

## · 前沿与进展 ·

ADVANCES IN  
PHARMACEUTICAL SCIENCES

## 吩嗪及其类似物抗肿瘤活性研究进展

刘静<sup>1</sup>, 徐幼桥<sup>2</sup>, 张春花<sup>1</sup>, 夏卓璐<sup>1</sup>, 王志祥<sup>1</sup>, 黄德春<sup>1</sup>, 江峰<sup>1\*</sup>

(1. 中国药科大学工学院制药与环境工程系, 江苏 南京 211198; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院医院感染管理办公室, 江苏 南京 210008)

**[摘要]** 天然吩嗪是一类广泛存在于自然界的含氮杂环化合物, 来源于土壤和海洋微生物的次生代谢产物, 表现出重要的生物学活性。受天然吩嗪活性骨架启发, 挖掘并发现具有结构新颖、靶标明确的活性先导化合物, 具有重要的药学研究价值。通过对天然来源的吩嗪及其衍生物以及合成类似物的结构、抗肿瘤活性和作用机制的研究进展进行总结, 为该类化合物在药物研发中的应用提供参考。

**[关键词]** 天然吩嗪; 合成类似物; 抗肿瘤活性

**[中图分类号]** R730.53

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2022) 09-0710-13

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2022.09.007

## Progress of Research on Anti-tumor Activity of Phenazine and Its Analogs

LIU Jing<sup>1</sup>, XU Youqiao<sup>2</sup>, ZHANG Chunhua<sup>1</sup>, XIA Zhuolu<sup>1</sup>, WANG Zhixiang<sup>1</sup>, HUANG Dechun<sup>1</sup>, JIANG Feng<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmaceutical and Environmental Engineering, School of Engineering, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Department of Infection Control, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

**[Abstract]** Phenazine is a class of nitrogen-containing heterocyclic compounds that are widely found in nature. It is derived from the secondary metabolites of soil and marine microorganisms and exhibits important biological activities. Inspired by the natural phenazine active skeleton, the discovery of active lead compounds with novel structures and clear targets is of great value in pharmaceutical research. Progress of research on the structure, antitumor activity and action mechanism of phenazine natural products and their synthetic analogs is summarized, so as to provide reference for the application of phenazine compounds in drug research and development.

**[Key words]** natural phenazine; synthetic analog; anti-tumor activity

天然来源的吩嗪及其衍生物是一类源于土壤或海洋环境中的链霉菌、假单胞菌和海洋微生物的次生代谢产物, 具有很强的氧化还原能力, 表现出抗菌、抗病毒、抗疟和抗肿瘤等生物活性。目前已报道有 100 余种天然吩嗪产物和 6 000 余种吩嗪合成类似物<sup>[1-3]</sup>。自 20 世纪 50 年代人们发现吩嗪具有抗肿瘤活性以

来, 国内外已有不少关于抗肿瘤吩嗪及其类似物的论文发表, 但迄今国内缺乏对该类化合物在抗肿瘤药物研发领域的进展总结。本文将对天然来源的吩嗪及其衍生物以及合成类似物的研究现状进行综述, 重点关注该类化合物的结构、抗肿瘤活性和作用机制的研究进展, 以期该类化合物在药物研发中的应用提供参考。

**接受日期:** 2022-03-10

**项目资助:** 重大新药创制科技重大专项项目 (No. 2019ZX0920 1001-004-001); 江苏省自然科学基金项目 (No. BK20201329)

**\* 通信作者:** 江峰, 副教授, 硕士生导师;

**研究方向:** 天然产物修饰及其活性与功能研究;

**Tel:** 15150650803; **E-mail:** jiangfeng@cpu.edu.cn

### 1 天然来源的吩嗪及其衍生物

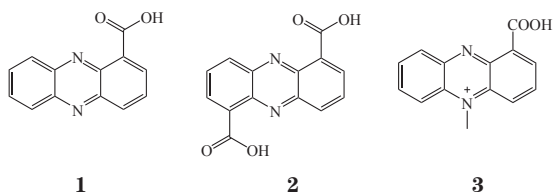
#### 1.1 从假单胞菌分离得到的天然吩嗪衍生物

吩嗪-1-羧酸 (phenazine-1-carboxylic acid, PCA, 1) 和吩嗪-1, 6-二羧酸 (phenazine-1, 6-dicarboxylic

acid, PDA, **2**) 是最早被发现具有抗菌活性的天然吩嗪衍生物<sup>[4-5]</sup>。Dasgupta 等<sup>[6]</sup>从 HRW.1-S3 铜绿假单胞菌中分离出 PDA, 研究表明 PDA 以剂量依赖性方式对 HT29、HeLa 和 MCF7 肿瘤细胞表现出细胞毒性, 而 PCA 对 HT29 细胞也具有一定抗增殖活性, 二者的  $IC_{50}$  均为  $25 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

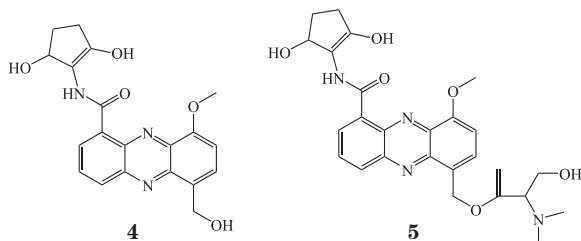
Patil 等<sup>[7]</sup>从海洋铜绿假单胞菌 GS-33 中分离得到微生物色素 PCA, 研究结果表明其对人皮肤黑色素瘤细胞株 SK-MEL-2 具有抑制增殖作用, 细胞抑制活性 ( $GI_{50}$ ) 小于  $44.63 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

Kennedy 等<sup>[8]</sup>从根际土壤细菌 PUW5 中分离出吩嗪类化合物 MPCAB (**3**), 其对肺癌 A549 细胞和乳腺癌 MDA-MB-231 细胞具有优良的选择性增殖抑制作用,  $IC_{50}$  分别为  $488.7$  和  $458.6 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 而对正常细胞 PBMC 无明显毒性。研究发现化合物 **3** 通过激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3 (cysteiny aspartate specific proteinase, caspase-3) 和下调 B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 蛋白从而诱导癌细胞凋亡。

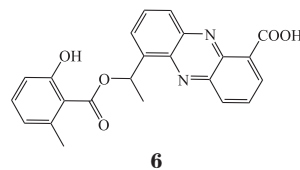


## 1.2 从链霉菌分离得到的天然吩嗪衍生物

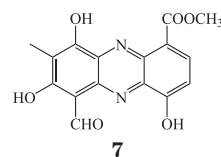
Tamaoki 等<sup>[9]</sup>从链霉菌 DO-59 中分离得到 PCA 酰胺类似物 **4** 和 **5**, 研究发现它们对小鼠肉瘤 180 细胞具有显著的增殖抑制活性。



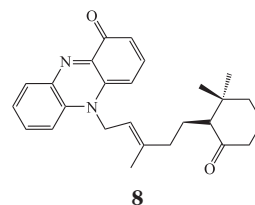
Kitahara 等<sup>[10]</sup>从加那利链霉菌 MG314-hF8 中分离得到沙霉素 (saphenamycin, **6**), 其对小鼠白血病 L5178Y 细胞和 L1210 细胞具有增殖抑制活性,  $IC_{50}$  分别为  $0.37$  和  $(1.48 \sim 6.19) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 对 CCRF/CEM 白血病细胞的  $IC_{50}$  为  $1.48 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  [11]。



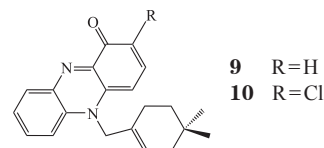
革兰氏阳性放线菌链霉菌具有产出多取代吩嗪的能力<sup>[1]</sup>, 从中分离出的六取代吩嗪 PD 116, 152 (**7**) 具有清除自由基和抗肿瘤活性<sup>[12]</sup>, 对 HTC-8 结肠腺癌细胞和 L1210 淋巴白血病细胞具有显著的细胞毒性,  $IC_{50}$  分别为  $0.71$  和  $0.52 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  [13]。



N-异戊二烯基化吩嗪毒素 (**8**) 是从链霉菌 WK-2057.13 中分离得到的首个结构中含有倍半萜结构的吩嗪酮生物碱。该化合物具有抗肿瘤活性, 对阿霉素耐药的 P388 白血病细胞的  $IC_{50}$  为  $7.46 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 对正常小鼠 P388 白血病细胞的  $IC_{50}$  为  $62.15 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  [14-15]。



N-取代单萜类似物 WS-9659A (**9**) 和 WS-9659B (**10**) 从链霉菌中被分离得到, 研究表明这类化合物对小鼠 P388 白血病细胞和 L1210 白血病细胞具有细胞毒性,  $IC_{50}$  均为  $0.27 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。二者对大鼠、狗和人的前列腺细胞睾酮  $5\alpha$ -还原酶活性具有抑制作用, 其抑制作用呈剂量依赖性 [16-17]。



Bahnmueller 等<sup>[18]</sup>分离出吩嗪二聚体衍生物 Esmeraldine B (**11**), 其对 CCRF/CEM 人白血病细胞具有增殖抑制作用,  $IC_{50}$  为  $0.63 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  [11]。

肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 具有选择性

杀伤肿瘤细胞的作用<sup>[19-20]</sup>。Abdelfattah等<sup>[21]</sup>从链霉菌 IFM 1204 菌株中分离出 3 种新的吩嗪类似物 izumiphenazines A、izumiphenazines B 和 izumiphenazines C (**12~14**), 其对 TRAIL 耐药的人胃腺癌细胞具有增殖抑制作用,  $IC_{50}$  分别为 40、30 和 20  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。化合物 **13** 和 **14** 与 TRAIL 联用对 TRAIL 耐药的 AGS 细胞具有协同增敏作用<sup>[21]</sup>。

Ding 等<sup>[22]</sup>从土壤样品中分离出链霉菌菌株 YIM DT26, 研究发现其产生的次级代谢产物 phenazinolins A、phenazinolins B 和 phenazinolins C (**15~17**) 对 P388、GLC、H460 和 XWLC 肿瘤细胞具有增殖抑制活性,  $IC_{50}$  为 14~40  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

Li 等<sup>[23]</sup>从链霉菌亚种中分离到一种新的吩嗪二聚体 (**18**), 该化合物对人肿瘤细胞株 BGC823 具有细胞毒性,  $IC_{50}$  为 14.9  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

### 1.3 从其他菌属分离得到的天然吩嗪衍生物

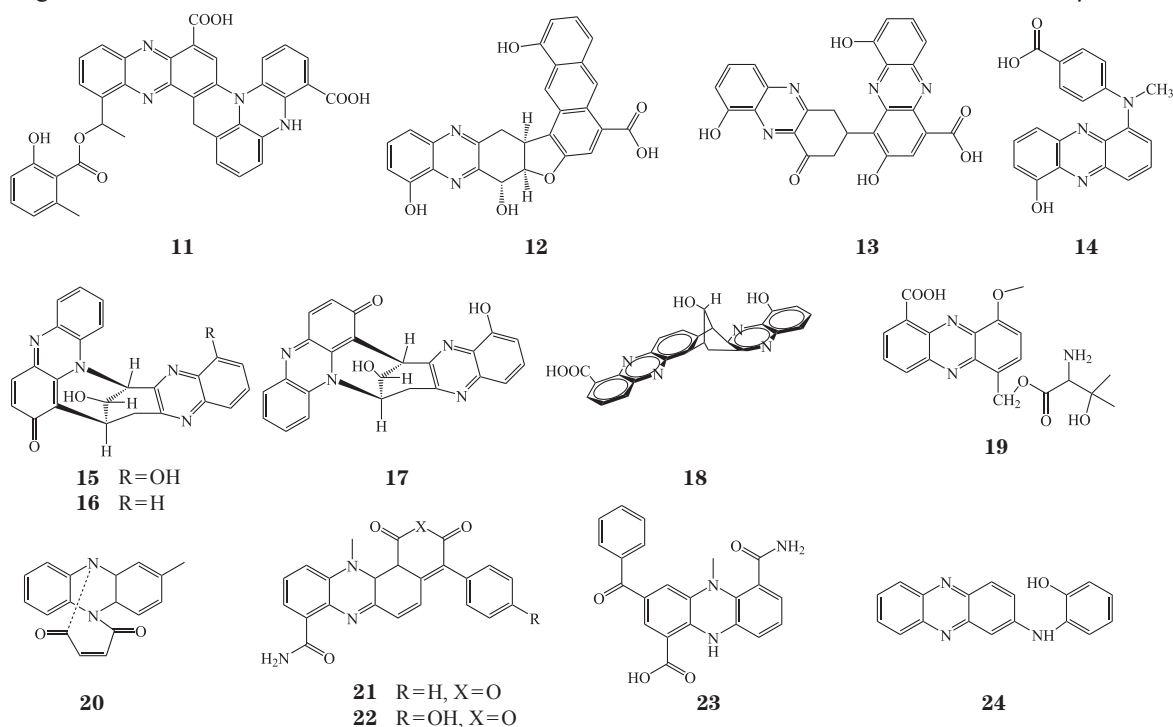
海洋微生物被广泛认为是次生代谢物的重要来源<sup>[24]</sup>。1997 年, Imamura 等<sup>[25]</sup>从一种新的海洋细菌变异远洋杆菌属分离得到新的吩嗪类化合物, 其中 pelagiomicin A (**19**) 对 HeLa 细胞具有细胞毒性,

$IC_{50}$  为 0.1  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。Singh 等<sup>[26]</sup>研究发现化合物 pelagiomicin A 通过抑制 DNA、RNA 和蛋白质合成, 对 A2780S 卵巢癌细胞和 SW620 结肠癌细胞具有细胞毒性,  $IC_{50}$  分别为 0.45 和 1.25  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

Li 等<sup>[27]</sup>从太平洋深海沉积物中采集的芽孢杆菌培养液中分离出一种含有 [4, 2, 2] 环结构的吩嗪天然产物 **20**。研究表明, 化合物 **20** 对 P388 细胞具有细胞毒性, 在浓度为 50  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  时对 P388 细胞增殖抑制率达 78.3%, 而对 K562 细胞无毒性。

2010 年, Abdel-Mageed 等<sup>[28]</sup>从马里亚纳海沟沉积物中分离出放线菌菌株 MT1.1 和 MT1.2, 并从其代谢物中分离得到一系列吩嗪天然产物, 其中化合物 **21** 和 **22** 对白血病细胞株 K562 具有细胞毒性,  $IC_{50}$  分别为 9 和 7  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。化合物 **23** 呈现出较高的自由基清除活性, 其  $IC_{50}$  为 8.4  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

Gao 等<sup>[29]</sup>从北冰洋深海采集的沉积样品中分离出放线菌菌株 BM-17, 并从其次生代谢物中分离得到吩嗪天然产物 NHP (**24**), 该化合物对 HepG2、A549、HCT-116 和 COC1 细胞具有一定的细胞毒性,  $IC_{50}$  分别为 40.33、38.53、27.82 和 28.11  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。



## 2 合成吩嗪类似物

基于吩嗪类化合物广泛的生物学特性和医药用

途, 人们对该类化合物的合成、结构修饰和结构-活性关系进行了大量研究。

### 2.1 吩嗪-1-甲酰胺合成类似物

吩嗪-1-甲酰胺 (**25**) 作为一种农药被人们所熟知, 近年来研究者们开展了其结构类似物的药理活性研究<sup>[30]</sup>。Atwell 等<sup>[31]</sup>发现了一种高效的拓扑异构酶 I/II 双重抑制剂 DACA (**26**), 在 II 期临床试验中, 由于其代谢快, 在人体反应率低, 于 2001 年终止研发<sup>[1,32-33]</sup>。该课题组将吩嗪-1-羧酸和胺偶联得到吩嗪-1-甲酰胺类似物 **27**~**31**<sup>[34]</sup> (见图

1)。当化合物 **27** 中的  $n=2$  时得到化合物 **28**, 其对 L1210、P388 和 Lewis 细胞的增殖抑制活性较好。随后, 他们以化合物 **28** 为先导化合物, 设计合成了一系列吩嗪-1-甲酰胺类化合物。构效关系表明, 9 位上被 Cl、CH<sub>3</sub> 和 OCH<sub>3</sub> 取代的化合物 **29**、**30** 和 **31** 的细胞毒活性明显高于化合物 **28**, 其中化合物 **30** 对 P388 细胞的增殖抑制活性最好, IC<sub>50</sub> 为 18 nmol·L<sup>-1</sup><sup>[33-34]</sup> (见图 1)。

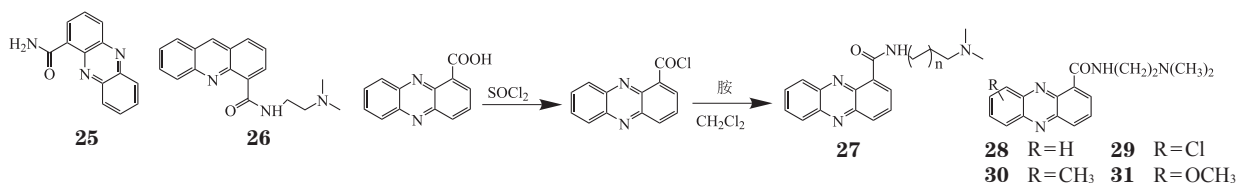


图 1 吩嗪-1-甲酰胺类似物的合成的过程

Figure 1 Progress of synthesis of phenazine-1-formamide analogs

研究发现, 8, 9-苯并吩嗪类似物 (**32**) 对 P388 细胞的 IC<sub>50</sub> 为 37 nmol·L<sup>-1</sup>, 其活性是 3, 4-和 6, 7-苯并吩嗪类似物的 10 倍<sup>[33-34]</sup>。Vicker 等<sup>[35]</sup>合成了一系列具有拓扑异构酶 I/II 双重抑制作用的 8, 9-苯并[ $\alpha$ ]-吩嗪甲酰胺类化合物 (见图 2), 其中 XR11576 (**33**) 不仅具有优异的体内外抗肿瘤活性,

而且具有口服生物利用率高、药物代谢状态理想的特点, 在 2004 年进入 I 期临床试验<sup>[36]</sup>。进一步研究表明, 在这些化合物的甲酰胺侧链上引入手性基团可提高对映体的活性, 如化合物 **33** 对 H69/P、H69/LX4、L23/Pd 和 L23/Rd 细胞的 IC<sub>50</sub> 分别为 23、29、10 和 12 nmol·L<sup>-1</sup>, 比化合物 **34** 的活性更优。

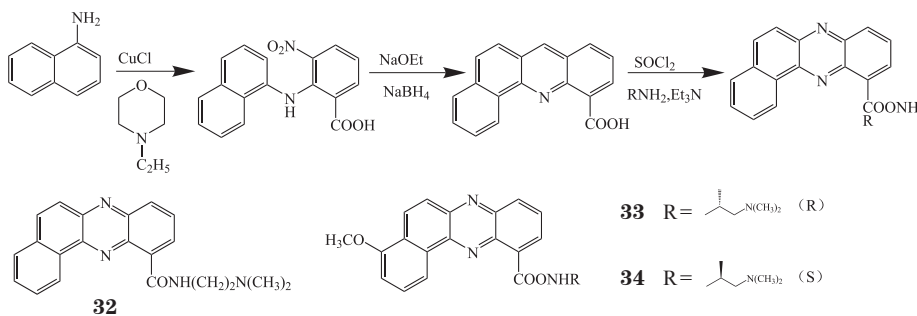
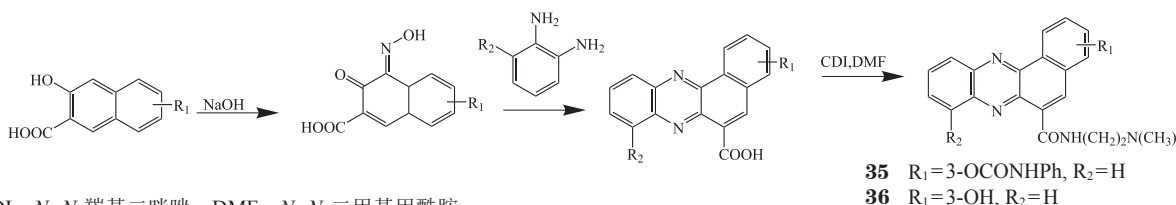


图 2 苯并[ $\alpha$ ]-吩嗪甲酰胺类化合物的合成过程

Figure 2 Progress of synthesis of benzo[ $\alpha$ ]-phenazine formamide compounds

Wang 等<sup>[37]</sup>从化合物 **32** 为出发, 合成了一系列多取代吩嗪酰胺类化合物 (见图 3), 其中化合物 **35** 对 H69/P 细胞具有增殖抑制活性, IC<sub>50</sub> 为 0.104

$\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。化合物 **36** 对 H69/LX4 细胞的 IC<sub>50</sub> 为 0.198  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。



CDI: *N,N*-羰基二咪唑; DMF: *N,N*-二甲基甲酰胺

图 3 苯并吩嗪-6-酰胺类化合物的合成过程

Figure 3 Progress of synthesis of benzophenazine-6-amide compounds



化合物 **37** 和 **38** 是吩嗪环上含有不同取代基的 8, 9-苯并稠环化合物。化合物 **37** 与 DNA 的结合具有非特异性, 其与 DNA 的相互作用方式取决于药物浓度: 在低浓度时, 以插层结合为主; 在高浓度时, 以静电结合为主。化合物 **38** 是拓扑异构酶 II 抑制剂, 具有广谱的抗肿瘤活性和抑制肿瘤转移的作用<sup>[38]</sup>。2002 年 Samata 等<sup>[39]</sup> 发现化合物 **38** 还能通过干扰胸苷激酶 mRNA 的表达来抑制肿瘤生长, 其对长春新碱耐药的 P388 白血病小鼠具有很好的疗效, 20 世纪 90 年代初在日本进入 II 期临床试验, 但由于其不良反应而被终止试验<sup>[40]</sup>。

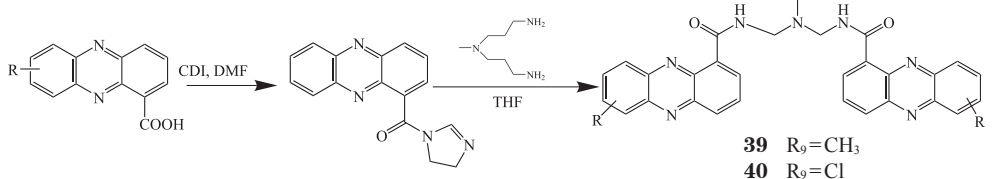
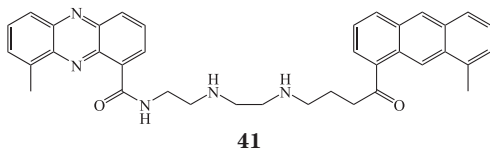


图 4 双吩嗪-1-甲酰胺化合物的合成

Figure 4 Synthesis of diphenazine-1-formamide

XR5944 (**41**) 是一种新型的双吩嗪化合物, 对人和小鼠肿瘤细胞表现出优异的体内外增殖抑制活性, 已进入 I 期临床试验。Byers 等<sup>[42]</sup> 发现化合物 **41** 通过选择性抑制细胞 RNA 聚合酶的转录来发挥抗肿瘤作用, 其对 P388、Lewis 和 Jurkat 细胞的 IC<sub>50</sub> 分别为 21、3 和 0.2 nmol·L<sup>-1</sup>。但该化合物的细胞毒性和 pK<sub>a</sub> 之间缺乏相关性, 因此很难研究其最佳剂量<sup>[43]</sup>。2007 年, Li 等<sup>[27]</sup> 报道了化合物 **41** 能结合雌激素反应元件 (estrogen response element, ERE) 序列来抑制雌激素 α 受体活性, 这种新作用机制可能有助于克服目前抗雌激素治疗的耐药性。2020 年 Serobian 等<sup>[44]</sup> 深入研究了化合物 **41** 的结构变化与其生物学特性之间的关系。



### 2.3 氮氧化吩嗪

由于肿瘤细胞生长过于迅速, 无法从血液中获取足够的氧气供给生长, 所以呈现出一种缺氧状态。替拉扎明 (tirapazamine, **42**) 在缺氧条件下对 HCT-116 细胞具有较强的增殖抑制活性, IC<sub>50</sub> 为 1.77

### 2.2 二聚体吩嗪

2000 年, Spicer 等<sup>[41]</sup> 设计与合成了具有拓扑异构酶 I/II 双重抑制活性的双吩嗪-1-甲酰胺类化合物 (见图 4)。构效关系研究表明, 当 9 位用亲脂性基团如 CH<sub>3</sub>、Cl 取代时, 得到化合物 **39** 和 **40** 其对酶抑制活性显著提高。化合物 **39** 和 **40** 对 P388 细胞的 IC<sub>50</sub> 分别为 15 和 39 nmol·L<sup>-1</sup>。

μmol·L<sup>-1</sup><sup>[45]</sup>。2005 年, Cerecetto 等<sup>[46]</sup> 以苯并咪唑与苯酚衍生物通过杂环扩环反应, 合成了结构类似于化合物 **42** 的一系列吩嗪氮氧化物 (见图 5), 并测定了缺氧和有氧条件下对 V79 细胞的细胞毒性, 其中化合物 **43**、**44** 和 **45** 被证实是在缺氧状态下触发细胞凋亡<sup>[47]</sup>。Pachon 等<sup>[48]</sup> 报道含有可还原的硝基和亲电性的氯乙酰胺基团的化合物 **46** 对 Caco-2 细胞具有增殖抑制活性 (IC<sub>50</sub> = 4.8 μmol·L<sup>-1</sup>), 其通过 caspase-9 和细胞色素 c 通路诱导 G<sub>2</sub>/M 细胞周期阻滞而导致细胞凋亡。当化合物 **46** 的硝基被活性较低且不可还原 1, 3-二噁唑取代, 得到的化合物 **47** 的细胞毒性明显减弱<sup>[48]</sup>。

2017 年, Viktorsson 等<sup>[49]</sup> 以 1, 6-二羟基吩嗪的合成作为关键步骤, 实现了吩嗪 5, 10-二氧化物 iodinin (**48**) 和 myxin (**49**) 及其衍生物的高效全合成 (见图 6), 其在有氧和缺氧条件下对 MOLM-13 细胞有较强的增殖抑制活性。化合物 **48** 对 AML 和 APL 细胞均具有高选择性细胞毒性<sup>[50-51]</sup>。在有氧和缺氧条件下, **49** 对 HCT-116 细胞的 IC<sub>50</sub> 分别为 1.75 和 4.2 μmol·L<sup>-1</sup><sup>[45]</sup>。机制研究表明化合物 **48** 和 **49** 与 DNA 的 C-G 碱基对发生相互作用, 从而抑制 DNA 模板控制的 RNA 合成。

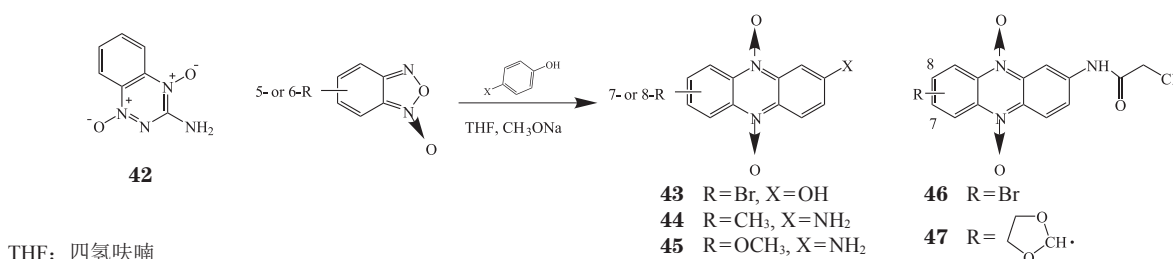


图5 替拉扎明和吩嗪氮氧化物的合成过程

Figure 5 Progress of synthesis of telazamine and phenazine nitrogen oxide

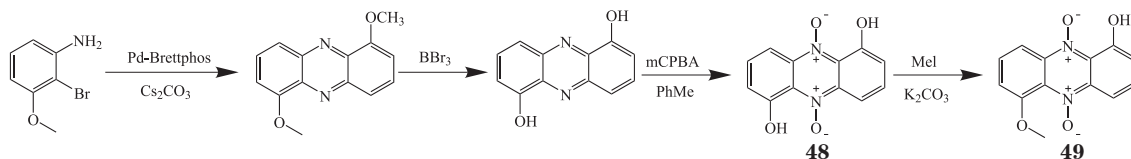


图6 氮氧化吩嗪 iodinin 和 myxin 的合成过程

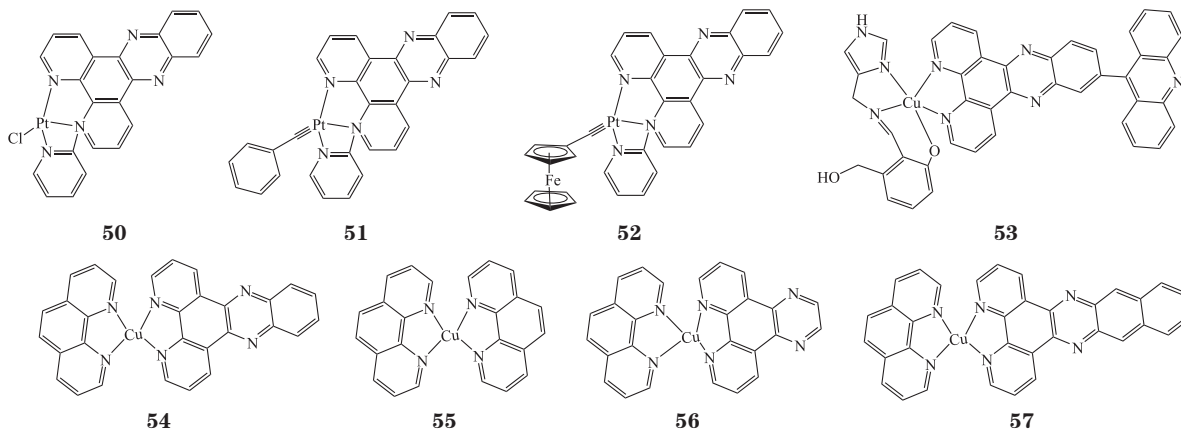
Figure 6 Progress of synthesis of phenazine Indole and Myxin nitroxide

#### 2.4 吩嗪金属配合物

目前, 新型光敏剂 (photosensitizer, PSs) 在光动力疗法 (photo dynamic therapy, PDT) 中的应用发展迅速, 尽管 PSs 能很好地靶向 DNA, 但对正常细胞选择性差。Maity 等<sup>[52]</sup> 合成了吩嗪的铂配合物 **50**, 在 365 nm 的长波紫外线照射下, 其细胞毒作用明显增强。用苯基或二茂铁基缺配体取代化合物 **50** 中的氯配体, 得到的配合物 **51** 和 **52** 的暗毒性减弱, 但在 UV-A 光照射下对 HeLa 和 MCF-7 的

细胞毒性明显增强。化合物 **52** 比 **51** 的活性低, 表明二茂铁基对增强配合物的光细胞毒性具有促进作用<sup>[52]</sup>。

以吡啶基双吡啶吩嗪为配体的光敏剂 **53** 在可见光下对 HeLa 和 MCF-7 细胞有明显的光毒性 ( $IC_{50} < 0.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 在光照和黑暗条件下, 其对正常细胞 HPLID 无毒<sup>[53]</sup>。Rochford 等<sup>[54]</sup> 报道了 4 种铜配合物对 MCF-7 和 SKOV-3 细胞具有细胞毒性, 毒性由强至弱分别为化合物 **54**、**55**、**56**、**57**。

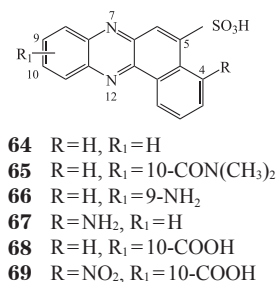
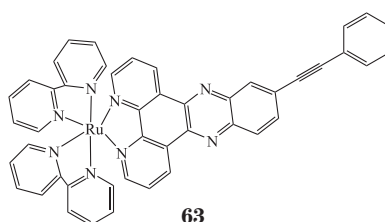
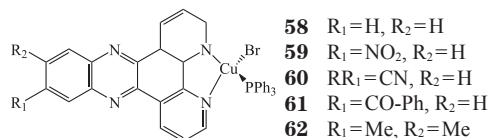


Alsaedi 等<sup>[55]</sup> 研究了联吡啶配体的铜 (I) 配合物与 DNA 的结合及细胞毒性, 评价了在二吡啶 [3,2-*a*:2',3'-*c*] 并吩嗪 (DPPZ) 配体上结合不同官能团对肿瘤循环 DNA (circulating tumor DNA, CT-DNA) 结合的影响。研究表明, 官能团影响了结合模式, 从而影响了结合亲和力的强度。不同官

能团与 DNA 结合后相互作用的位点和方式不同。DPPZ 配体上的官能团对抗癌活性具有重要作用。在 5 种铜配合物中, 含氧配合物 (**60**) 的抗癌活性最好, 对 M-14 细胞的  $IC_{50}$  为  $9.14 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 对 MCF-7 的  $IC_{50}$  为  $7.33 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

钌配合物因其抗肿瘤活性高、毒性低被认为是

治疗肿瘤的优良药物。目前, 2 种钌(II)配合物 NAMI-A 和 KP1019 已进入 II 期临床试验<sup>[56]</sup>。Zhao 等<sup>[57]</sup>通过引入不同的取代基来调节吩嗪配体的电子云密度, 设计了一系列聚吡啶 Ru(II)-DPPZ 吩嗪类钌配合物。这类配合物对一些肿瘤细胞有很好的抑制作用, 同时还能抑制肿瘤的体外迁移和侵袭, 尤其是 Ru(Bpy)2BEDPPZ (**63**) 表现出比其他配合物更好的抗肿瘤活性, 对三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的 IC<sub>50</sub> 为 17.2 μmol·L<sup>-1</sup>, 优于顺铂 (IC<sub>50</sub> = 20.9 μmol·L<sup>-1</sup>)。这可能由于吩嗪-钌配合物具有较



## 2.6 其他吩嗪及其类似物

2015 年, Moris 等<sup>[60]</sup>合成了 4 个 2, 3, 7-三取代吩嗪化合物 (**70~73**) (见图 7), 其对胰腺癌细胞 MiaPaca-2 具有细胞毒性, IC<sub>50</sub> 分别为 0.06、

大的芳香平面结构, 与顺铂相比能更好地与 DNA 结合。构效关系研究表明, 配体中芳香族平面环数目的增加能有效提升抗肿瘤活性<sup>[57-58]</sup>。

## 2.5 苯并吩嗪-5-磺酸及其类似物

苯并吩嗪-5-磺酸及其类似物的多环骨架能够嵌入 DNA, 多个氮原子的存在能降低非氮多环体系的毒性。Moorthy 等<sup>[59]</sup>合成了一系列苯并[α]吩嗪-5-磺酸衍生物, 其中化合物 **65** 对 HL-60 细胞的增殖抑制活性最好, IC<sub>50</sub> 为 19 μmol·L<sup>-1</sup>。

21、75 和 7 μmol·L<sup>-1</sup>, 均优于吉西他滨 (IC<sub>50</sub> > 200 μmol·L<sup>-1</sup>), 其中化合物 **70** 和 **73** 对耐药性 MiaPaca 胰腺癌细胞最有效<sup>[60]</sup>。

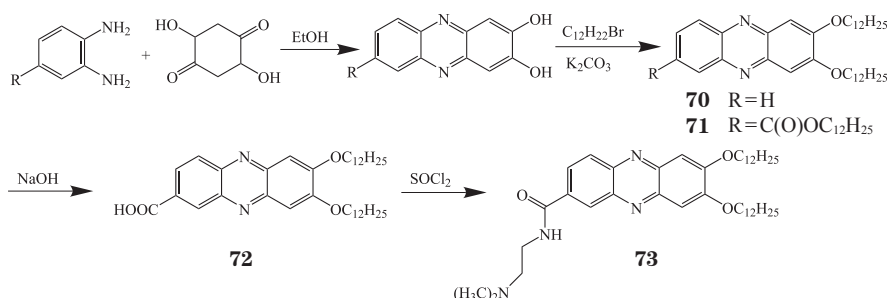
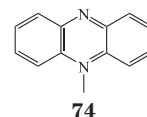


图 7 2, 3, 7-三取代吩嗪化合物的合成过程

Figure 7 Progress of synthesis of 2, 3, 7-trisubstituted phenazine compounds

小分子氧化应激诱导剂作为一种细胞疗法近来受到关注<sup>[61]</sup>。吩嗪甲硫酸盐化合物 **74** 作为一种促氧化剂, 被广泛用作偶联还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 [nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NAD(P)H] 生成还原性四唑盐过程中电子转移的反应物。Hua 等<sup>[62]</sup>首次报道化合物 **74** 对 A375、G361 和 LOX 细胞表现出较好的细胞毒性, 其 IC<sub>50</sub> 为 1~10 μmol·L<sup>-1</sup>, 且能诱导致死性氧化应激和线粒体毒性应激来消除恶性黑色素瘤。



中国药科大学奚涛教授课题组从海洋放线菌次生代谢产物中分离出天然吩嗪产物 NHP, 该化合物对多种癌细胞表现出细胞毒性<sup>[29]</sup>。随后又设计合成了一系列新型 2-氨基吩嗪衍生物 (见图 8)。化合物 **75**、**76**、**77** 和 **78** 在体外表现出良好的抗肿瘤活性, 其中化合物 **75** 对 K562 和 HepG2 细胞

具有与顺铂相当的抗癌活性, 且对正常细胞 293T 毒性很小<sup>[63]</sup>。

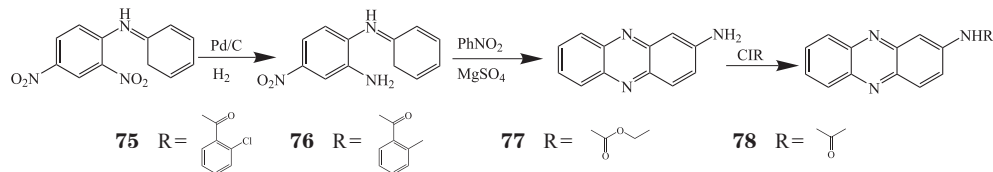
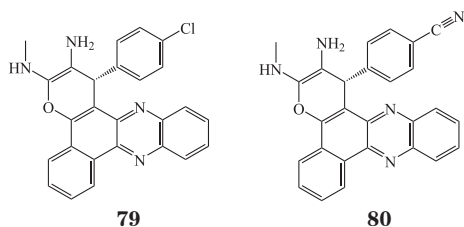


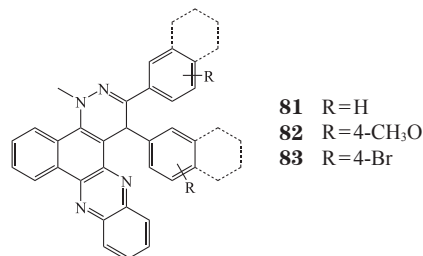
图 8 2-氨基吩嗪衍生物的合成过程

Figure 8 Progress of synthesis of 2-aminophenazine derivatives

Nagaraju 等<sup>[64]</sup>开发了一种新的一锅三组分反应合成苯并[ $\alpha$ ]吡嗪并[2,3-*c*]吩嗪衍生物。该反应通过一次合成操作生成 2 个 C-C 键和 1 个 C-O 键来形成吡嗪吩嗪环。反应简单, 无需色谱柱纯化即可得到产品。氯和氰基取代的苯并[ $\alpha$ ]吡嗪-[2,3-*c*]吩嗪衍生物 **79** 和 **80** 对 B16-F10 细胞的抑制活性最强,  $IC_{50}$  分别为 0.31 和 0.11  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。分子对接研究表明, 这些合成吩嗪衍生物与细胞外调节激酶 2 (extracellular regulated protein kinases 2, ERK2) 受体的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 结合位点作用发挥抗肿瘤活性。



Le-Nhat-Thuy 等<sup>[65]</sup>采用微波一锅法合成新型功能化苯并[ $\alpha$ ]吡嗪[3,4-*c*]吩嗪衍生物, 并对它们的生物学特性进行评价。结果表明, 化合物 **81**、**82** 对 KB、HepG2、LU1 和 MCF7 人肿瘤细胞具有良好的细胞毒性。此外, 化合物 **83** 对金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌有良好的抗菌活性, 其  $IC_{50} < 6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。



受抗肿瘤活性天然吩嗪的启发, 笔者所在课题组基于“分子杂合”策略设计并合成了一系列苯并吩嗪并吡嗪衍生物<sup>[66]</sup>、含不同取代基的吩嗪并吡嗪

衍生物<sup>[67]</sup>以及含有吡嗪、吡啶和三氮唑的吩嗪杂合分子<sup>[68]</sup>(见图 9), 其中最有潜力的化合物 **84** 对 HepG2 肝癌细胞表现出优异的体内外增殖抑制活性<sup>[67]</sup>。笔者所在课题组基于酶反应、免疫荧光和非还原性 Western blot 实验, 进一步证实化合物 **84** 的作用靶点为 I 型硫氧还蛋白还原酶 (thioredoxin reductase 1, TrxR1)<sup>[69]</sup>。最近, 笔者所在课题组构建了一系列含有迈克尔受体药效团的吩嗪杂合分子, 其中化合物 **85** 对 Bel-7402 细胞具有较好的抗增殖活性, 而对 L02 细胞无毒, 表现出一定的选择性和安全性, 且证实该化合物通过抑制 TrxR1 触发氧化应激从而破坏硫氧还蛋白系统, 诱导凋亡信号调节激酶-1 发挥作用导致细胞凋亡<sup>[73]</sup>。

### 3 作用机制

#### 3.1 DNA 嵌插剂

DNA 嵌插剂是一类能与 DNA 相互作用并与之形成复合物的多环芳香化合物, 可直接抑制 DNA 的复制与转录, 或进一步活化裂解 DNA 而对其结构和功能产生影响。具有平面结构的芳香性吩嗪与 DNA 碱基对之间的  $\pi$  键相互作用导致插层, 具体表现为 UV/vis 光谱吸光度降低和波长红移。苯并[ $\alpha$ ]吩嗪-5-磺酸类似物 **64** 是典型的 DNA 嵌插剂<sup>[59]</sup>, 其对 HL-60 细胞的增殖抑制活性比顺铂更优。前面提及的化合物 **48** 和 **49** 同样是与各种多核苷酸发生相互作用<sup>[50,70]</sup>, 其主要通过 DNA 嵌入、与 RNA 聚合酶结合, 或与核糖核苷 5'-三磷酸结合来抑制 DNA 模板控制的 RNA 合成。化合物 **25** 与 DNA 的结合没有表现出任何碱基特异性, 而化合物 **49** 与 GC 碱基对富集区能产生强静电相互作用。

#### 3.2 对拓扑异构酶 I/II 抑制作用

拓扑异构酶是存在于细胞核内的一类酶, 它们



通过催化 DNA 链的断裂和结合, 从而控制 DNA 的拓扑状态。哺乳动物体内主要存在两种拓扑异构酶: DNA 拓扑异构酶 I (Top I) 通过形成短暂单链裂解-结合循环, 催化 DNA 的拓扑异构状态的变化; 拓扑异构酶 II (Top II) 通过瞬间引起双链酶桥的断裂, 然后打通和再封闭以改变 DNA 的拓扑状态。

常用药物如喜树碱 (Top I 抑制剂)、依托泊昔和阿霉素 (Top II 抑制剂) 已被广泛用于癌症化疗<sup>[35]</sup>。吩嗪-1-甲酰胺衍生物 **26** 和 **33** 被发现对 Top I 和 Top II 具有双重抑制活性。化合物 **38** 对 Top I 的抑制作用较弱, 但对 Top II 具有强抑制作用, 其通过干扰 Top II 的 DNA 链传递活性产生细胞毒性<sup>[71]</sup>。

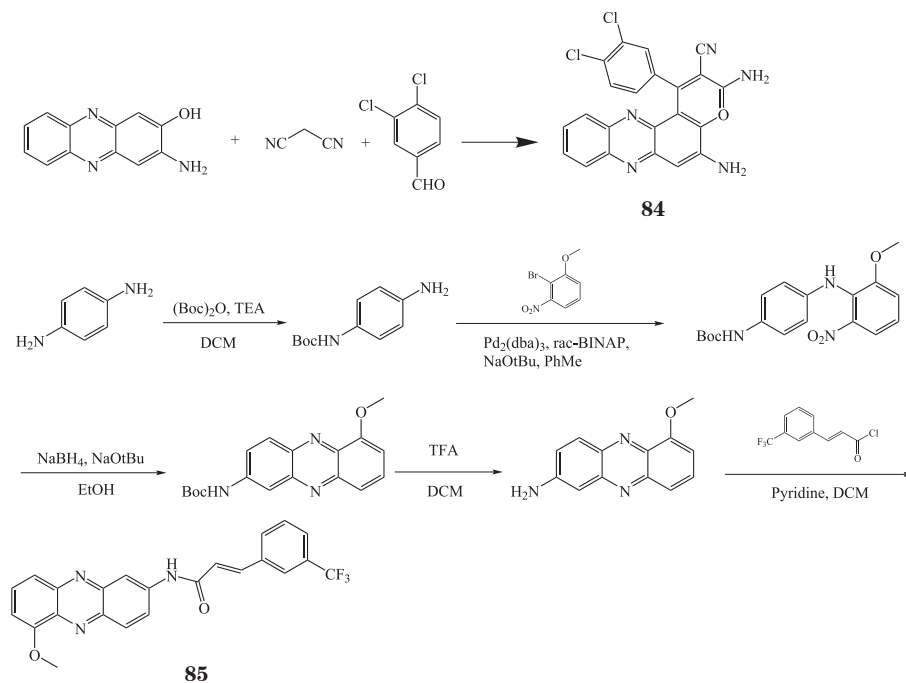


图 9 化合物 **84** 和 **85** 的合成过程

Figure 9 Progress of synthesis of compounds **84** and **85**

### 3.3 对硫氧还蛋白还原酶抑制作用

TrxR 是一种二聚体黄酮蛋白, 具有暴露于蛋白表面且高度亲核的碳末端 Sec 498 残基。哺乳动物细胞主要含有 3 种亚型的 TrxR, 即胞质蛋白 TrxR1 (分布于细胞质)、线粒体蛋白 TrxR2 (分布于线粒体) 和睾丸特定硫氧还蛋白谷胱甘肽还原酶 TrxR3 (分布于睾丸组织)。TrxR 可以调节机体的氧化还原反应, 促进细胞的生长和繁殖。大量临床观察和实验研究表明 TrxR 的过度激活和功能障碍与许多疾病的产生与发展有着密切的联系, 例如癌症和神经退行性疾病<sup>[72]</sup>。由于多种肿瘤细胞对 TrxR 高表达, 近年来 TrxR 被认为是具有极大研究价值和开发潜力的抗肿瘤靶标。如前所述, 笔者所在课题组最近合成的吩嗪类似物 **84** 和 **85** 就是一类结构新颖的 TrxR1 抑制剂<sup>[69,73]</sup>, 为吩嗪类抗肿瘤药物的开

发提供了新的思路。

## 4 结语与展望

本文总结了近年来天然来源的吩嗪及其衍生物和化学合成吩嗪类似物的结构、抗肿瘤活性和作用机制的研究进展。尽管大量抗肿瘤吩嗪天然产物已被分离得到, 但研究人员对其构效关系和作用机制的理解仍不够透彻, 缺乏对其生物化学性质的深入认识。人工合成吩嗪类似物可在吩嗪母核不同位置引入取代基或官能团, 进而深入研究其结构与活性之间的密切关系。然而, 结构多样性吩嗪杂环的合成通常面临原料不易得、反应条件苛刻、产率低、反应步骤多等缺点, 使该类化合物的活性筛选和生物评价受到限制。探寻简单高效、模块化的多样性吩嗪成环方法, 是未来需要迫切解决的重要问题之

一。由于具有平面结构的吩嗪分子与 DNA 的结合缺乏选择性, 容易产生普遍的细胞毒性, 在今后的研究中, 围绕吩嗪母核进行定向修饰和功能性, 比如利用药效团拼接或分子杂合技术, 使化合物能特异性结合靶点蛋白发挥药效, 也是今后需要突破的方向之一。另外, 基于吩嗪自身荧光特性开发针对

特定蛋白的分子探针, 对研究吩嗪类化合物的生物功能具有重要意义, 有望获得具有“诊疗一体”功能的活性分子<sup>[74]</sup>。总的来说, 基于吩嗪及其类似物重要的药学研究价值, 可以预见该类化合物在医药研发领域必将具有广阔的发展前景。

## 【参考文献】

- [1] Laursen J B, Nielsen J. Phenazine natural products: biosynthesis, synthetic analogues, and biological activity[J]. *Chem Rev*, 2004, 104(3): 1663-1686.
- [2] Kohatsu H, Kamo S, Furuta M, et al. Synthesis and cytotoxic evaluation of *N*-alkyl-2-halophenazin-1-ones[J]. *ACS Omega*, 2020, 5(42): 27667-27674.
- [3] Koval A, Bassanini I, Xu J B, et al. Optimization of the clofazimine structure leads to a highly water-soluble C3-aminopyridinyl riminophenazine endowed with improved anti-wnt and anti-cancer activity *in vitro* and *in vivo*[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2021, 222: 113562[2022-03-10]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113562>.
- [4] Cimmino A, Evidente A, Mathieu V, et al. Phenazines and cancer[J]. *Nat Prod Rep*, 2012, 29(4): 487-501.
- [5] Shapira M A, Verameyenko K G, Liavonchyk K V, et al. Novel approach of phenazine derivatives isolation from *Pseudomonas* culture medium[J/OL]. *Process Biochem*, 2021, 111: 325-331[2022-03-10]. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2021.11.004>.
- [6] Dasgupta D, Kumar A, Mukhopadhyay B, et al. Isolation of phenazine 1,6-di-carboxylic acid from *Pseudomonas aeruginosa* strain HRW.1-S3 and its role in biofilm-mediated crude oil degradation and cytotoxicity against bacterial and cancer cells[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2015, 99(20): 8653-8665.
- [7] Patil S, Paradeshi J, Chaudhari B. Anti-melanoma and UV-B protective effect of microbial pigment produced by marine *Pseudomonas aeruginosa* GS-33[J]. *Nat Prod Res*, 2016, 30(24): 2835-2839.
- [8] Kennedy R K, Naik P R, Veena V, et al. 5-Methyl phenazine-1-carboxylic acid: a novel bioactive metabolite by a rhizosphere soil bacterium that exhibits potent antimicrobial and anticancer activities[J/OL]. *Chem Biol Interact*, 2015, 231: 71-82[2022-03-10]. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.03.002>.
- [9] Tamaoki T, Kasai M, Shirahata K, et al. Tetrocarcins E1, E2, F and F-1, new antibiotics. Fermentation, isolation and characterization[J]. *J Antibiot*, 1982, 35(8): 979-984.
- [10] Kitahara M, Nakamura H, Matsuda Y, et al. Saphenamycin, a novel antibiotic from a strain of *Streptomyces*[J]. *J Antibiot*, 1982, 35(10): 1412-1414.
- [11] Geiger A, Keller-Schierlein W, Brandl M, et al. Metabolites of microorganisms. 247. Phenazines from *Streptomyces antibioticus*, strain Tu 2706[J]. *J Antibiot*, 1988, 41(11): 1542-1551.
- [12] Tunac J B, Mamber S W, Graham B D, et al. PD 116,152, a novel phenazine antitumor antibiotic. Discovery, fermentation, culture characterization and biological activity[J]. *J Antibiot*, 1986, 39(2): 192-197.
- [13] Smitka T A, Bunge R H, Wilton J H, et al. PD 116,152, a new phenazine antitumor antibiotic structure and antitumor activity[J]. *J Antibiot*, 1986, 39(6): 800-803.
- [14] Funayama S, Eda S, Komiyama K, et al. Structure of phenazinomycin, a novel antitumor antibiotic[J]. *Tetrahedron Lett*, 1989, 30(24): 3151-3154.
- [15] Omura S, Eda S, Funayama S, et al. Studies on a novel antitumor antibiotic, phenazinomycin: taxonomy, fermentation, isolation, and physicochemical and biological characteristics[J]. *J Antibiot*, 1989, 42(7): 1037-1042.
- [16] Nakayama O, Arakawa H, Yagi M, et al. WS-9659 A and B, novel testosterone 5 $\alpha$ -reductase inhibitors isolated from a *Streptomyces*. III. Biological characteristics and pharmacological characteristics[J]. *J Antibiot*, 1989, 42(8): 1235-1240.
- [17] Nakayama O, Shigematsu N, Katayama A, et al. WS-9659 A and B, novel testosterone 5 $\alpha$ -reductase inhibitors isolated from a *Streptomyces*. II. Structural elucidation of WS-9659 A and B[J]. *J Antibiot*, 1989, 42(8): 1230-1234.

- [18] Bahnmuller U, Keller-Schierlein W, Brandl M, *et al.* Metabolites of microorganisms. 248. Synthetic analogs of saphenamycin[J]. *J Antibiot*, 1988, 41(11): 1552–1560.
- [19] Ishibashi M, Arai M A. Search for bioactive natural products targeting cancer-related signaling pathways[J]. *J Synth Org Chem Jpn*, 2009, 67(11): 1094–1104.
- [20] Ishibashi M, Ohtsuki T. Studies on search for bioactive natural products targeting TRAIL signaling leading to tumor cell apoptosis[J]. *Med Res Rev*, 2008, 28(5): 688–714.
- [21] Abdelfattah M S, Kazufumi T, Ishibashi M. Izumiphenazines A-C: isolation and structure elucidation of phenazine derivatives from *Streptomyces* sp. IFM 11204[J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(12): 1999–2002.
- [22] Ding Z G, Li M G, Ren J, *et al.* Phenazinolins A-E: novel diphenazines from a tin mine tailings-derived *Streptomyces* species[J]. *Org Biomol Chem*, 2011, 9(8): 2771–2776.
- [23] Li Y Q, Han L, Rong H, *et al.* Diastaphenazine, a new dimeric phenazine from an endophytic *Streptomyces diastaticus* subsp. *ardesiacus*[J]. *J Antibiot*, 2015, 68(3): 210–212.
- [24] Fenical W. Chemical studies of marine bacteria: developing a new resource[J]. *Chem Rev*, 1993, 93(5): 1673–1683.
- [25] Imamura N, Nishijima M, Takadera T, *et al.* New anticancer antibiotics pelagiomicins, produced by a new marine bacterium *Pelagibacter variabilis*[J]. *J Antibiot*, 1997, 50(1): 8–12.
- [26] Singh M P, Menendez A T, Petersen P J, *et al.* Biological and mechanistic activities of phenazine antibiotics produced by culture LL-141352[J]. *J Antibiot*, 1997, 50(9): 785–787.
- [27] Li D H, Wang F P, Xiao X, *et al.* A new cytotoxic phenazine derivative from a deep sea bacterium *Bacillus* sp[J]. *Arch Pharm Res*, 2007, 30(5): 552–555.
- [28] Abdel-Mageed W M, Milne B F, Wagner M, *et al.* Dermacozines, a new phenazine family from deep-sea dermacocci isolated from a Mariana Trench sediment[J]. *Org Biomol Chem*, 2010, 8(10): 2352–2362.
- [29] Gao X C, Lu Y Y, Xing Y Y, *et al.* A novel anticancer and antifungus phenazine derivative from a marine actinomycete BM-17[J]. *Microbiol Res*, 2012, 167(10): 616–622.
- [30] Saunders S H, Tse E C M, Yates M D, *et al.* Extracellular DNA promotes efficient extracellular electron transfer by pyocyanin in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms[J]. *Cell*, 2020, 182(4): 919–932.
- [31] Atwell G J, Rewcastle G W, Baguley B C, *et al.* Potential antitumor agents. 50. *In vivo* solid-tumor activity of derivatives of *N*-[2-(dimethylamino)ethyl]acridine-4-carboxamide[J]. *J Med Chem*, 1987, 30(4): 664–669.
- [32] Antonini I, Polucci P, Kelland L R, *et al.* *N*-( $\omega$ -Aminoalkyl)-1-[( $\omega$ -aminoalkyl)amino]-4-acridinecarboxamides: novel, potent, cytotoxic, and DNA-binding agents[J]. *J Med Chem*, 2000, 43(25): 4801–4805.
- [33] Gamage S A, Spicer J A, Rewcastle G W, *et al.* Structure-activity relationships for pyrido-, imidazo-, pyrazolo-, pyrazino-, and pyrrolophenazinecarboxamides as topoisomerase-targeted anticancer agents[J]. *J Med Chem*, 2002, 45(3): 740–743.
- [34] Rewcastle G W, Denny W A, Baguley B C. Potential antitumor agents. 51. Synthesis and antitumor activity of substituted phenazine-1-carboxamides[J]. *J Med Chem*, 1987, 30(5): 843–851.
- [35] Vicker N, Burgess L, Chuckowree I S, *et al.* Novel angular benzophenazines: dual topoisomerase I and topoisomerase II inhibitors as potential anticancer agents[J]. *J Med Chem*, 2002, 45(3): 721–739.
- [36] De Jonge M J A, Kaye S, Verweij J, *et al.* Phase I and pharmacokinetic study of XR11576, an oral topoisomerase I and II inhibitor, administered on days 1-5 of a 3-weekly cycle in patients with advanced solid tumours[J]. *Br J Cancer*, 2004, 91(8): 1459–1465.
- [37] Wang S M, Miller W, Milton J, *et al.* Structure-activity relationships for analogues of the phenazine-based dual topoisomerase I/II inhibitor XR11576[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12(3): 415–418.
- [38] Nakaike S, Yamagishi T, Samata K, *et al.* *In vivo* activity on murine tumors of a novel antitumor compound, *N*- $\beta$ -dimethylaminoethyl-9-carboxy-5-hydroxy-10-methoxybenzo[*a*]phenazine-6-carboxamide sodium salt (NC-190)[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1989, 23(3): 135–139.
- [39] Samata K, Yamagishi T, Ikeda T, *et al.* The topoisomerase II-inhibitor NC-190 reduces the level of thymidine kinase mRNA in murine tumor cells[J]. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 2002, 111(1/2/3/4): 77–87.
- [40] Furue H. Topoisomerase inhibitors developed in Japan[J]. *Gan to Kagaku Ryoho*, 1993, 20(1): 42–49.
- [41] Spicer J A, Gamage S A, Rewcastle G W, *et al.* Bis(phenazine-1-

- carboxamides): structure-activity relationships for a new class of dual topoisomerase I/II-directed anticancer drugs[J]. *J Med Chem*, 2000, 43(7): 1350–1358.
- [42] Byers S A, Schafer B, Sappal D S, *et al.* The antiproliferative agent MLN944 preferentially inhibits transcription[J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(8): 1260–1267.
- [43] Verborg W, Thomas H, Bissett D, *et al.* First-into-man phase I and pharmacokinetic study of XR5944.14, a novel agent with a unique mechanism of action[J]. *Br J Cancer*, 2007, 97(7): 844–850.
- [44] Serobian A, Pracey C P, Thomas D S, *et al.* Structures and dynamics of DNA complexes of the desmethyl analog of the cytotoxin MLN944: insights into activity when a methyl isn't futile[J/OL]. *J Mol Recognit*, 2020, 33(8): e2843[2022-03-10]. <https://doi.org/10.1002/jmr.2843>.
- [45] Chowdhury G, Sarkar U, Pullen S, *et al.* DNA strand cleavage by the phenazine di-*N*-oxide natural product myxin under both aerobic and anaerobic conditions[J]. *Chem Res Toxicol*, 2012, 25(1): 197–206.
- [46] Cerecetto H, Gonzalez M, Lavaggi M L, *et al.* Phenazine 5,10-dioxide derivatives as hypoxic selective cytotoxins[J]. *J Med Chem*, 2005, 48(1): 21–23.
- [47] Monge A, Palop J A, de Cerain A L, *et al.* Hypoxia-selective agents derived from quinoxaline 1,4-di-*N*-oxides[J]. *J Med Chem*, 1995, 38(10): 1786–1792.
- [48] Pachon O G, Azqueta A, Lavaggi M L, *et al.* Antitumoral effect of phenazine *N*5,*N*10-dioxide derivatives on Caco-2 cells[J]. *Chem Res Toxicol*, 2008, 21(8): 1578–1585.
- [49] Viktorsson E O, Grothe B M, Aesoy R, *et al.* Total synthesis and antileukemic evaluations of the phenazine 5,10-dioxide natural products iodinin, myxin and their derivatives[J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25(7): 2285–2293.
- [50] Oftedal L, Selheim F, Wahlsten M, *et al.* Marine benthic cyanobacteria contain apoptosis-inducing activity synergizing with daunorubicin to kill leukemia cells, but not cardiomyocytes[J]. *Mar Drugs*, 2010, 8(10): 2659–2672.
- [51] Sletta H, Degnes K F, Herfindal L, *et al.* Anti-microbial and cytotoxic 1,6-dihydroxyphenazine-5,10-dioxide (iodinin) produced by *Streptosporangium* sp. DSM 45942 isolated from the fjord sediment[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2014, 98(2): 603–610.
- [52] Maity B, Gadadhar S, Goswami T K, *et al.* Photo-induced anticancer activity of polypyridyl platinum(II) complexes[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2012, 57: 250–258[2022-03-10]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.09.025>.
- [53] Mukherjee N, Podder S, Banerjee S, *et al.* Targeted photocytotoxicity by copper(II) complexes having vitamin B6 and photoactive acridine moieties[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2016, 122: 497–509[2022-03-10]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.07.003>.
- [54] Rochford G, Molphy Z, Kavanagh K, *et al.* Cu(II) phenanthroline-phenazine complexes dysregulate mitochondrial function and stimulate apoptosis[J]. *Metallomics*, 2020, 12(1): 65–78.
- [55] Alsaedi S, Babgi B A, Abdellattif M H, *et al.* DNA-binding and cytotoxicity of copper(I) complexes containing functionalized dipyriddyphenazine ligands[J/OL]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(5): 764[2022-03-10]. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050764>.
- [56] Hartinger C G, Hann S, Koellensperger G, *et al.* Interactions of a novel ruthenium-based anticancer drug (KP1019 or FFC14a) with serum proteins - significance for the patient[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2005, 43(12): 583–585.
- [57] Zhao X H, Li L, Yu G N, *et al.* Nucleus-enriched ruthenium polypyridine complex acts as a potent inhibitor to suppress triple-negative breast cancer metastasis *in vivo*[J/OL]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2018, 17: 21–30[2022-03-10]. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2018.11.010>.
- [58] Liu H K, Parkinson J A, Bella J, *et al.* Penetrative DNA intercalation and G-base selectivity of an organometallic tetrahydroanthracene RuII anticancer complex[J]. *Chem Sci*, 2010, 1(2): 258–270.
- [59] Moorthy N S H N, Karthikeyan C, Trivedi P. Synthesis, cytotoxic evaluation and *in silico* pharmacokinetic prediction of some benzo[a]phenazine-5-sulfonic acid derivatives[J]. *Med Chem*, 2009, 5(6): 549–557.
- [60] Moris M-A, Andrieu C, Rocchi P, *et al.* 2,3-Dialkoxyphenazines as anticancer agents[J]. *Tetrahedron Lett*, 2015, 56(21): 2695–2698.
- [61] Cabello C M, Lamore S D, Bair W B, *et al.* The redox antimalarial dihydroartemisinin targets human metastatic melanoma cells but not primary melanocytes with induction of NOXA-dependent apoptosis[J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30(4): 1289–1301.
- [62] Hua A B, Justiniano R, Perer J, *et al.* Repurposing the electron transfer reactant phenazine methosulfate (PMS) for the apoptotic elimination of malignant melanoma cells through induction of lethal



- oxidative and mitochondriotoxic stress[J/OL]. *Cancers*, 2019, 11(5): 590[2022-03-10]. <https://doi.org/10.3390/cancers11050590>.
- [63] Gao X C, Lu Y Y, Fang L, *et al.* Synthesis and anticancer activity of some novel 2-phenazinamine derivatives[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2013, 69: 1–9[2022-03-10]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.07.017>.
- [64] Nagaraju P, Reddy P N, Padmaja P, *et al.* Synthesis, antiproliferative activity and molecular docking studies of novel benzo[a]pyrano[2,3-c]phenazine derivatives[J/OL]. *Chem Data Collect*, 2020, 30: 100541[2022-03-10]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.07.017>.
- [65] Le-Nhat-Thuy G, Dang Thi T A, Nguyen Thi Q G, *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel benzo[a]pyridazino[3,4-c]phenazine derivatives[J/OL]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2021, 43: 128054[2022-03-10]. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2020.100541>.
- [66] Gao J, Chen M, Tong X, *et al.* Synthesis, antitumor activity, and structure-activity relationship of some benzo[a]pyrano[2,3-c]phenazine derivatives[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2015, 18(10): 960–974.
- [67] Lu Y, Yan Y, Wang L, *et al.* Design, facile synthesis and biological evaluations of novel pyrano[3,2-a]phenazine hybrid molecules as antitumor agents[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2017, 127: 928–943[2022-03-10]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.10.068>.
- [68] Lu Y, Wang L, Wang X, *et al.* Design, combinatorial synthesis and biological evaluations of novel 3-amino-1'-((1-aryl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)methyl)-2'-oxospiro[benzo[a]pyrano[2,3-c]phenazine-1,3'-indoline]-2-carbonitrile antitumor hybrid molecules[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2017, 135: 125–141[2022-03-10]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.04.040>.
- [69] Liao J M, Wang L L, Wu Z X, *et al.* Identification of phenazine analogue as a novel scaffold for thioredoxin reductase I inhibitors against Hep G2 cancer cell lines[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2019, 34(1): 1158–1163.
- [70] Weigle M, Maestroni G, Mitrovic M, *et al.* Antimicrobial agents structurally related to myxin[J/OL]. *Antimicrob Ag Chemother*, 1970, 10: 46–49[2022-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5521369/>.
- [71] Yamagishi T, Nakaike S, Ikeda T, *et al.* A novel antitumor compound, NC-190, induces topoisomerase II-dependent DNA cleavage and DNA fragmentation[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1996, 38(1): 29–34.
- [72] Zhang J M, Zhang B X, Li X M, *et al.* Small molecule inhibitors of mammalian thioredoxin reductase as potential anticancer agents: an update[J]. *Med Res Rev*, 2019, 39(1): 5–39.
- [73] Zhong Y C, Liu J, Cheng X Y, *et al.* Design, synthesis and biological evaluations of diverse Michael acceptor-based phenazine hybrid molecules as TrxR1 inhibitors[J/OL]. *Bioorg Chem*, 2021, 109: 104736[2022-03-10]. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104736>.
- [74] Liu J, Ji F, Xia Z L, *et al.* Multifunctional nanoaggregates composed of active CPUL1 and a triphenylphosphine derivative for mitochondria-targeted drug delivery and cell imaging[J/OL]. *ChemMedChem*, 2022, 17(6): e202100632 [2022-03-10]. <https://doi.org/10.1002/cmdc.20210032>.



**【专家介绍】**江峰：博士，副教授，硕士生导师。研究方向：1）生物活性天然产物的分子优化、虚拟筛选和体内外评价；2）药物合成新方法和新工艺研究；3）基于活性药物分子开展药物新剂型和新功能研究。主持国家重大新药创制科技重大专项课题、江苏省自然科学基金、中央高校基本科研业务费基金、企业横向项目等多项，参与数项国家重点研发计划和国家自然科学基金项目。近年来发表科研论文 20 余篇，申请中国发明专利 7 项，授权 4 项。