

链霉菌属微生物来源的生物活性天然产物

傅俊曾, 冀兰鑫, 谢春锋*

南开大学 药学院, 天津 300071

摘 要 链霉菌属微生物可合成结构多样且具有多种生物活性的天然产物, 如抗微生物、抗肿瘤、酶抑制等。本文就近年来从链霉菌属微生物中分离得到的生物活性天然产物进行综述。

关键词 链霉菌属; 天然产物; 抗微生物; 抗肿瘤

中图分类号: R978.1 R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2010) 02-0153-05

Biologically active natural products from *Streptomyces* microorganisms

FU Jun-zeng, JI Lan-xin, XIE Chun-feng*

College of Pharmacy, Nankai University, Tianjin 300071, China

Abstract *Streptomyces* microorganisms are an important source of different natural metabolites. They possess a broad range of biological activities, such as antimicrobial, antitumor, and enzyme-inhibiting activities. The biologically active natural products from *Streptomyces* microorganisms during the past few years were reviewed in this paper.

Key words *Streptomyces*; natural products; antimicrobial; antitumor

链霉菌属微生物是属于放线菌目的革兰阳性细菌, 可来源于土壤、海洋, 亦可以内生菌的形式寄生于植物中。链霉菌属微生物能合成结构多样的次级代谢产物, 具有良好的生物活性, 如抗微生物、抗肿瘤以及酶抑制活性等^[1]。因此链霉菌属微生物已成为发现新型先导化合物的重要源泉, 尤其是抗生素类。据 1995 年的数据统计, 12 000 具有抗生素活性的次级代谢物中, 55% 由链霉菌属微生物产生^[2]。本文依据生物活性的不同, 拟对近年来从链霉菌属微生物中分得的活性天然产物进行综述。

1 抗生素活性

致病菌的多药耐药现象已成为临床治疗微生物感染的棘手问题, 亟需研究开发新型的抗生素物质。链霉菌属微生物是首选的开发抗生素的源泉^[3]。多烯类抗生素因其强效广谱抗菌活性而广泛受到重视, 目前约有 200 个多烯类抗生素由不同的链霉菌属微生物产生。Cai 等^[4]从 *Streptomyces mediterraneus* ATCC23936 中分得 2 个由五烯片段和氧代三烯片段组成的化合物 *mediomycin* A (1) and

B (2), 对酵母和菌丝致病菌具有较好的抗真菌活性, 其中化合物 2 的活性最强 (MIC=1~2 µg/mL)。羧基甲基化后, 其抗真菌活性消失, 提示该羧基为必需的药效基团。

Wang 等^[5]采用全细胞靶点筛选法和生化分析方法, 从一株采自南非的普拉特链霉菌 *S. platensis* 中分得一强效抗生素平板霉素 (*platensimycin*, 3), 该化合物通过抑制 II 型长链脂肪酸合成通路中的 *FabF* 酶发挥抗革兰阳性菌广谱体外活性, 并且与耐甲氧西林金葡萄球菌 (MRSA)、中度耐万古霉素金葡萄球菌 (VISA)、耐万古霉素肠球菌 (VRE) 无交叉耐药性。此外用感染了金黄色葡萄球菌的小鼠模型对平板霉素进行体内活性评价, 结果显示出强效的杀菌能力且无毒性作用。随后, 同一课题组^[6]从采自西班牙的普拉特链霉菌中分离得到另一强效广谱抗生素平板素 (*platencin*, 4), 其作用机制是同时抑制 II 型长链脂肪酸合成通过中的 2 种合成酶 *FabF*/*FabH*, 比化合物 3 更有优势。同样对 MRSA、VISA、VRE 等临床耐药菌株有杀伤作用, 在针对

收稿日期: 2010-02-27

作者简介: 傅俊曾 (1987—), 女, 山东淄博人, 在读硕士, 主要研究方向为中药药理学。E-mail: fujunzeng@yahoo.com.cn

* 通讯作者 谢春锋 E-mail: xiechunfeng@nankai.edu.cn

动物的药效研究中,亦未发现该抗生素产生任何的毒害作用。因此,化合物 3 和 4 有望成为有临床应用潜力的抗革兰阳性耐药菌抗生素。Manam 等^[7]从 *S. nodosus* (NPS007994) 分离得到一氮-四烯-螺-β-内酯-γ-内酰胺抗生素 lajollamycin (5), 对耐青霉素肺炎链球菌菌株和 MRSA 具有较强的抑制活性 (MIC 分别为 5 和 1.5 μg/mL)。Motohashi 等^[8]从 *Streptomyces* sp. KO-3988 分离得到的二萜化合物 oxaloterpin A (6) 含有奇特的 N-乙酰-N-羟基草酰胺片段, 化合物 6 对枯草杆菌 *Bacillus subtilis* ATCC 43223 和金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* ATCC 具有良好的抑制活性 (IC₅₀ 分别为 1.9 和 3.7 nmol/mL)。

FK506 是从 *S. tsukubaensis* 中分离得到的大环内酯类化合物, 具有抑制 HIV-1 在 T 细胞中复制的作用^[9], 亦可抑制痘苗病毒在 BSC-40 中复制

(IC₅₀=12.5 μmol/L)^[10]。

K-41 (7) 是由 *S. hygroscopicus* 产生的聚醚单糖苷衍生物^[11], 对氯喹耐药株 *Plasmodium falciparum* K1 和敏感株 FCR3 具有较好的体外抗疟活性 (IC₅₀ 分别为 8.5 和 31 nmol/L), 另对 *P. berghei* N (敏感株) 和 *P. yoelii* ssp. NS (氯喹耐药株) 感染的鼠亦有较好的治疗作用。因此, K-41 是具有临床应用潜力的新型口服抗疟药物的先导化合物。Na 等^[12]从一株海洋链霉菌属微生物 *Streptomyces* sp. H668 中分得另一具有抗疟活性的聚醚天然产物 *P. falciparum* W2 的 IC₅₀ 值在 100~200 ng/mL, 且在 4.75 μg/mL 的浓度时对正常的 Vero 细胞无细胞毒作用, 提示该化合物对疟原虫具有高度的特异性。化合物 1~8 结构式见图 1。

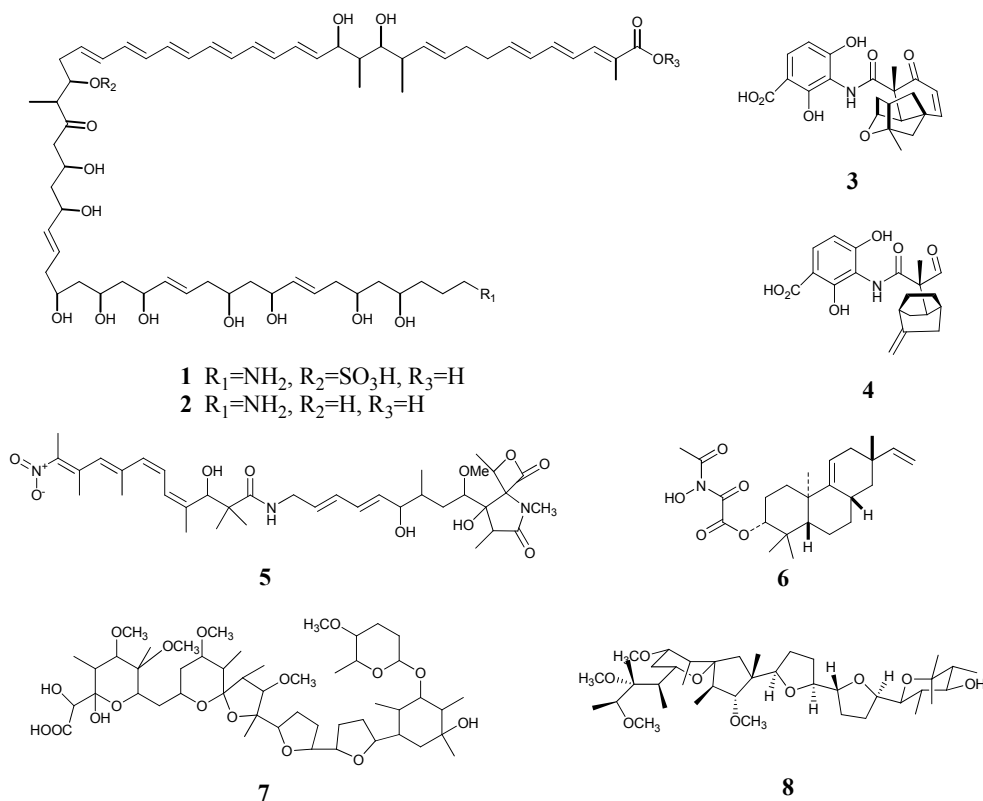


图 1 化合物 1~8 的化学结构

Fig.1 Structures of compounds 1-8

从澳大利亚北领地中的蕨形叶银桦树 *Grevillea pteridifolia* 中分离得到一株内生菌 *Streptomyces* sp. NRRL30566。该菌株产生的 kakadumycin A 具有广泛的抗生素活性^[13], 尤其是针对革兰阳性菌, 表现

出比 echinomycin 更好的活性, 如对于炭疽芽胞杆菌 *Bacillus anthracis*, kakadumycin A 的 MIC 为 0.2~0.3 μg/mL, 而 echinomycin 则为 1.0~1.2 μg/mL。此外, kakadumycin A 亦有强效的抗疟活性,

抗 *P. falciparum* 的 IC_{50} 为 (7.04 ± 0.12) ng/mL。

2 抗肿瘤活性

链霉菌属微生物亦是发现抗肿瘤物质的重要来源。Sanchez 等^[14]从来自莫斯科海洋软体动物的 *Streptomyces* sp. (BL-49-58-005) 中分离得到三个吡啶衍生物 (9-11)。通过对 14 株不同肿瘤细胞的分析, 化合物 9 对 K562 细胞株 (白血病细胞) 具有最强的细胞毒活性, GI_{50} 为 $8.46 \mu\text{mol/L}$ 。化合物 10 对 LN-caP (前列腺癌细胞)、HMEC1 (内皮癌细胞)、K562 细胞株 (白血病细胞)、PANC1 (胰腺癌细胞)、LOVO 和 LOVO-DOX (结肠癌细胞) 等的 GI_{50} 值均在 $\mu\text{mol/L}$ 范围内。化合物 11 则无任何细胞毒活性。Pettit 等^[15]从采自加拿大曼尼托巴省河岸土壤的 *Streptomyces* sp. 中分离得到 2 个化合物 diazaanthraquinone (12) 和 3-(hydroxyacetyl) indole (13)。化合物 12 和 13 可抑制包括淋巴细胞和白血病细胞在内的 7 株人肿瘤细胞生长 ($GI_{50}=0.1 \sim 3 \mu\text{g/mL}$)。Mitchell 等^[16]从采自海洋沉积物的 *S. aureoverticillatus* 中分得一 22 元大环内酰胺衍生物 aureoverticillactam (14), 该化合物具有广泛的细胞毒活性, 对结直肠腺癌细胞株 HT-29、黑色素细胞株 B16-F10、白血病肿瘤细胞株 Jurkat 均有较强的细胞毒活性, 其 EC_{50} 分别为 (3.6 ± 2.6) 、 (2.2 ± 0.9) 和 $(2.3 \pm 1.1) \mu\text{mol/L}$ 。Kubota 等^[17]从采自印度尼西亚的 *Streptomyces* sp. 中获得一对不可分离的乙酰胺

衍生物 BE-52211 B (15) 和 BE-52211 C (16), 它们在 $2.5 \mu\text{g/mL}$ 浓度时可抑制海星 *Asterina pectinifera* 胚胎细胞的有丝分裂。Shin 等^[18]从土壤链霉菌 *Streptomyces* sp. KACC91010 中分离得到一苯嘧啶丁烯醇衍生物 (E)-4-phenyl-3-(pyridine-2-yl) but-2-en-1-ol (17), 该化合物对人肝癌细胞株 HepG2、宫颈腺癌细胞株 HeLa、胃癌细胞株 AGS 和肺癌细胞株 A549 具有中等的抗增殖活性, IC_{50} 在 $1.13 \sim 1.98 \text{ mmol/L}$ 内。Gorajana 等^[19]从采自印度孟加拉湾的海洋沉积物的 *S. chibaensis* AUBN1/7 中分离得到一醌类衍生物 resistoflavine (18), 化合物 18 具有强效的细胞毒活性, 其对胃肠腺癌细胞株 HMO2 和肝癌细胞株 HePG2 的 GC_{50} 分别为 0.007 和 $0.010 \mu\text{g/mL}$ 。Abdelfattah 等^[20]从陆生 *Streptomyces* sp. KY002 中分离得到 angucycline 型细胞毒化合物 moromycin B (19), 其对人肺癌细胞株 H-460 和人乳腺癌细胞株 MCF-7 的 EC_{50} 分别为 4.1 和 $5.6 \mu\text{mol/L}$ 。Lee 等^[21]从 *Streptomyces* sp. KACC91015 中分离获得一苯二羟辛烯酮衍生物 F3-2-5 (20), 其对各种肿瘤细胞具有抗增殖的作用, 对宫颈腺癌细胞株 HeLa、肝癌细胞株 A549 以及结肠癌细胞株 HT-29 的 IC_{50} 分别为 37 、 72 、 $190 \mu\text{mol/L}$, 但对正常的淋巴细胞和成纤维细胞无细胞毒活性。化合物 9~12 结构式见图 2。

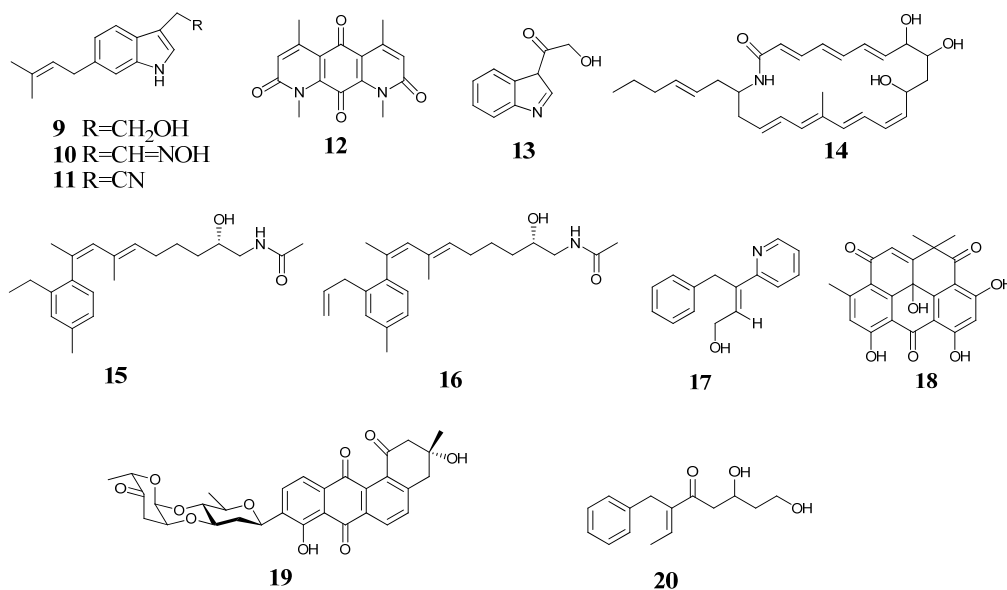


图2 化合物9~20的化学结构

Fig.2 Structures of compounds 9-20

3 酶抑制活性

激活中性蛋白酶 (calpain) 参与各种神经退行性疾病和其他几种病理过程。因此该酶已成为药物研发的作用靶点。从 *S. griseus* (SC488) 中分离得到的 N-甲基酪氨酸的二酮哌嗪衍生物 (21) 对 calpain 具有较强的抑制能力 ($IC_{50}=0.8 \mu\text{mol/L}$)^[22]。Shin-ya 等^[23]从 *S. anulatus* 3533-SV4 中分离得到一强效特异的端粒酶抑制剂 telomestatin (22), 其 IC_{50} 仅为 $0.005 \mu\text{mol/L}$, 且对 DNA 聚合酶和反转录酶无抑制活性, 化合物 22 是目前最强效和最特异的端粒酶抑制剂。Wang 等^[24]从 *Streptomyces* sp. IM 2096 中分得 1,2,4-三嗪衍生物 2-methylfervenulone (23), 是强效的蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂, 作用强度与钒酸盐相当, 在 $1 \mu\text{mol/L}$ 可抑制测试的所有蛋白酪氨

酸磷酸酶家族成员。Geng 等^[25,26]从 *S. coelicoflavus* ZG0656 中分离获得 4 个强效 α -淀粉酶抑制剂 (acarviostatins II 23、II13、III03 和 IV03)。它们的抑制常数 (K_i) 分别为 0.009、0.010、0.008 和 $0.033 \mu\text{mol/L}$, 其中 III03 是迄今最为强效的 α -淀粉酶抑制剂, 强度是阿卡波糖的 260 倍。Komoda 等^[27]从采自日本静岡土壤的 *Streptomyces* sp. USF-4727 菌株中分得 tetrapetalone A (24), 它具有一四环骨架和 β -rhodinosyl 片段, 可有效抑制豆脂氧合酶 ($IC_{50}=190 \mu\text{mol/L}$)。Fujita 等^[28]从 *Streptomyces* sp. SANK 61196 中分得一多环聚酮衍生物 A-74528 (25), 可抑制人 2',5'-特异磷酸二酯酶 ($IC_{50}=34 \mu\text{g/mL}$)。化合物 21~25 结构式见图 3。

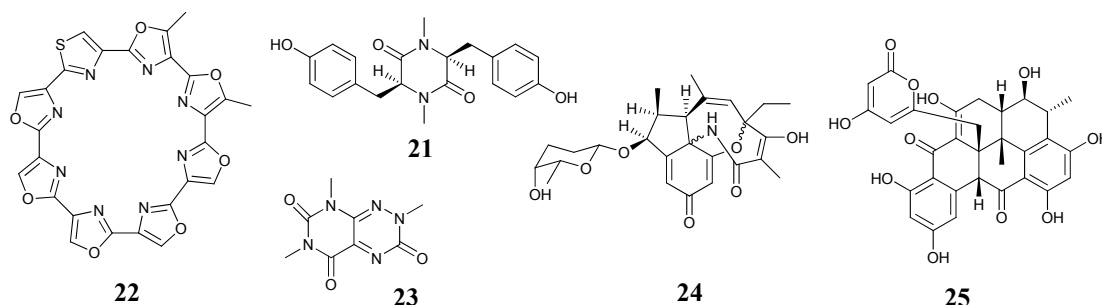


图 3 化合物 21~25 的化学结构

Fig.3 Structures of compounds 21-25

4 杀虫活性

链霉菌属微生物亦可合成具有农业应用潜力的活性天然产物, 它们有望规避化学合成农药的耐药性及环境污染性。Lewer 等^[29]从 *Streptomyces* CP1130 菌株中分得一 tartrolone 型大环内酯 tartrolone C (26), 其对蓂菜夜蛾 (beet army worm) 和烟夜蛾 (tobacco bud worm) 具有中等的杀虫作用, MELC (minimum emergent larvicide concentration, 最小杀虫浓度) 值均为 1.25×10^{-4} 。Wang 等^[30]从 *S. avermitilis* NEAU1069 中分得 2 个大环内酯类化合物 (27 和 28), 它们均具有强效的杀螨作用, 对成熟螨虫在浓度为 $30 \mu\text{g/mL}$ 时致死率大于 90%。另化合物 28 同时具有杀虫作用, 对线虫 *Caenorhabditis elegans* 在浓度为 $10 \mu\text{g/mL}$ 时不动性 (immobility) 大于 90%。

5 其他生物活性

除以上所列的生物活性外, 链霉菌属微生物中

的天然产物还有其他一些生物活性。Terui 等^[31]从采自山东土壤的 *Streptomyces* sp. 中分得一芳香化合物 xantholipin (29), 其抑制 HSP47 基因表达的 IC_{50} 值为 $0.20 \mu\text{mol/L}$ 。Ttoh 等^[32]从采自海洋沉积物的 *Streptomyces* sp. KS3 中分得一蒽环类化合物 komodoquinone A (30), 具有诱发神经轴突生长活性, 在浓度为 $1 \mu\text{g/mL}$ 可诱导神经母细胞瘤细胞株 Neuro 2A 中神经细胞分化。其结构中含有的新型氨基糖为活性必需药效基团。Potterat 等^[33]从 *Streptomyces* sp. DSM14996 中分得一双环 19 肽化合物 BI-32169, 该化合物可强效抑制人胰高血糖素受体, 是胰高血糖素拮抗剂 ($IC_{50}=440 \text{ nmol/L}$), 因此该化合物在治疗糖尿病方面有一定的应用潜力。Potterat 等^[34]从 *Streptomyces* sp. DSM 17045 菌株中分离得到氯代环酮化合物 chlorocyclinones A-D (31-34), 它们是新型的 PPAR- γ (过氧化物酶体增殖物激活受体 γ) 调节剂, 可拮抗罗格列酮诱导的

PPAR- γ (IC_{50} 均小于 $0.4 \mu\text{mol/L}$), 用于 II 型糖尿病的治疗。其中化合物 33 的活性最强。NaiK 等^[35]从 *Streptomyces* CDRIL-312 中分离得到一吡啶生物碱,

具有抗惊厥活性, 可有效保护电击诱导的鼠惊厥(强直或阵挛型), 显著提高最小和最大电休克发作阈值, 其作用强度与苯乙内酰脲相当。

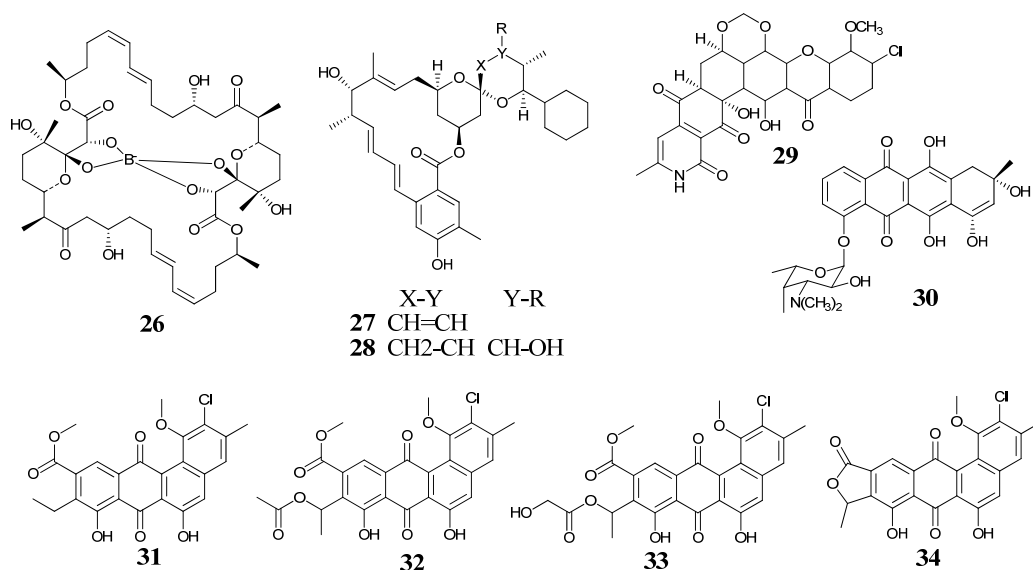


图 4 化合物 26~34 的化学结构

Fig.4 Structures of compounds 26-34

6 结语

目前已经从链霉菌属微生物中分离大量的生物活性天然产物, 尤其是抗生素类。另外, 目前海洋链霉菌属微生物和植物内生的链霉菌属微生物亦成为研究开发的热点。可以相信越来越多的结构新颖且生物活性多样的天然产物将从不同来源的链霉菌属微生物中分得, 作为医药或农药的先导化合物, 从而造福于人类。

参考文献:

- [1] Deshpande B S, Ambedkar S S, Shewale J G. Biologically active secondary metabolites from *Streptomyces* [J]. *Enzyme Microb Technol*, 1988, 10(8): 455-473.
- [2] Demain A L. Prescription for an ailing pharmaceutical industry [J]. *Nat Biotechnol*, 2002, 20:331.
- [3] Miyadoh S. Research on antibiotic screening in Japan over the last decade: a producing microorganisms approach [J]. *Actinomycetologica*, 1993, 9(2): 100-106.
- [4] Cai P, Kong F, Ruppen M E, et al. Polyene antibiotics from *Streptomyces mediodicidus* [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(2): 215-219.
- [5] Wang J, Soisson S M, Young K, et al. Platensimycin is a selective FabF inhibitor with potent antibiotic properties [J]. *Nature*, 2006, 441(7091): 358-361.
- [6] Wang J, Kodali S, Lee S H, et al. Discovery of platencin, a dual FabF and FabH inhibitor with *in vivo* antibiotic properties [J]. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 2007, 104 (18): 7612-7616.
- [7] Manam R R, Teisan S, White D J, et al. Lajollamycin, a nitro-tetraene spiro- β -lactone- γ -lactam antibiotic from the marine actinomycete *Streptomyces nodosus* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(2): 240-243.
- [8] Motohashi K, Ueno R, Sue M, et al. Studies on terpenoids produced by actinomycetes: oxaloterpins A, B, C, D, and E, diterpenes from *Streptomyces* sp. KO-3988 [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(11): 1712-1717.
- [9] Briggs C J, Ott D E, Coren L V, et al. Comparison of the effect of FK506 and cyclosporin A on virus production in H9 cells chronically and newly infected by HIV-1 [J]. *Arch Virol*, 1999, 144(11): 2151-2160.
- [10] Reis S A, Moussatche N, Damaso C R. FK506, a secondary metabolite produced by *Streptomyces*, presents a novel antiviral activity against Orthopoxvirus infection in cell culture [J]. *J Appl Microbiol*, 2006, 100(6): 1373-1380.
- [11] Otoguro K, Ishiyama A, Ui H, et al. *In vitro* and *in vivo* antimalarial activities of the monoglycoside polyether antibiotic, K-41 against drug resistant strains of *Plasmodia* [J]. *J Antibiot*, 2002, 55(9): 832-834.
- [12] Na M, Meujo D A, Kevin D, et al. A new antimalarial polyether from a marine *Streptomyces* sp. H668 [J].

- Tetrahedron Lett*, 2008, 49(44): 6282-6285.
- [13] Castillo U, Harper J K, Strobel G A, *et al.* Kakadumycins, novel antibiotics from *Streptomyces* sp NRRL 30566, an endophyte of *Grevillea pteridifolia* [J]. *FEMS Microbio Lett*, 2003, 224(2): 183-190.
- [14] Sanchez Lopez J M, Martinez Insua M, Perez Baz J, *et al.* New cytotoxic indolic metabolites from a marine *Streptomyces* [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(6): 863-864.
- [15] Pettit G R, Du J, Pettit R K, *et al.* Antineoplastic agents. 554. The manitoba bacterium *Streptomyces* sp [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(5):804-806.
- [16] Mitchell S S, Nicholson B, Teisan S, *et al.* Aureoverticillactam, a novel 22-atom macrocyclic lactam from the marine actinomycete *Streptomyces aureoverticillatus* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(8):1400-1402.
- [17] Kubota N K, Ohta S, Ohta E, *et al.* Two new analogues of the cytotoxic substance BE-52211 from *Streptomyces* sp [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(1):85-87.
- [18] Shin C, Lim H, Moon S, *et al.* A novel antiproliferative agent, phenylpyridineylbutenol, isolated from *Streptomyces* sp [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16 (21): 5643-5645.
- [19] Gorajana A, Venkatesan M, Vinjamuri S, *et al.* Resistoflavine, cytotoxic compound from a marine actinomycete, *Streptomyces chibaensis* AUBN1/7 [J]. *Microbiol Res*, 2007, 162 (4): 322-327.
- [20] Abdelfattah M S, Kharel M K, Hitron J A, *et al.* Moromycins A and B, isolation and structure elucidation of C-glycosylangucycline-type antibiotics from *Streptomyces* sp. KY002 [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(9): 1569-1573.
- [21] Lee C H, Lim H, Moon S, *et al.* Novel anticancer agent, benzyldihydroxyoctenone, isolated from *Streptomyces* sp. causes G1 cell cycle arrest and induces apoptosis of HeLa cells [J]. *Cancer Sci*, 2007, 98 (6): 795-802.
- [22] Alvarez M E, Houck D R, White C B, *et al.* Isolation and structure elucidation of two new calpain inhibitors from *Streptomyces griseus* [J]. *J Antibiot*, 1994, 47(11), 1195.
- [23] Shin-ya K, Wierzba K, Matsuo K, *et al.* Telomestatin, a novel telomerase inhibitor from *Streptomyces anulatus* [J]. *J Am Chem Soc*, 2001, 123(6): 1262-1263.
- [24] Wang H, Lim K L, Yeo S L, *et al.* Isolation of a novel protein tyrosine phosphatase inhibitor, 2-methyl-fervenulone, and its precursors from *Streptomyces* [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(12): 1641-1646.
- [25] Geng P, Bai G. Two novel aminooligosaccharides isolated from the culture of *Streptomyces coelicoflavus* ZG0656 as potent inhibitors of α -amylase [J]. *Carbohydr Res*, 2008, 343(3): 470-476.
- [26] Geng P, Qiu F, Zhu Y, *et al.* Four acarviosin-containing oligosaccharides identified from *Streptomyces coelicoflavus* ZG0656 are potent inhibitors of α -amylase [J]. *Carbohydr Res*, 2008, 343(5):882-892.
- [27] Komoda T, Yoshida K, Abe N, *et al.* Tetrapetalone A, a novel lipoxigenase inhibitor from *Streptomyces* sp [J]. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44(8): 1659-1661.
- [28] Fujita Y, Kasuva A, Matsushita Y, *et al.* Structural elucidation of A-74528, an inhibitor for 2',5'-phosphodiesterase isolated from *Streptomyces* sp [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(19): 4317-4321.
- [29] Lewer P, Chapin E L, Graupner P R, *et al.* Tartrolone C: a novel insecticidal macrodiolide produced by *Streptomyces* sp. CP1130 [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(1):143-145.
- [30] Wang X J, Wang M, Wang J D, *et al.* Isolation and identification of novel macrocyclic lactones from *Streptomyces avermitilis* NEAU1069 with acaricidal and nematocidal activity [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(5): 2710-2714.
- [31] Terui Y, Yiwen C, Ando T, *et al.* Xantholipin, a novel inhibitor of HSP47 gene expression produced by *Streptomyces* sp [J]. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44(29): 5427-5430.
- [32] Itoh T, Kinoshita M, Aoki S, *et al.* Komodoquinone A, a novel neuritogenic anthracycline, from marine *Streptomyces* sp. KS3 [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(10):1373- 1377.
- [33] Potterat O, Wagner K, Gemmecker G, *et al.* BI-32169, a bicyclic 19-peptide with strong glucagon receptor antagonist activity from *Streptomyces* sp [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(9): 1528-1531.
- [34] Potterat O, Puder C, Wagner K, *et al.* Chlorocyclinones A-D, chlorinated angucyclinones from *Streptomyces* sp. strongly antagonizing rosiglitazone-induced PPAR-gamma activation [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(12):1934-1938.