研究及活性报道。

吩嗪-1-羧酸及其类似物具有重要的生物学功能,特别是在医用抗菌、抗肿瘤、农用杀菌等相关领域发挥着重要的作用,引起了国内外学者的广泛关注。吩嗪-1-羧酸可修饰位点很多,目前已经合成了大量的非天然吩嗪-1-羧酸类似物并进行了生物活性研究。尽管如此,关于吩嗪-1-羧酸及其衍生物的研究与开发还处于初期,很多方面亟待解决与完善。

References

- [1] Abdelfattah, M. S.; Toume, K.; Ishibashi, M. *J. Antibiot.* **2011**, *64*, 271.
- [2] Jasim, B.; Anisha, C.; Rohini, S.; Kurian, J. M.; Jyothis, M.; Radhakrishnan, E. K. *World J. Microb. Biot.* **2014**, *30*, 1649.
- [3] Kögl, F.; Postowsky, J. *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1930**, *480*, 280.

- [4] Ou, J. G.; Lu, Y. H. *Chem. Reag.* **1982**, *4*, 41 (in Chinese). (欧进国, 陆蕴华, 化学试剂, **1982**, *4*, 41.)
- [5] Isono, K.; Suzuki, S.; Sawazaki, T.; Nakamura, G.; Kawasaki, M.; Yamashita, T.; Anzai, K.; Serizawa, Y.; Sekiyama, Y. *J. Antibiot.* **1955**, *8*, 19.
- [6] Nelson, C. D.; Toohey, J. I. *US 3367765*, **1968**.
- [7] Abdelfattah, M. S.; Ishikawa, N.; Karmakar, U. K.; Yamaku, K.; Ishibashi, M. *J. Antibiot.* **2016**, *69*, 446.
- [8] Thanabalasingam, D.; Kumar, N. S.; Jayasinghe, L.; Fujimoto, Y. *Nat. Prod. Commun.* **2015**, *10*, 1659.
- [9] Wu, Q. L.; Xu, Z. H.; Li, J. K. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2016**, *18*, 669 (in Chinese). (吴清来, 徐志红, 李俊凯, 农药学报, **2016**, *18*, 669.)
- [10] Hu, H. B.; Xu, Y. Q.; Feng, C.; Xue, H. Z.; Hur, B. K. *J. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, *15*, 86.
- [11] Wang, C. H.; Zhu, X. D.; Xu, Y. Q.; Feng, Z. T. *J. Shanghai Jiaotong Univ.* **2000**, *34*, 1574 (in Chinese). (王灿华, 祝新德, 许煜泉, 冯镇泰, 上海交通大学学报, **2000**, *34*, 1574.)
- [12] Xu, Y. Q.; Tang, W. N.; Zheng, Y. L.; Zhong, Z. X.; Xu, T. W. *J. Shanghai Jiaotong Univ.* **1999**, *33*, 210 (in Chinese). (许煜泉, 唐玮宁, 郑有丽, 钟仲贤, 徐悌惟, 上海交通大学学报, **1999**, *33*, 210.)
- [13] Zheng, W. J.; Xu, S.; Zhou, M. G. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2011**, *13*, 28 (in Chinese). (郑文君, 徐曙, 周明国, 农药学报, **2011**, *13*, 28.)
- [14] Jin, Y.; Hu, H. B.; Zhang, X. H.; Xu, Y. Q. *Acta Agric. Shanghai* **2005**, *21*, 106 (in Chinese). (金颖, 胡洪波, 张雪洪, 许煜泉, 上海农业学报, **2005**, *21*, 106.)
- [15] Xu, Y. Q. *Fine Spec. Chem.* **2004**, *12*, 8 (in Chinese). (许煜泉, 精细与专用化学品, **2004**, *12*, 8.)
- [16] Guttenberger, N.; Blankenfeldt, W.; Breinbauer, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 6149.
- [17] Mavrodi, D. V.; Blankenfeldt, W.; Thomashow, L. S. *Annu. Rev. Phytopathol.* **2006**, *44*, 417.
- [18] Price-Whelan, A.; Dietrich, L. E.; Newman, D. K. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 71.
- [19] Zhang, F. H.; Xu, Y. Q.; Zhang, X. H. *Agrochem. Res. Appl.* **2006**, *10*, 4 (in Chinese). (张锋华, 许煜泉, 张雪洪, 农药研究与应用, **2006**, *10*, 4.)
- [20] Chin-A-Woeng, T. F.; Bloembergen, G. V.; Lugtenberg, B. J. *New Phytol.* **2003**, *157*, 503.
- [21] Laursen, J. B.; Nielsen, J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1663.
- [22] Ingledew, W. M.; Campbell, J. J. R. *Can. J. Microbiol.* **1969**, *15*, 535.
- [23] Calhoun, D. H.; Carson, M.; Jensen, R. A. *Microbiology* **1972**, *72*, 581.
- [24] Turner, J. M.; Messenger, A. J. *Adv. Microb. Physiol.* **1986**, *27*, 211.
- [25] Pierson, L. S.; Pierson, E. A. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2010**, *86*, 1659.
- [26] Blankenfeldt, W.; Parsons, J. F. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2014**, *29*, 26.
- [27] Ahuja, E. G.; Janning, P.; Mentel, M.; Graebisch, A.; Breinbauer, R.; Hiller, W.; Costisella, B.; Thomashow, L. S.; Mavrodi, D. V.; Blankenfeldt, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17053.
- [28] Chen, M.; Cao, H.; Peng, H.; Hu, H.; Wang, W.; Zhang, X. *PLoS One* **2014**, *9*, e98537.
- [29] Mavrodi, D. V.; Bonsall, R. F.; Delaney, S. M.; Soule, M. J.; Phillips, G.; Thomashow, L. S. *J. Bacteriol.* **2001**, *183*, 6454.
- [30] Girard, G.; van Rij, E. T.; Lugtenberg, B. J.; Bloembergen, G. V. *Microbiology* **2006**, *152*, 43.
- [31] Clemo, G. R.; McIlwain, H. J. *Chem. Soc.* **1934**, 1991.
- [32] Spicer, J. A.; Gamage, S. A.; Rewcastle, G. W.; Finlay, G. J.; Bridewell, D. J.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1350.
- [33] Zhu, H. J.; Zhu, X. L.; He, G. K.; Song, G. L.; Huang, R. J.; Shi, L. *CN 103304496*, **2013**.
- [34] Zhu, H. J.; Zhan, Q. Y.; Zhu, X. L.; He, G. K.; Song, G. L.; Liu, R.; Liu, Q. *CN 104045601*, **2014** (in Chinese).
- [35] Vivian, D. L.; Hartwell, J. L.; Watermans, H. C. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1641.
- [36] Rewcastle, G. W.; Denny, W. A.; Baguley, B. C. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 843.
- [37] Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1264.
- [38] Raju, B. C.; Prasad, K. V.; Saidachary, G.; Sridhar, B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 420.
- [39] Laha, J. K.; Tummalapalli, K. S.; Gupta, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4392.
- [40] Leisinger, T.; Margraff, R. *Microbiol. Rev.* **1979**, *43*, 422.
- [41] Budzikiewicz, H. *FEMS Microbiol. Lett.* **1993**, *104*, 209.
- [42] Brisbane, P. G.; Janik, L. J.; Tate, M. E.; Warren, R. F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, *31*, 1967.
- [43] Jayatilake, G. S.; Thornton, M. P.; Leonard, A. C.; Grimwade, J. E.; Baker, B. J. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 293.
- [44] Zhou, L.; Jiang, H. X.; Jin, K. M.; Sun, S.; Zhang, W.; Zhang, X. H.; He, Y. W. *Acta Microbiol. Sin.* **2015**, *55*, 401 (in Chinese). (周莲, 蒋海霞, 金凯明, 孙爽, 张微, 张雪洪, 何亚文, 微生物学报, **2015**, *55*, 401.)
- [45] Gong, X. J.; Feng, Z. T.; Zhang, H. Y.; Shen, L. J.; Wang, X. X.; Zhang, J. W. *CN 103343150*, **2013**.
- [46] Sakamoto, S.; Watanabe, T.; Kohda, Y.; Iijima, M.; Sawa, R.; Okada, M.; Kawada, M. *J. Antibiot.* **2017**, *70*, 1146.
- [47] Dasgupta, D.; Kumar, A.; Mukhopadhyay, B.; Sengupta, T. K. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2015**, *99*, 8653.
- [48] Parsons, J. F.; Calabrese, K.; Eisenstein, E.; Ladner, J. E. *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **2004**, *60*, 2110.
- [49] Messenger, A. J.; Turner, J. M. *FEMS Microbiol. Lett.* **1983**, *18*, 65.
- [50] Umezawa, H.; Hayano, S.; Maeda, K.; Ogata, Y.; Okami, Y. *Jpn. Med. J.* **1950**, *3*, 111.
- [51] Kidani, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1959**, *7*, 74.
- [52] Chatterjee, S.; Vijayakumar, E. K. S.; Franco, C. M. M.; Maurya, R.; Blumbach, J.; Ganguli, B. N. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1353.
- [53] Krastel, P.; Zeeck, A.; Gebhardt, K.; Fiedler, H. P.; Rheinheimer, J. *ChemInform* **2003**, *34*, 794.
- [54] Pusecker, K.; Laatsch, H.; Helmke, E.; Weyland, H. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 479.
- [55] Gilpin, M. L.; Fulston, M.; Payne, D.; Cramp, R.; Hood, I. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1081.
- [56] Gao, X.; Lu, Y.; Xing, Y.; Ma, Y.; Lu, J.; Bao, W.; Wang, Y.; Xi, T. *Microbiol. Res.* **2012**, *167*, 616.
- [57] Choi, E. J.; Kwon, H. C.; Ham, J.; Yang, H. O. *J. Antibiot.* **2009**, *62*, 621.
- [58] Smitka, T. A.; Bunge, R. H.; Wilton, J. H.; Hokanson, G. C.; French, J. C.; Cun-Heng, H. E.; Clardy, J. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 800.
- [59] Hosoya, Y.; Adachi, H.; Nakamura, H.; Nishimura, Y.; Naganawa, H.; Okami, Y.; Takeuchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9227.
- [60] Sakthivel, N.; Kumar, R. *US 7365194*, **2005**.
- [61] Tamaoki, T.; Kasai, M.; Shirahata, K.; Tomita, F. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 979.
- [62] Abdel-Mageed, W. M.; Milne, B. F.; Wagner, M.; Schumacher, M.; Sandor, P.; Pathom-aree, W.; Goodfellow, M.; Bull, A. T.; Horikoshi, K.; Ebel, R.; Diederich, M.; Fiedler, H.; Jaspars, M. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2352.
- [63] Wagner, M.; Abdel-Mageed, W. M.; Ebel, R.; Bull, A. T.; Goodfellow, M.; Fiedler, H. P.; Jaspars, M. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 416.
- [64] Abdelfattah, M. S.; Kazufumi, T.; Ishibashi, M. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1999.
- [65] Abdelfattah, M. S.; Toume, K.; Ishibashi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 508.
- [66] Liang, Y.; Chen, L.; Ye, X.; Anjum, K.; Lian, X. Y.; Zhang, Z. *Nat. Prod. Res.* **2017**, *31*, 411.
- [67] Gamage, S. A.; Rewcastle, G. W.; Baguley, B. C.; Charlton, P. A.; Denny, W. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1160.
- [68] Wang, S.; Miller, W.; Milton, J.; Vicker, N.; Stewart, A.; Charlton, P.; Mistry, P.; Hardick, D.; Denny, W. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*

- 2002, 12, 415.
- [69] De Logu, A.; Palchykovska, L. H.; Kostina, V. H.; Sanna, A.; Meleddu, R.; Chisu, L.; Alexeeva, I. V.; Shved, A. D. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2009**, 33, 223.
- [70] Hovorun, D. M.; Deriabin, O. M.; Rybalko, S. L.; Samijlenko, S. P.; Starosyla, D. B.; Platonov, M. O.; Palchykovska, L. G. *Biopolym. Cell* **2012**, 28, 477.
- [71] Gupta, A.; Jaiswal, A.; Prachnad, S. *Int. J. Pharm. Life Sci.* **2014**, 5, 3230.
- [72] Udumula, V.; Endres, J. L.; Harper, C. N.; Jaramillo, L.; Zhong, H. A.; Bayles, K. W.; Conda-Sheridan, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 125, 710.
- [73] Krishnaiah, M.; de Almeida, N. R.; Udumula, V.; Song, Z.; Chhonker, Y. S.; Abdelmoaty, M. M.; do Nascimento, V. A.; Murry, D. J.; Conda-Sheridan, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 143, 936.
- [74] Wang, M. Z.; Xu, H.; Yu, S. J.; Feng, Q.; Wang, S. H.; Li, Z. M. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, 58, 3651.
- [75] Ye, L.; Zhang, H.; Xu, H.; Zou, Q.; Cheng, C.; Dong, D.; Xu, Y.; Li, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 7369.
- [76] Puopolo, G.; Masi, M.; Raio, A.; Andolfi, A.; Zoina, A.; Cimmino, A.; Evidente, A. *Nat. Prod. Res.* **2013**, 27, 956.
- [77] Li, B.; Lv, L.; Sun, Q.; Zhu, D. Q.; Li, Z. N.; Wang, G. *CN 105418518*, **2016**.
- [78] Zhang, S.; Chen, H. X.; Du, X. B.; Zhang, Q.; Xu, Y. Q. *Acta Agric. Shanghai* **2015**, 31, 1 (in Chinese).
- (张穗, 陈海霞, 杜兴彬, 张强, 许煜泉, 上海农业学报, **2015**, 31, 1.)
- [79] Niu, J.; Chen, J.; Xu, Z.; Zhu, X.; Wu, Q.; Li, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 5384.
- [80] Xiong, Z.; Niu, J.; Liu, H.; Xu, Z.; Li, J.; Wu, Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 2010.
- [81] Liu, H.; Yu, L. H.; Xiong, Z. P.; Zhang, M.; Li, J. K.; Xu, Z. H.; Wu, Q. L. *Chin. J. Pest. Sci.* **2017**, 19, 290 (in Chinese). (柳豪, 余林花, 熊志鹏, 张敏, 李俊凯, 徐志红, 吴清来, 农药学报, **2017**, 19, 290.)
- [82] Qin, C.; Yu, D. Y.; Zhou, X. D.; Zhang, M.; Wu, Q. L.; Li, J. K. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2018**.
- [83] Zhu, X.; Zhang, M.; Yu, L.; Xu, Z.; Yang, D.; Du, X.; Wu, Q.; Li, J. *Nat. Prod. Res.* **2018**, 1.
- [84] Lu, X.; Zhu, X.; Zhang, M.; Wu, Q.; Zhou, X.; Li, J. *Nat. Prod. Res.* **2018**, 1.
- [85] Zhu, X.; Yu, L.; Zhang, M.; Xu, Z.; Yao, Z.; Wu, Q.; Du, X.; Li, J. *Chem. Cent. J.* **2018**, 12, 111.
- [86] Han, F.; Yan, R.; Zhang, M.; Xiang, Z.; Wu, Q.; Li, J. *Nat. Prod. Res.* **2019**, 1.
- [87] Niu, J.; Nie, D.; Yu, D.; Wu, Q.; Yu, L.; Yao, Z.; Du, X.; Li, J. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2017**, 143, 8.
- [88] Yu, L.; Huang, D.; Zhu, X.; Zhang, M.; Yao, Z.; Wu, Q.; Xu, Z.; Li, J. *Molecules* **2018**, 23, 2139.

(Lu, Y.)