

## 天然物化学分野

Division of Natural Products  
Chemistry

教授	森田 洋行	Professor	Hiroyuki Morita (Ph.D.)
助教	ウオン チン ピアウ	Assistant Professor	Chin Piow Wong (Ph.D.)

## ◇研究目的

本分野は、天然物化学や生物有機化学、構造生物学、計算化学、酵素工学等の多岐に渡る分野の方法論を駆使して、和漢薬や天然薬物に対する科学的知見を得ることで、創薬等に貢献していくことを目的としている。現在、化合物の分子多様性の創出を目指した天然生理活性分子の生合成に関わる酵素の応用研究と、新規医薬品の開発を指向した天然資源からの新規生理活性分子の探索研究を中心に、下記のテーマを行っている。

## ◇研究概要

## I) 天然有機化合物の生合成と酵素工学

- 1) 植物ポリケタイド骨格形成酵素群の精密機能解析と立体構造を基盤とした触媒機能の拡張
- 2) 和漢薬生理活性分子の生合成に関わる新規酵素群の異種発現系の構築と超精密機能解析
- 3) 微生物由来インドールプレニル基転移酵素の立体構造基盤の確立と機能改変
- 4) 新規有用類縁体の創製を指向した放線菌由来生物活性物質の生合成研究

## II) 和漢薬などの天然生理活性分子の単離・構造決定

- 1) 植物・微生物・海洋生物からの Vpr 阻害活性を指標とした HIV 感染症治療薬候補分子の探索と阻害機構の解析
- 2) 植物・微生物・海洋生物中の抗生物質に関する研究
- 3) 植物・微生物・海洋生物からの抗がん活性を有する物質の探索とそれらの誘導体の合成
- 4) アジアにおける未利用薬用資源の探索

## III) 構造生物学を基盤とした生理活性分子の薬理活性発現機構の解析

- 1) 新規抗菌剤開発へ向けた細菌蛋白質-天然物由来化合物との複合体結晶構造解析
- 2) 新規抗ウイルス薬開発へ向けたウイルス蛋白質-天然物由来化合物との複合体結晶構造解析
- 3) アセチルコリンエステラーゼと天然生理活性分子との複合体結晶構造解析

## ◇原著論文

- 1) Awouafack M.D., Tane P., Morita H.: Tricalycoside, a new cerebroside from *Tricalysia coriacea* (Rubiaceae). *Chem. Biodivers.*, 15: e1700472. 2018. DOI: 10.1002/cbdv.201700472. 前年度未掲載分
- 2) Nzogong R. T., Ndjateu F. S. T., Ekom S. E., Fosso J-A. M., Awouafack M. D., Tene M., Tane P., Morita H., Chouf Chemdhary M. I., Tamokou J-de-D.: Antimicrobial and antioxidant activities of triterpenoid and phenolic derivatives from two Cameroonian Melastomataceae plants: *Dissotis senegambiensis* and *Amphiblemma monticola*. *BMC Complem. Altern. Med.*, 18: 159, 2018. DOI: 10.1186/s12906-018-2229-2. 前年度未掲載分
- 3) Awakawa T., Mori T., Nakashima Y., Zhai R., Wong C. P., Hillwig M. L., Liu X., Abe I.: Molecular

- insights into the Mg<sup>2+</sup>-dependent allosteric control of indole prenylation by aromatic prenyltransferase AmbP1. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57: 6810-6813. 2018. DOI: 10.1002/anie.201800855.
- 4) Woo S., Win N. N., Wong C. P., Ito T., Hoshino S., Ngwe H., Aye A. A., Han N. M., Zhang H., Hayashi F., Abe I., Morita H.: Two new pyrrolo-2-aminoimidazoles from a Myanmarese marine sponge, *Clathria prolifera*. *J. Nat. Med.*, 72: 803-807, 2018. DOI: 10.1007/s11418-018-1205-y.
  - 5) Ito T., Rakainsa S. K., Nisa K., Morita H.: Three new abietane-type diterpenoids from the leaves of Indonesian *Plectranthus scutellarioides*. *Fitoterapia*. 127: 146-150, 2018. DOI: 10.1016/j.fitote.2018.02.013.
  - 6) Win N. N., Woo S., Ngwe H., Prema, Wong C. P., Ito T., Okamoto Y., Tanaka M., Imagawa H., Asakawa Y., Abe I., Morita H.: Tetrahydrofuran lignans: Melanogenesis inhibitors from *Premna integrifolia* wood collected in Myanmar. *Fitoterapia*, 127: 308-313, 2018. DOI: 10.1016/j.fitote.2018.03.002.
  - 7) Hoshino S., Ozeki M., Wong C. P., Zhang H., Hayashi F., Awakawa T., Morita H., Onaka H., Abe I.: Mirilactams C-E, novel polycyclic macrolactams isolated from combined-culture of *Actinosynnema mirum* NBRC 14064 and mycolic acid-containing bacterium. *Chem. Pharm. Bull.*, 66: 660-667, 2018. DOI: 10.1248/cpb.c18-00143.
  - 8) Bulbarela A. L., Tinoco-Valencia R., Corzo G., Kazuma K., Konno K., Galindo, E., Serrano-Carreón L.: Effects of bacillomycin D homologues produced by *Bacillus amyloliquefaciens* 83 on growth and viability of *Colletotrichum gloeosporioides* at different physiological stages. *Biol. Control* 2018, 127, 145-154. DOI: 10.1016/j.biocontrol.2018.08.004
  - 9) Awouafack M. D., Wong C. P., Tane P., Morita H.: A new coumaronochromone and a new alkanoyl-dihydrofuranoflavone glycoside from *Eriosema robustum* (Fabaceae). *Phytochem. Lett.*, 27: 20-24, 2018. DOI: 10.1016/j.phytol.2018.06.024.
  - 10) Nguyen H. T., Doan H. T., Ho D. V., Pham K. T., Raal A., Morita H.: Huperphlegmines A and B, two novel *Lycopodium* alkaloids with an unprecedented skeleton from *Huperzia phlegmaria*, and their acetylcholinesterase inhibitory activities. *Fitoterapia*, 129: 267-271, 2018. DOI: 10.1016/j.fitote.2018.07.016.
  - 11) Nguyen H. T., Tran L. T. T., Ho D. V., Le D. V., Raal A., Morita H.: Pogostemins A-C, three new cytotoxic meroterpenoids from *Pogostemon auricularius*. *Fitoterapia*, 130: 100-104, 2018. DOI: 10.1016/j.fitote.2018.08.015.
  - 12) Hoshino S., Ozeki M., Awakawa T., Morita H., Onaka H., Abe I.: Catenulobactins A and B, heterocyclic peptides from culturing *Catenuloplanes* sp. with mycolic acid-containing bacterium. *J. Nat. Prod.*, 81: 2106-2110, 2018. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.8b00261.
  - 13) Shinozaki J., Kazuma K., Satake M., Kondo K., Konno K.: PCR-RFLP method for rapid discrimination of toxic plants involved in food poisoning. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi* 2018, 59, 134-140. DOI: 10.3358/shokueishi.59.134.
  - 14) Nugroho A. E., Zhang W., Hirasawa Y., Tang Y., Wong C. P., Kaneda T., Hadi A. H. A., Morita H.: Bisleuconothine B-D, modified eburnane-aspidosperma bisindole alkaloids from *Leuconotis griffithii*. *J. Nat. Prod.*, 81: 2600-2604, 2018. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.8b00749.
  - 15) Nguyen H. T., Duc H. V., Raal A., Morita H.: A new Limonoid from *Chisocheton paniculatus* Fruit collected in Vietnam and its NO production inhibitory activity. *Nat. Prod. Commun.*, 13: 1255-1257, 2018.
  - 16) Woo S., Hoshino S., Wong C. P., Win N. N., Awoufack M. D., Prema, Ngwe H., Zhang H., Hayashi F., Abe I., Morita H.: Lignans with melanogenesis effects from *Premna serratifolia* wood. *Fitoterapia*, 133: 35-42, 2019. DOI: 10.1016/j.fitote.2018.12.008.
  - 17) Tani N., Kazuma K., Ohtsuka Y., Shigeri Y., Masuko K., Konno K., Inagaki H.: Mass spectrometry analysis and biological characterization of the predatory ant *Odontomachus monticola* venom and venom sac components. *Toxins*, 11:50, 2019. DOI: 10.3390/toxins11010050.
  - 18) Woo S., Wong C. P., Win N. N., Hoshino S., Prema, Ngwe H., Abe I., Morita H.: A new tetrahydrofuran type lignan from *Premna integrifolia* wood. *Nat. Prod. Commun.*, 14: 113-116, 2019.
  - 19) Kawasaki M., Kuroyanagi S., Ito T., Morita H., Tanaka Y., Toyooka N.: Synthesis and olfactory properties of Phantolide analogues in racemic and optically active forms. *Flavour. Fragr. J.*, 2018. 34: 113-116, 2019. DOI: 10.1002/ffj.3483.

- 20) Win N. N., Kodama T., Lae K. Z. W., Win Y. Y., Ngwe H., Abe I., Morita H.: Bis-iridoid and iridoid glycosides: Viral protein R inhibitors from *Picrorhiza kurroa* collected in Myanmar. *Fitoterapia*, 134: 101-107, 2019. DOI: 10.1016/j.fitote.2019.02.016.
- 21) Ki D., Awouafack M.D., Wong C.P., Nguyen H.M., Thai Q.M., Nu L.H.T., Morita H.: Brominated diphenyl ethers including a new tribromiododiphenyl ether from a Vietnamese marine sponge *Arenosciera* sp. and their antibacterial activities. *Chem. Biodivers.* 2018. DOI: 10.1002/cbdv.201800593.
- 22) Matsumoto M., Nishiyama M., Maeda H., Tonouchi A., Konno K., Hashimoto M.: Structure-activity relationship of trichothecenes against COLO201 cells and *Cochliobolus myaneanus*: the role of 12-epoxide and the macrocyclic moieties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2019, 29: 982-985. DOI: 10.1016/j.bmcl.2019.02.015.

#### ◇学会報告 (\*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) 森田洋行.: 生物合成系の再設計による複雑骨格機能分子の革新的創成科学「生合成リデザイン」第4回公開シンポジウム. 2018 May 26-27; 北海道
- \* 2) Morita H.: Synthesis of unnatural compounds by enzyme engineering. 11<sup>th</sup> International Symposium on Chromatography of Natural Products. 2018 June 4-7; Lubilin, Poland. (Invited lecture)
- \* 3) Morita H.: Synthesis of unnatural compounds by enzyme engineering. Seminar Nasional Kefarmasian Indonesian Pharmaceutical Update. 2018. 2018 Jul 28; Ampana, Indonesia. (Invited lecture)
- 4) Woo S., Win N. N., Morita H.: Discovery of new lignans from wood of *Premna integrifolia* collected in Myanmar. 第5回富山・バーゼル医薬品研究開発シンポジウム; 2018 Aug 23; 富山.
- 5) Woo B., Morita H.: Combinatorial biosynthesis of aloesone analog by exploiting a type III polyketide synthase and olivetolic cyclase. 第5回富山・バーゼル医薬品研究開発シンポジウム; 2018 Aug 23; 富山.
- 6) Win N. N., Morita H.: Potent HIV-1 Vpr inhibitors from *Kaempferia pulchra* Rhizomes Collected in Myanmar. 第5回富山・バーゼル医薬品研究開発シンポジウム; 2018 Aug 23; 富山.
- 7) Nguyen H.M., Morita H.: New sesquiterpene quinones from a Vietnamese marine sponge *Spongia* sp. and their biological activities. 第5回富山・バーゼル医薬品研究開発シンポジウム; 2018 Aug 23; 富山.
- 8) Wong C. P., Abe I.: X-ray crystal structure analysis of the prenyltransferase AmbP3. 第5回富山・バーゼル医薬品研究開発シンポジウム; 2018 Aug 23; 富山.
- \* 9) Morita H.: Combinatorial biosynthesis of an unnatural novel aloeson analog by exploiting type III polyketide synthase and olivetolic acid cyclase. The Japan-German Biosynthesis Symposium; 2018 Sep 6-7; Bonn. (Invited lecture)
- 10) Liu Q., Wong C. P., Zhao Y., Shi S., Morita H.: Crystal structure analysis of a new type III polyketide synthase that catalyzes one pot formation of the C6-C-5-C6 diarylpentanoid. The 3rd International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network. 2018 Sep 10-12; Toyama.
- 11) Prema, Wong C. P., Awouafack M. D., Win N. N., Ngwe H., Morita H.: Two new quassinoids isolated from a medicinal plant *Picrasma javanica* of Myanmar. The 3rd International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network. 2018 Sep 10-12; Toyama.
- \* 12) Wong C. P.: Two distinct substrate binding modes for the normal and reverse prenylation by AmbP3. The 3rd International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network. 2018 Sep 10-12; Toyama. (Invited lecture)
- 13) Nguyen H. M., Ito T., Morita H.: New sesquiterpene aminoquinones from a Vietnamese *Spongia* sp. and their biological activities. 第65回日本生薬学会年会. 2018 Sep 16-17 ; 広島.
- 14) Win N. N., Woo S., Prema, Wong C. P., Ito T., Ngwe H., Morita H.: Melanogenesis is inhibitor tetrahydrofuran lignans from *Premna integrifolia* collected in Myanmar. 第65回日本生薬学会年会. 2018 Sep 16-17 ; 広島.

- 15) Wong C. P., Awakawa T, Nakashima Y., Mori T., Liu X., Morita H., Abe I.: Two distinct substrate binding modes for the normal and reverse prenylation by AmbP3. 第 65 回日本生薬学会年会. 2018 Sep 16-17 ; 広島.
- 16) 唐 怡鳴, 張 雯佳, Nugroho A. E., Wong C. P., 平澤祐介, 金田利夫, 森田博史.: キョウチクトウ科 *Leuconotis eugenifolius* より単離した新規アルカロイドの構造と活性. 第 65 回日本生薬学会年会. 2018 Sep 16-17 ; 広島.
- 17) Nugroho A. E., 吉川夏生, 岡部真理佳, 小室智之, Wong C. P., 平澤祐介, 金田利夫, Hadi A. H. A., 森田博史.: センダン科 *Chisocheton ceramicus* の成分研究. 第 65 回日本生薬学会年会. 2018 Sep 16-17 ; 広島.
- \* 18) Morita H.: Synthesis of unnatural compounds by enzyme engineering. Seminar on Ho Chi Minh Medicine and Pharmacy University. 2018 Sep 25; Ho Chi Minh, Vietnam.
- \* 19) Morita H.: Synthesis of unnatural compounds by enzyme engineering. Seminar on Cantho University; 2018 Sep 26; Cantho, Vietnam. (Invited lecture)
- \* 20) Morita H.: Synthesis of unnatural compounds by exploiting secondary metabolite enzyme. The 60<sup>th</sup> Anniversary of School of Chinese Materia Medica Conference. 2018 Oct 19; Beijing. (Invited lecture)
- \* 21) Wong C. P.: Indole Alkaloids – Mechanism of its Biological Effect and Biosynthesis. The 60<sup>th</sup> Anniversary of School of Chinese Materia Medica Conference. 2018 Oct 19; Beijing. (Invited lecture)
- \* 22) Liu Q.: Structural basis for the formation of pentyl- $\beta$ -ketide CoA by olivetol synthase from *Primula obonica*. The 60<sup>th</sup> Anniversary of School of Chinese Materia Medica Conference. 2018 Oct 19; Beijing. (Invited lecture)
- \* 23) Morita H.: Synthesis of unnatural compounds by enzyme engineering. The 10<sup>th</sup> KSP-JSP-CSP Joint Symposium on Pharmacognosy. 2018 Nov 21-23; Seoul. (Invited lecture)
- 24) Woo B., Hoshino S., Win N. N., Abe I., Morita H.: Combinatorial biosynthesis of aloesone analog by exploiting a type III polyketide synthase and olivetolic acid cyclase. The 10<sup>th</sup> KSP-JSP-CSP Joint Symposium on Pharmacognosy. 2018 Nov 21-23; Seoul.
- 25) Woo S., Wong C. P., Win N. N., Hoshino S., Prema, Ngwe H., Abe I., Morita H.: Anti-melanin deposition activity of a new tetrahydrofuran lignin from *Premna serratifolia* wood. The 10<sup>th</sup> KSP-JSP-CSP Joint Symposium on Pharmacognosy. 2018 Nov 21-23; Seoul.
- 26) Morita H.: Characterization of two novel plant type III polyketide synthase from *Evodia rutaecarpa*. 2<sup>nd</sup> China-Japan Joint Symposium on Natural Product Biosynthesis. 2019 Jan 14-15; Guangzhou, China
- 27) Wong C. P., Liu Q., Shi S., Morita H.: X-ray crystal structure analysis of agarwood type III PKS PECPS. 日本薬学会第 139 年会; 2019 Mar 21-23; 千葉.
- 28) 松本愛美, 西山真未, 前田隼人, 殿内暁夫, 紺野勝弘, 橋本 勝: マクロリドを有するトリコテセンは 12 位エポキシドがなくても毒性を示す, 日本農芸化学会 2019 年度大会, 2019 Mar 24, 東京.

#### ◇その他

- 1) 森田洋行: 植物成分の生合成. 漢方薬・生薬研修会. 2018 Jun 17; 東京 (講義)
- 2) 紺野勝弘: 動物性生薬と動物由来の医薬品. 漢方薬・生薬研修会, 2018 Aug 19; 東京 (講義)
- 3) 紺野勝弘: 食中毒事例の多い有毒植物の PCR-RFLP 法による鑑別, 第 217 回ヘテローシスの会, 2018 Sep 25; 富山 (富山県中央植物園)
- 4) さくらサイエンスプラン「ミャンマー産天然資源からの創薬シードの探索を向上させるヤンゴン大学との研究交流」2018 Oct 1-10
- 5) さくらサイエンスプラン「韓薬研究に新たな展開をもたらす人材育成を目指した韓国若手研究者との研究交流」2018 Oct 16-24
- 6) さくらサイエンスプラン「ベトナムの天然物化学研究のさらなる向上を目指したベトナム若手研究者との研究交流」2019 Mar 5-9
- 7) Morita H.: Biosynthesis of 2-alkylquinolone in the medicinal plant *Evodia rutaecarpa*. 2018 Joint

- Symposium of The Natural Products Research Institute at Seoul National University & The Institute of Natural Medicine at University of Toyama; 2018 Nov 5; Seoul.
- 8) Wong C. P.: Indole Alkaloids – Mechanism of its Biological Effect and Biosynthesis. 2018 Joint Symposium of The Natural Products Research Institute at Seoul National University & The Institute of Natural Medicine at University of Toyama; 2018 Nov 5; Seoul, Korea

## ◇共同研究

### 国内

- 1) 葛山智久：東京大学生物生産工学研究センター、「インドールプレニル基転移酵素の酵素触媒機構に関する研究」
- 2) 尾仲宏康：東京大学大学院農学生命科学科、「ゴードスポリン耐性作用メカニズムの構造学的解析」
- 3) 大利 徹：北海道大学大学院工学研究院、「新規ラセマーゼの触媒機構の解析」
- 4) 荒川 賢治：広島大学大学院先端物質科学研究科「新規マクロライド環化酵素の触媒機構の解析」
- 5) 稲垣英利：産業技術総合研究所、「アリおよびハチに由来する生理活性物質の作用機序に関する研究」
- 6) 篠崎淳一助教：昭和薬科大学天然物化学研究室、「有毒植物の迅速・簡便な遺伝子鑑別法の開発」

### 海外

- 1) Subehan Ambo Lallo：インドネシア・ハサヌディン大学薬学部、「インドネシア産天然資源からの生物活性化合物の単離・構造決定」
- 2) Hla Ngwe：ミャンマー・ヤンゴン大学化学部、「ミャンマー産薬用植物の生物活性化合物に関する研究」
- 3) Nang Mya Han：ミャンマー・ベイ大学海洋学部、「ミャンマー産海綿の生態調査と化学成分の解析」
- 4) Dan Hu：中国・暨南大学薬学部、「メチル基転移酵素の結晶構造解析と機能同定」
- 5) Hoai Thi Nguyen：ベトナム・フエ大学医学薬学部、「ベトナム産天然資源中の化学成分の解析」
- 6) Shepo Shi: 北京中医薬大学、「新規Ⅲ型ポリケタイド合成酵素の X 線結晶構造解析」
- 7) Bui Thi Buu Hue: ベトナム・カントー大学自然化学部、「細胞毒性を有する新規アルカロイドの合成」
- 8) Prof. Jan Tytgat: University of Leuven, Leuven, Belgium “Electrophysiological studies of peptide neurotoxins from venomous animals”
- 9) Dr. Marisa Rangel: Butantan Institute, São Paulo, Brazil “Cytolytic peptides in solitary wasp venom”

## ◇研究費取得状況

- 1) 基盤研究（B）（海外学術調査）（代表：森田洋行）「あらたな創薬資源の採集調査と成分解析及び遺伝資源バンクの構築」
- 2) 基盤研究（B）（代表：森田洋行）「DABB ファミリー酵素を素材とした新規ポリケタイド閉環酵素の創出」
- 3) 新学術領域（研究領域提案型）（代表：森田洋行）「植物由来新規ポリケタイド閉環酵素の探索と物質生産」
- 4) 基盤研究（A）（分担：森田洋行）「新規ペプチドエピメラーゼ類の反応基盤解明」
- 5) 特別研究員奨励費（受容研究者：森田洋行）「カメルーン産薬用植物の抗菌活性成分に関する研究」

- 6) JSPS 調査研究費（受入研究者：森田洋行）「ミャンマー産海綿からの新規生物活性化合物の探索」
- 7) 小林国際奨学財団研究助成（代表：森田洋行）「未利用薬用資源からの医薬品シードの探索と遺伝資源バンクの拡張」
- 8) 小林国際奨学財団研究助成（代表：ウォン チン ピアウ）「マレーシア酸性雲霧林からの放線菌及びグラム陰性桿菌の採集とそれらの化学成分の解析」
- 9) 田村科学技術振興財団（代表：ウォン チン ピアウ）「院内感染菌 *Stenotrophomonas maltophilia* に有効な抗菌剤の開発を指向した新規ペプチドグリカン合成酵素群の立体構造基盤の確立」
- 10) 学長裁量経費（代表：ウォン チン ピアウ）「マレーシア酸性雲霧林に生育する好酸性桿菌と放線菌からの生物活性物質の探索」

#### ◇研究室在籍者

- 大学院修士1年：陳 昕蕊（10月入学）  
 大学院修士1年：Battsengel Nomin-Erdene（10月入学）  
 大学院修士2年：趙 洋（10月入学）  
 大学院修士2年：劉 倩倩（10月入学）  
 大学院修士2年：禹 甫庚  
 大学院修士2年：Sherif Adel Arafa Aly Mohamed ElSabbagh  
 大学院修士2年：杜 凱莉（9月修了）  
 大学院博士1年：Prema  
 大学院博士2年：奇 大源  
 大学院博士3年：Nguyen Minh Hien  
 大学院博士4年：禹 昭年（10月入学）  
 研 究 員：紺野 勝弘（JICA）  
 研 究 員：Nwet Nwet Win（JSPS 招聘研究員）  
 研 究 員：Maurice D Awouafack（JSPS 外国人特別研究員）（～11月）  
 研 究 員：Ahmed Atef El-Beih（エジプト政府奨学金）（8月～1月）  
 研 究 員：Rahmat Kurniawan（インドネシア・サンドイッチプログラム）（12月～）  
 研 究 員：包 保全（中国政府奨学金）（1月～）  
 研 究 員：Chan Myae Kaw（杉谷キャンパス国際交流基金）（7月～8月）  
 研 究 員：Sherif Ahmed Muhammed Ahmed Hamdy（エジプト政府奨学金）（2月～）  
 研 究 生：Yuan-E Lee（10月～3月）

#### ◇学位（修士，博士）取得者

修士論文：

Sherif Adel Arafa Aly Mohamed ElSabbagh : X-ray crystal structure analysis of the 3'-O-Methyltransferase AlmCII

禹 甫庚 : Studies on catalytic potential of olivetolic acid cyclase to synthesize unnatural aromatic octaketides

博士論文：

禹 昭年 : Melanogenesis regulatory constituents from *Premna serratifolia*, *Jatropha multifida* and *Clathria prolifera* collected in Myanmar

Nguyen Minh Hien : Studies on antibacterial and cytotoxic secondary metabolites of Vietnamese marine sponges: *Spongia* sp., *Xestospongia testudinaria*, and *Clathria reinwardti*