

## 拟诺卡氏放线菌 YIM 90087 的代谢产物研究

徐伟<sup>1,2</sup>, 丁章贵<sup>1</sup>, 李铭刚<sup>1</sup>, 文孟良<sup>1</sup>, 赵江源<sup>1\*</sup><sup>1</sup>云南大学云南省微生物研究所, 昆明 650091; <sup>2</sup>安徽省应用技术研究院, 合肥 230031

**摘要:** 对拟诺卡氏菌 YIM90087 的固体发酵提取物进行了化学成分研究, 从中分离得到 10 个化合物。通过波谱数据分析, 鉴定其结构分别为: (3S)-3-苄基-2,5-哌嗪二酮(1)、(3S,6S)-3-(2-丁基)-6-(1-羟乙基)-2,5-哌嗪二酮(2)、(3S,6S)-3-(2-丁基)-6-羟甲基-2,5-哌嗪二酮(3)、(4S)-4-苄基-1,3-恶唑啉-2,5-二酮(4)、6'-羟基-4,2',3',4''-四甲氧基-对三联苯(5)、(3S,6S)-3-(4-羟苄基)-6-异丁基-2,5-哌嗪二酮(6)、(3R,8aS)-3-异丙基-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-1,4-二酮(7)、(3S,6S)-3-异丁基-6-甲基-2,5-哌嗪二酮(8)、(3S,6S)-3-苄基-6-(1-羟乙基)-2,5-哌嗪二酮(9)和(3S,6S)-3-苄基-6-(1-羟丙基)-2,5-哌嗪二酮(10)。化合物 4 目前只见化学合成报道, 为新天然产物。

**关键词:** 拟诺卡氏菌; TLC 筛选; 分离纯化; 结构鉴定

**中图分类号:** R379.1; Q58

**文献标识码:** A

Study on Secondary Metabolites of *Nocardopsis* sp. YIM 90087XU Wei<sup>1,2</sup>, DING Zhang-gui<sup>1</sup>, LI Ming-gang<sup>1</sup>, WEN Meng-liang<sup>1</sup>, ZHAO Jiang-yuan<sup>1\*</sup><sup>1</sup>Yunnan Institute of Microbiology, Yunnan University, Kunming 650091, China; <sup>2</sup>Anhui Academy of Applied Technology, Hefei 230031, China

**Abstract:** The chemical constituents from the solid fermentation of *Nocardopsis* sp. YIM90087 were studied. Ten compounds were isolated, and their structures were determined by spectral analysis as (3S)-3-benzylpiperazine-2,5-dione (1), (3S,6S)-3-(butan-2-yl)-6-(1-hydroxyethyl)piperazine-2,5-dione (2), (3S,6S)-3-(butan-2-yl)-6-(hydroxymethyl)piperazine-2,5-dione (3), (4S)-4-benzyl-1,3-oxazolidine-2,5-dione (4), 6'-hydroxy-4,2',3',4''-tetramethoxy-p-terphenyl (5), (3S,6S)-3-(4-hydroxybenzyl)-6-isobutylpiperazine-2,5-dione (6), (3R,8aS)-3-(propan-2-yl)hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-1,4-dione (7), (3S,6S)-3-isobutyl-6-methyl-piperazine-2,5-dione (8), (3S,6S)-3-benzyl-6-(1-hydroxyethyl)piperazine-2,5-dione (9), (3S,6S)-3-benzyl-6-(1-hydroxypropyl)piperazine-2,5-dione (10). Compound 4 was previously reported in chemical synthesis, and was a new natural product.

**Key words:** *Nocardopsis* sp.; TLC screening; isolation; structural elucidation

拟诺卡氏菌属 (*Nocardopsis*, Meyer 1976 年提出<sup>[1]</sup>) 微生物是一类高 G + C 含量革兰氏阳性好氧菌, 广泛分布于各种环境中, 尤其在中度和高度盐环境中呈优势微生物群落。拟诺卡氏属目前已有 49 个有效描述种<sup>[2]</sup>。人们对从各种环境中分离的拟诺卡氏菌的次生代谢产物进行了研究, 通过发酵分离出很多结构类型丰富的化合物。Apoptolidins A-G<sup>[3-7]</sup>、K-252 a-d<sup>[8,9]</sup>、Lucentamycin A-E<sup>[10,11]</sup>、Nocapyrones A-G<sup>[12,13]</sup>、Nocardioazine A-B<sup>[14]</sup>、Nocazines A-C、Nocazoline A<sup>[13]</sup>、Nocardiosin A-B<sup>[15]</sup>、Naphthospironone A<sup>[16]</sup> 和 Griseusins F-G<sup>[17]</sup> 等一系列结构新颖、具有生物活性的天然产物的发现为创新药物研

究提供了丰富的来源。

本文通过对 35 株拟诺卡放线菌发酵提取物的 TLC 化学多样性进行筛选, 最终将 TLC 条带最为丰富的菌株 YIM90087 确定为研究菌株。该菌株是 2004 年由李文均等人从中国新疆高盐土壤中分离出来的一株拟诺卡放线菌, 并鉴定为 *Nocardopsis gilva* sp. nov.<sup>[18]</sup>。通过对其固体发酵提取物进行化学成分研究, 从中共分离得到 10 个化合物, 这些化合物的结构类型主要为环肽类化合物, 其中化合物 5 为 2013 年发表的一个新的三联苯类化合物, 化合物 4 仅见化学合成报道, 作为天然产物未见报道。

## 1 材料与方法

## 1.1 仪器与材料

Bruker AM-400 型核磁共振仪; Bruker DRX-500

收稿日期: 2013-12-19 接受日期: 2014-03-14

基金项目: 云南省人才项目(2011CI001); 云南大学理(工) 科校级科研项目(2011YB03)

\* 通讯作者 Tel: 86-871-65032170; E-mail: jyzhao@ynu.edu.cn

型核磁共振仪;Agilent G3250AA LC/MSD TOF 型质谱仪;薄层层析硅胶板和柱层析硅胶 G, 200 ~ 300 目(青岛海洋化工厂);Sephadex LH-20 葡聚糖凝胶(Amersham Pharmacia);Waters 高效液相色谱仪(515-2996);岛津制备型高效液相色谱仪(LC-8A);其他化学试剂均为国产分析纯。

## 1.2 发酵菌株

菌株 YIM90087 由云南省微生物研究所唐蜀昆老师提供,该菌种于 2004 年由云南省微生物研究所李文均等人鉴定为拟诺卡氏菌属的一个新种(*No-cardiopsis gilva* sp. nov.),菌株保存于云南省微生物研究所。

## 1.3 培养基及培养条件

斜面培养基:淀粉 20 g/L,蛋白胨 2 g/L,酵母膏 2 g/L,  $\text{KNO}_3$  2 g/L,  $\text{MgSO}_4$  0.5 g/L,  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  0.5 g/L,  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  0.01 g/L, 1% NaCl。

种子培养基:葡萄糖 10 g/L,蛋白胨 10 g/L,牛肉膏 5 g/L,  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  0.74 g/L, 1% NaCl。

发酵培养基:葡萄糖 10 g/L,蛋白胨 10 g/L,牛肉膏 5 g/L,  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  0.74 g/L,琼脂 15 ~ 20 g/L, pH = 10, 5% NaCl。

种子液制备:从新鲜斜面培养中将菌株转接到装有 100 mL 种子培养基的 500 mL 锥形瓶中,于 35

℃、200 rpm 摇床培养 4 d。

将种子液按 10% 接种量转接到固体培养基平板中,每个平板装 25 mL 培养基,共发酵 1500 个平板,35 ℃ 培养 14 d。

## 1.4 提取与分离

将发酵好的固体培养基划成小块、粉碎,放于锥形瓶中用等体积丙酮超声提取 3 次,所得提取液经减压浓缩至浸膏,将浸膏悬浮于蒸馏水后加入等体积乙酸乙酯萃取至无色,将乙酸乙酯减压浓缩,最后得到发酵粗提物 39.9 g。发酵粗提物经硅胶柱层析,用氯仿-甲醇梯度(100:0, 60:1, 40:1, 20:1, 9:1, 1:1, V/V)洗脱,共得到 9 个组分(S1 ~ S9)。S2 用石油醚-丙酮(10:1)柱层析得到化合物 5(15 mg)和 6(8 mg)。S3 经凝胶 Sephadex LH-20 柱层析,用甲醇洗脱得化合物 1(8 mg)、2(6 mg)和 3(5 mg)。S4 经硅胶柱层析,用石油醚-丙酮(8:1)洗脱得化合物 4(9 mg)、7(7 mg)和 8(5 mg)。S7 经硅胶柱层析,用氯仿-丙酮(9:1)洗脱再经 C18 反相柱层析,用甲醇-水(5:95)洗脱得化合物 9(8 mg),剩余再经 HPLC 制备,用甲醇-水(10:90)洗脱得化合物 10(9 mg)。

## 2 结构鉴定

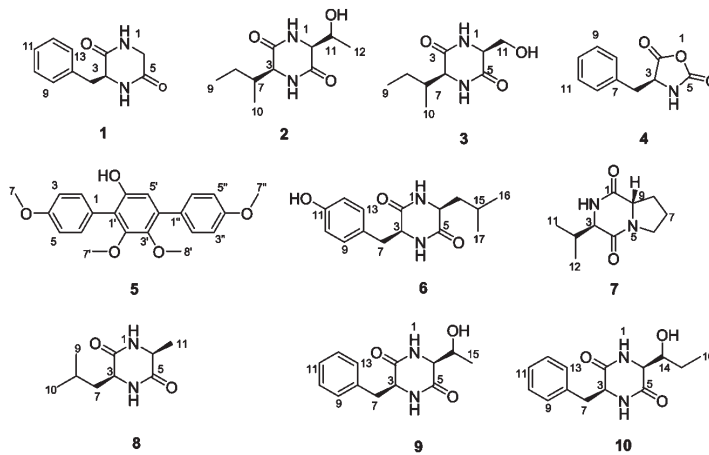


图 1 化合物 1 ~ 10 的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of compounds 1-10

**化合物 1** 无色针晶(甲醇);mp. 267 ~ 269 ℃;分子式为  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ ;ESI-MS  $m/z$ : 227 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$ : 7.92 (1H, br s, 1-NH), 4.06 (1H, m, H-3), 8.19 (1H, br s, 4-NH), 3.33-2.72 (2H, d,  $J = 17.4$  Hz, H-6), 3.09 ~ 2.88 (2H, dd,  $J = 13.4, 4.2$  Hz, H-7), 7.16 (2H, d,

$J = 5.7$  Hz, H-9, 13), 7.27 (2H, m, H-10, 12), 7.26 (1H, m, H-11);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$ : 167.4 (C-2), 55.6 (C-3), 165.9 (C-5), 43.7 (C-6), 38.9 (C-7), 136.0 (C-8), 130.2 (C-9, 13), 128.3 (C-10, 12), 126.9 (C-11)。以上数据与文献报道<sup>[19]</sup>一致,确定化合物 1 为 (3S)-3-苄基-2,5-哌

嗪二酮。

**化合物 2** 白色粉末; mp. 265 ~ 266 °C; 分子式为  $C_{10}H_{18}N_2O_3$ ; ESI-MS  $m/z$ : 237 [M + Na]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$ : 7.89 (1H, br s, 1-NH), 3.57 (1H, m, H-3), 8.08 (1H, br s, 4-NH), 3.56 (1H, m, H-6), 1.87 (1H, m, H-7), 1.50-1.10 (2H, m, H-8), 0.80 (3H, m, H-9), 0.90 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-10), 3.97 (1H, m, H-11), 4.86 (1H, br s, 11-OH), 1.09 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-12); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$ : 167.3 (C-2), 58.9 (C-3), 166.9 (C-5), 60.1 (C-6), 38.8 (C-7), 24.6 (C-8), 11.7 (C-9), 15.4 (C-10), 66.8 (C-11), 20.3 (C-12)。以上数据与文献报道<sup>[20]</sup>基本一致, 确定化合物 **2** 为 (3*S*, 6*S*)-3-(2-丁基)-6-(1-羟乙基)-2,5-哌嗪二酮。

**化合物 3** 白色针晶(甲醇); mp. 236 ~ 238 °C; 分子式为  $C_9H_{16}N_2O_3$ ; ESI-MS  $m/z$ : 223 [M + Na]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$ : 7.93 (1H, br s, 1-NH), 3.69 (1H, m, H-3), 8.04 (1H, br s, 4-NH), 3.79 (1H, m, H-6), 1.85 (1H, m, H-7), 1.46-1.14 (2H, m, H-8), 0.82 (3H, m, H-9), 0.91 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-10), 3.65-3.57 (2H, dd,  $J = 10.9, 2.8$  Hz, H-11); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$ : 166.7 (C-2), 58.8 (C-3), 166.2 (C-5), 56.8 (C-6), 38.5 (C-7), 24.3 (C-8), 11.8 (C-9), 15.1 (C-10), 62.5 (C-11)。以上数据与文献报道<sup>[21]</sup>基本一致, 确定化合物 **3** 为 (3*S*, 6*S*)-3-(2-丁基)-6-羟甲基-2,5-哌嗪二酮。

**化合物 4** 白色针晶(甲醇); mp. 90 ~ 92 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> -24.5 ( $c$  9.0, DMF); 分子式为  $C_{10}H_9NO_3$ ; ESI-MS  $m/z$ : 214 [M + Na]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$ : 4.32 (1H, m, H-3), 7.93 (1H, br s, 4-NH), 2.92 (2H, s, H-6), 7.17 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz, H-8, 12), 7.26 (2H, m, H-9, 11), 7.21 (1H, m, H-10); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$ : 175.4 (C-2), 58.5 (C-3), 157.4 (C-5), 36.5 (C-6), 135.7 (C-7), 129.9 (C-8, 12), 128.2 (C-9, 11), 126.8 (C-10)。以上数据与文献报道<sup>[22]</sup>基本一致, 确定化合物 **4** 为 (4*S*)-4-苄基-1,3-恶唑-2,5-二酮。

**化合物 5** 白色针晶(甲醇); 分子式为  $C_{22}H_{22}O_5$ ; ESI-MS  $m/z$ : 389 [M + Na]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$ : 7.37 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz, H-2, 6), 7.06 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz, H-3, 5), 3.88 (3H, s, H-7), 6.76 (1H, s, H-5'), 3.69 (3H, s, H-7'), 3.61 (3H,

s, H-8'), 7.55 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-2'', 6''), 6.99 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-3'', 5''), 3.87 (3H, s, H-7''); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$ : 124.4 (C-1), 131.5 (C-2, 6), 114.6 (C-3, 5), 159.4 (C-4), 55.3 (C-7), 121.4 (C-1'), 151.4 (C-2'), 144.2 (C-3'), 135.4 (C-4'), 111.4 (C-5'), 149.1 (C-6'), 60.8 (C-7'), 60.7 (C-8'), 130.3 (C-1''), 130.2 (C-2'', 6''), 113.6 (C-3'', 5''), 158.9 (C-4''), 55.3 (C-7'')。以上波谱数据与文献报道<sup>[23]</sup>一致, 确定化合物 **5** 为 6'-羟基-4,2',3',4''-四甲氧基-对三联苯。

**化合物 6** 白色针晶(甲醇); mp. 293 ~ 295 °C; 分子式为  $C_{15}H_{20}N_2O_3$ ; ESI-MS  $m/z$ : 299 [M + Na]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$ : 9.15 (1H, br s, 1-NH), 4.66 (1H, m, H-3), 9.27 (1H, br s, 4-NH), 4.18 (1H, m, H-6), 3.57 ~ 3.24 (2H, dd,  $J = 13.6, 5.3$  Hz, H-7), 7.38 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-9, 13), 7.11 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-10, 12), 11.40 (1H, br s, 11-OH), 1.65-0.97 (2H, m, H-14), 1.96 (1H, m, H-15), 0.92 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz, H-16), 0.90 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz, H-17); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$ : 169.5 (C-2), 57.7 (C-3), 168.2 (C-5), 54.3 (C-6), 40.4 (C-7), 127.7 (C-8), 132.5 (C-9, 13), 116.8 (C-10, 12), 158.7 (C-11), 45.3 (C-14), 24.9 (C-15), 23.7 (C-16), 21.8 (C-17)。以上数据与文献报道<sup>[24]</sup>基本一致, 确定化合物 **6** 为 (3*S*, 6*S*)-3-(4-羟苄基)-6-异丁基-2,5-哌嗪二酮。

**化合物 7** 白色针晶(甲醇); mp. 148 ~ 150 °C; 分子式为  $C_{10}H_{16}N_2O_2$ ; ESI-MS  $m/z$ : 219 [M + Na]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$ : 5.76 (1H, br s, 2-NH), 3.97 (1H, m, H-3), 3.63 (2H, m, H-6), 2.07-1.92 (2H, m, H-7), 2.41-2.05 (2H, m, H-8), 4.11 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-9), 2.66 (1H, m, H-10), 1.09 (3H, d,  $J = 7.7$  Hz, H-11), 0.95 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-12); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$ : 169.9 (C-1), 60.5 (C-3), 165.1 (C-4), 45.2 (C-6), 22.4 (C-7), 28.3 (C-8), 58.9 (C-9), 28.5 (C-10), 19.5 (C-11), 16.1 (C-12)。以上数据与文献报道<sup>[25]</sup>基本一致, 确定化合物 **7** 为 (3*R*, 8*aS*)-3-异丙基-六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-1,4-二酮。

**化合物 8** 白色针晶(甲醇); mp. 230 ~ 232 °C; 分子式为  $C_9H_{16}N_2O_2$ ; ESI-MS  $m/z$ : 207 [M + Na]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$ : 8.11 (1H, br s, 1-NH), 3.76 (1H, m, H-3), 8.14 (1H, br s, 4-

NH), 3.86 (1H, dd,  $J = 6.7, 2.3$  Hz, H-6), 1.60 ~ 1.46 (2H, m, H-7), 1.81 (1H, m, H-8), 0.86 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-9), 0.88 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-10), 1.26 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-11);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$ : 168.4 (C-2), 52.6 (C-3), 168.9 (C-5), 49.9 (C-6), 42.6 (C-7), 23.6 (C-8), 21.9 (C-9), 23.0 (C-10), 19.6 (C-11)。以上数据与文献报道<sup>[26]</sup>一致, 确定化合物 **8** 为 (3*S*, 6*S*)-3-异丁基-6-甲基-2,5-哌嗪二酮。

**化合物 9** 白色针晶(甲醇); 分子式为  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ ; ESI-MS  $m/z$ : 271 [M + Na]<sup>+</sup>;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$ : 7.88 (1H, br s, 1-NH), 4.08 (1H, m, H-3), 8.20 (1H, br s, 4-NH), 3.92 (1H, d,  $J = 3.8$  Hz, H-6), 2.93-2.71 (2H, dd,  $J = 7.6, 2.6$  Hz, H-7), 7.23 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz, H-9, 13), 7.26 (2H, m, H-10, 12), 7.21 (1H, m, H-11), 3.35 (1H, m, H-14), 1.08 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-15);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$ : 167.4 (C-2), 56.6 (C-3), 169.1 (C-5), 60.9 (C-6), 39.3 (C-7), 136.9 (C-8), 130.3 (C-9, 13), 128.2 (C-10, 12), 126.7 (C-11), 72.6 (C-14), 19.6 (C-15)。以上数据与文献报道<sup>[27]</sup>基本一致, 确定化合物 **9** 为 (3*S*, 6*S*)-3-苄基-6-(1-羟乙基)-2,5-哌嗪二酮。

**化合物 10** 白色针晶(甲醇); 分子式为  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ ; ESI-MS  $m/z$ : 285 [M + Na]<sup>+</sup>;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$ : 7.79 (1H, br s, 1-NH), 4.06 (1H, m, H-3), 8.13 (1H, br s, 4-NH), 3.78 (1H, d,  $J = 3.7$  Hz, H-6), 2.90-2.69 (2H, dd,  $J = 7.6, 2.5$  Hz, H-7), 7.22 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz, H-9, 13), 7.25 (2H, m, H-10, 12), 7.19 (1H, m, H-11), 3.93 (1H, m, H-14), 1.55-1.32 (2H, m, H-15), 0.95 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz, H-16);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$ : 167.6 (C-2), 56.9 (C-3), 168.3 (C-5), 59.3 (C-6), 39.5 (C-7), 136.8 (C-8), 130.2 (C-9, 13), 128.1 (C-10, 12), 126.6 (C-11), 73.7 (C-14), 26.1 (C-15), 11.3 (C-16)。以上数据与文献报道<sup>[27]</sup>基本一致, 从而确定化合物 **10** 为 (3*S*, 6*S*)-3-苄基-6-(1-羟丙基)-2,5-哌嗪二酮。

### 3 讨论

本研究从 35 株拟诺卡放线菌中通过对菌株发酵提取物的 TLC 化学多样性进行筛选, 最终确定了 YIM90087 为研究菌株, 在对目标菌株进行发酵条件

优化过程中发现拟诺卡放线菌对培养基要求较高, 且拟诺卡放线菌生长缓慢, 由于我们对培养基的优化不够全面, 导致了发酵产物总量较少, 这样某些含量较低、成分复杂的代谢产物, 不能得到有效的分离和结构鉴定, 今后还需对其培养基进行更为全面的优化, 并对其中的微量成分进一步深入研究。

### 参考文献

- 1 Meyer J. *Nocardiopsis*, a new genus of the order Actinomycetales. *Int J Syst Bacteriol*, 1976, 26:487-493.
- 2 <http://www.bacterio.cict.fr/n/nocardiopsis.html>
- 3 Kim JW, Adachi H, Shin-ya K, et al. Apoptolidin, a new apoptosis inducer in transformed cells from *Nocardiopsis* sp. *J Antibiot*, 1997, 50:628-630.
- 4 Wender PA, Sukopp M, Longcore K. Apoptolidins B and C: isolation, structure determination, and biological activity. *Org Lett*, 2005, 7:3025-3028.
- 5 Wender PA, Longcore KE. Isolation, structure determination, and anti-cancer activity of Apoptolidin D. *Org Lett*, 2007, 9:691-694.
- 6 Wender PA, Longcore KE. Apoptolidins E and F, new glycosylated macrolactones isolated from *Nocardiopsis* sp. *Org Lett*, 2009, 11:5474-5477.
- 7 Bachmann BO, McNeese R, Melancon BJ, et al. Light-induced isomerization of apoptolidin A leads to inversion of C2-C3 double bond geometry. *Org Lett*, 2010, 12:2944-2947.
- 8 Kase H, Iwahashi K, Matsuda Y. K-252a, a potent inhibitor of protein kinase C from microbial origin. *J Antibiot*, 1986, 39:1059-1065.
- 9 Nakanishi S, Matsuda Y, Iwahashi K, et al. K-252b, c and d, potent inhibitors of protein kinase C from microbial origin. *J Antibiot*, 1986, 39:1066-1072.
- 10 Cho JY, Williams PG, Kwon HC, et al. Lucentamycins A-D, cytotoxic peptides from the marine-derived actinomycete *Nocardiopsis lucentensis*. *J Nat Prod*, 2007, 70:1321-1328.
- 11 Cha JW, Park JS, Sim T, et al. Structure assignment of lucentamycin E and revision of the olefin geometries of the marine-derived lucentamycins. *J Nat Prod*, 2012, 75:1648-1651.
- 12 Schneemann I, Ohlendorf B, Zinecker H, et al. Nocapyrones A-D,  $\gamma$ -pyrones from a *Nocardiopsis* strain isolated from the marine sponge *Halichondria panicea*. *J Nat Prod*, 2010, 73:1444-1447.
- 13 Fu P, Liu P, Qu H, et al.  $\alpha$ -Pyrones and diketopiperazine derivatives from the marine-derived actinomycete *Nocardiopsis dassonvillei* HR10-5. *J Nat Prod*, 2011, 74:2219-2223.