

土壤真菌 *Curvularia affinis* HS-FG-196 抗肿瘤化学成分的再研究陈丽君¹, 张宝新², 张杭锋², 张辉^{2*}, 王继栋²¹台州市立医院西药房; ²浙江省抗真菌药物重点实验室 浙江海正药业股份有限公司, 台州 318000

摘要:为对土壤真菌 *Curvularia affinis* HS-FG-196 的次级代谢产物及其体外抗肿瘤活性进行进一步研究。实验采用大孔吸附树脂 HP-20 树脂柱、硅胶柱、凝胶 LH-20 柱及半制备高效液相色谱柱从 *Curvularia affinis* HS-FG-196 的发酵培养物中分离得到六个单体化合物 (1~6)。利用 ¹H NMR、¹³C NMR、¹H-¹H COSY、HMQC、HMBC、IR、UV 和 MS 等波谱分析方法对其进行了结构鉴定, 分别是: pyrenocine S (1)、pyrenocine B (2)、pyrenocine E (3)、pyrenocine I (4)、pyrenochaetic acid B (5) 和 pyrenochaetic acid C (6), 其中化合物 1 是新化合物。对所得单体化合物进行了体外抗肿瘤活性测试, 结果显示化合物 1、2、3 对肿瘤细胞 A549、HCT-116、ACHN、K562 和 HepG2 表现出较强的活性。

关键词:土壤真菌; 代谢产物; 棘壳孢素; 棘壳孢酸; 抗肿瘤活性

中图分类号: R284; R978

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2019)5-0838-05

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2019.5.016

Further study on the antitumor chemical constituents from soil fungus *Curvularia affinis* HS-FG-196

CHEN Li-jun¹, ZHANG Bao-xin², ZHANG Hang-feng², ZHANG Hui^{2*}, WANG Ji-dong²

¹Taizhou Municipal Hospital pharmacy, Taizhou 318000, China; ²Zhejiang Key Laboratory of Antifungal Drugs, Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co., Ltd, Taizhou, 318000, China

Abstract: Six compounds (1-6) were obtained by using Diaion HP-20 column, silica gel column, Sephadex LH-20 column and semi-preparative HPLC during the further investigation on the chemical constituents of the soil fungus *Curvularia affinis* HS-FG-196. Their structures were determined on the basis of spectroscopic analysis, including ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹H-¹H COSY, HMQC and HMBC, as well as HR-TOF-MS and compared with the data reported in the literature. Pyrenocine S (1) was a new compound and the 5 known compounds were identified to be pyrenocine B (2), pyrenocine E (3), pyrenocine I (4), pyrenochaetic acid B (5) and pyrenochaetic acid C (6). The cytotoxicity of these compounds was assayed *in vitro* against the human tumor cells A549, HCT-116, ACHN, K562 and HepG2. As a result, compounds 1, 2, 3 showed strong cytotoxic activity and the remaining three compounds showed weak activity.

Key words: soil fungus; secondary metabolites; pyrenocines; pyrenochaetic acids; cytotoxic activity

棘壳孢素(pyrenocines)是1979年Sato, H.等人从洋葱粉色根腐病菌(*Pyrenochaeta terrestris*)分离得到的植物毒素,他们从中得到pyrenocines A和B^[1],同年申请了pyrenocines A和B的专利,保护了其制备方法以及作为植物生长抑制剂的用途^[2]。但是在后续的研究中,他们发现其结构被鉴定错误,Sato, H.等人1981年通过单晶衍射确定了其结构^[3]。在对*P. terrestris*次级代谢产物的进一步研究中,Sato,

H.等人首次从该菌的次级代谢产物中发现的另一类新的植物毒素—棘壳孢酸(pyrenochaetic acids),他们从中分离得到pyrenochaetic acids A, B和C,并报道了其之间的相互转化及对植物生长的抑制作用^[4]。这类化合物后续报道较少,但是pyrenocines类化合物被大量发现,如pyrenocines C-R等^[5-9],同时这类化合物的生物活性也得到了更大的发掘。Pyrenocines除具有抑制植物生长的植物毒素作用外还具有抗菌、抗真菌、抗锥体虫、抗疟乃至细胞毒素活性^[6],其丰富的生物活性决定其具有很好的研究价值及开发潜力。

在前期研究中^[10],我们从土壤真菌 *Curvularia*

收稿日期: 2018-09-10 接受日期: 2019-02-22

基金项目: 台州市 211 人才工程青年拔尖人才项目(QBX1802001)

* 通信作者 Tel: 86-576-88827216; E-mail: huizhang@hisunpharm.com

affinis HS-FG-196 中分离得到两个新化合物 pyrenocine J、pyrenochaetic acid D 和两个已知化合物 pyrenocine A、pyrenochaetic acid A。本文对土壤真菌 *Curvularia affinis* HS-FG-196 的代谢产物进行了进一步的研究,分离得到六个单体化合物 pyrenocine S (1)、pyrenocine B (2)、pyrenocine E (3)、pyrenocine I (4)、pyrenochaetic acid B (5) 和 pyrenochaetic acid C (6)。化合物 1~6 的化学结构见图 1。本文报道了化合物 1~6 的结构鉴定及其体外抑制肿瘤细胞株 A549、HCT-116、ACHN、K562 和 HepG2 的活性。

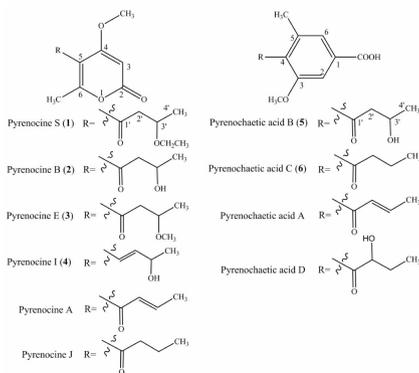


图 1 Pyrenocine A, Pyrenocine J, Pyrenochaetic acid A, Pyrenochaetic acid D 和化合物 1~6 的结构式

Fig. 1 Structures of Pyrenocine A, Pyrenocine J, Pyrenochaetic acid A, Pyrenochaetic acid D and compounds 1-6

1 仪器与材料

1.1 仪器与试剂

1.1.1 仪器

50 L 发酵罐(上海国强生化工程装备公司); MULTIFUGE X3 离心机(美国 Thermo 公司); Agilent 1100 型高效液相色谱(HPLC)仪,半制备 ODS 反相色谱柱(250 mm × 9.4 mm)(美国 Agilent 公司); Bruker-AVANCE400 型核磁共振(NMR)仪(德国 Bruker 公司); Thermo Finnigan-LCQ Advantage 质谱(MS)仪(美国 Thermo 公司); M5 酶标仪(美国 Molecular Devices 公司)。

1.1.2 试剂

Doxorubicin (>99%, 浙江海正药业股份有限公司); RPMI-1640 和 DMEM/F-12 1:1 培养基(美国 Hyclone 公司); 胎牛血清(生工生物工程股份有限公司); 胰酶(国药集团化学试剂有限公司); PBS(美国 Gibco 公司); Cell Counting Kit-8 (CCK-8) 试剂盒(DojinDo Laboratories); DMSO(上海凌峰化学有限

公司); 分析用甲醇、氯仿、乙醇、丙酮等购自国药集团化学试剂有限公司; 色谱用甲醇、乙腈购自美国 Fisher 公司。

1.2 培养基

1.2.1 斜面培养基

马铃薯 200 g(去皮,切成小块,加水煮沸 30 min,4~6 层纱布过滤,收集滤液),葡萄糖 20 g,琼脂 20 g,用水定容至 1 000 mL,120 °C 高压灭菌 20 min。

1.2.2 种子培养基

土豆淀粉 30 g,葡萄糖 40 g,蛋白胨 4 g, MgSO₄ · 7H₂O 1 g, KH₂PO₄ 2 g,用水定容至 1 000 mL,120 °C 高压灭菌 20 min。

1.2.3 发酵培养基

土豆淀粉(1.0%),葡萄糖(0.4%),蛋白胨(0.2%),酵母提取物(0.2%),MgSO₄(0.2%),CaCl₂(0.1%),pH 7.8,高压灭菌 20 min。

1.3 菌株

产生菌由山东农业大学张天宇教授提供。2006 年,该菌株由山东农业大学硕士研究生张伟分离自吉林省白河市土豆地土壤,并鉴定其为 *C. affinis*(菌株编号为 HSAUP₀₄4489)。^[11] 目前,该菌株保存在浙江海正药业股份有限公司中央研究院,菌种鉴定保藏室,菌株编号为 HS-FG-196。

1.4 细胞株

人肺癌细胞株 A549,人肝癌细胞株 HepG2,人宫结肠癌细胞株 HCT-116,人肾癌细胞株 ACHN 和白白血病细胞 K562 均购自武汉大学。

2 实验方法

2.1 菌株发酵

取保存的菌株斜面,挑取适量菌丝或孢子,接种至斜面培养基上,于 28 °C,活化培养 5 天。将斜面培养物接入种子培养基,温度 30 °C,于 250 rpm 摇床上培养约 4 天,然后将种子液按照 10% 的接种量接入装有 30 L 发酵培养基的 50 L 发酵罐中,温度 28 °C,通气量 1 m³ · h⁻¹,转速 100 rpm,发酵周期为 7 天,最后得到发酵液 30 L。

2.2 提取与分离

30 L 发酵液经过离心得到菌丝体及上清液。其中菌丝体用 5.0 L 甲醇(MeOH)浸泡过夜,过滤得甲醇提取液;上清液上 Diaion HP-20 树脂柱,上完样后先用水洗涤,然后用 95% 乙醇(EtOH)洗脱,并收集乙醇洗脱液。合并所得甲醇提取液及乙醇洗脱

液,在 45 °C 减压浓缩至干,得到总浸膏 55.0 g。

总浸膏经硅胶柱层析(100 ~ 200 目),以 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}(90:10 \sim 50:50)$ 梯度洗脱,分别收集流分。各流分经过薄层层析检测,合并得到 3 个部分 Fraction-1, Fraction-2 和 Fraction-3。再将每部分经过 Sephadex LH-20 凝胶柱层析,得到对应的三个组分 Subfraction-1, Subfraction-2, 和 Subfraction-3。此 3 个组分再用半制备高压液相(semi-preparative HPLC)进行反相色谱分离,最后得到单体化合物。其详细步骤如下:

Subfraction-1 在以下条件进行反相色谱分离:洗脱剂($\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} = 45:55$),流速(1.5 mL/min),检测波长($\lambda = 254 \text{ nm}$),收集保留时间为 15.6 min 的峰得到化合物 **1**(15.7 mg);收集保留时间为 6.1 min 的峰,然后其再经过下列色谱条件进行纯化(洗脱剂($\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} = 35:65$),流速(1.5 mL/min),检测波长($\lambda = 254 \text{ nm}$),收集保留时间为 17.1 min 的峰得到化合物 **3**(7.6 mg)。

Subfraction-2 在以下条件进行反相色谱分离:洗脱剂($\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} = 50:50$),流速(1.5 mL/min),检测波长($\lambda = 254 \text{ nm}$),收集保留时间为 16.5 min 的峰得到化合物 **6**(11.7 mg);收集 6.6 ~ 8.7 min 的峰,然后经过下列色谱条件进行纯化(洗脱剂($\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} = 25:75$),流速(1.5 mL/min),检测波长($\lambda = 254 \text{ nm}$),收集保留时间为 11.7 min 的峰得到化合物 **2**(55.0 mg),收集保留时间为 13.5 min 的峰得到化合物 **4**(4.3 mg)。

Subfraction-3 在以下条件进行反相色谱分离:洗脱剂($\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} = 40:60$),流速(1.5 mL/min),检测波长($\lambda = 254 \text{ nm}$),收集保留时间为 8.6 min 的峰得到化合物 **5**(5.6 mg)。

2.3 体外抗肿瘤试验

采用 CCK8 法测试所得化合物体外抑制 A549、HCT-116、AGHN、K562 和 HepG2 等肿瘤细胞株的活性。实验流程参照已发表的文献^[12,13]。

3 结果

3.1 分离所得单体化合物性状与结构鉴定

化合物 **1** 白色针状晶体(CH_3COCH_3); mp. 86 ~ 87 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} 0$ (c 0.062, EtOH); UV (EtOH) λ_{max} ($\log \epsilon$): 257 (3.52), 205 (3.79) nm; IR (KBr) ν_{max} 1727, 1677, 1610, 1555, 1456, 1407, 1259, 1210, 1106, 992 cm^{-1} , 其中在 1677, 1610 和 1555 cm^{-1} 处的吸收峰提示分子中含有 α -吡喃酮环。ESI-MS (posi-

tive) 给出 m/z 255 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 提示化合物的分子量为 254。HR-ESI-MS 图谱给出 m/z 277.1051 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (计算值为 277.1046), 确定化合物分子式为 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5$ 。

红外光谱显示化合物 **1** 是一个 α -吡喃酮类的化合物。将化合物 **1** 的核磁数据与已知化合物 pyrenocine E 的核磁数据^[5] 进行比较, 结果显示化合物 **1** 与 pyrenocine E 只是在 C-3' 位的一个连接基团不一样, 他们具有相似的结构。pyrenocine E 在 C-3' 位连接的是一个甲氧基($\delta_{\text{H}} 3.27, \delta_{\text{C}} 56.20$) 而化合物 **1** 连接的是一个乙氧基($\delta_{\text{H}} 3.36/3.57, \delta_{\text{C}} 64.0$ 和 $\delta_{\text{H}} 1.14, \delta_{\text{C}} 15.5$)。通过 $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY, HMQC 和 HMBC 等 2D NMR 波谱可以进一步证明上述结果。在 HMBC 谱图中(图 2), H-3 ($\delta_{\text{H}} 5.49$) 与 C-2, C-4 和 C-5, 4-OCH₃ ($\delta_{\text{H}} 3.87$) 与 C-4 及 6-CH₃ ($\delta_{\text{H}} 2.28$) 与 C-5 和 C-6 的相关性表明化合物 **1** 具有和 pyrenocine E 一样的 4-甲氧基-6-甲基- α -吡喃酮母核。 $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY 谱图中(图 2) 3'-OCH₂CH₃, $\delta_{\text{H}} 3.36, 3.57$ 和 3'-OCH₂CH₃, $\delta_{\text{H}} 1.14$, H-3' ($\delta_{\text{H}} 3.96$) 与 H-4' ($\delta_{\text{H}} 1.21$) 和 H-2' ($\delta_{\text{H}} 2.97, 2.75$) 的相关性及 HMBC 谱图中(图 2) H-3' 和 C-3'-OCH₂CH₃ ($\delta_{\text{C}} 64.0$), H-3'-OCH₂CH₃ ($\delta_{\text{H}} 3.36, 3.57$) 和 C-3' ($\delta_{\text{C}} 71.9$), H-4' 和 C-2' ($\delta_{\text{C}} 51.8$) 进一步确定了化合物 **1** 的结构, 如图 2 所示。

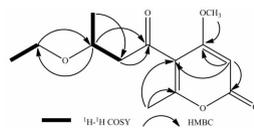


图 2 化合物 **1** 的 $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY 和 HMBC 相关图

Fig. 2 $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY and HMBC correlations of new compound **1**

通过 $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY, HMQC 和 HMBC 等 2D NMR 波谱分析, 对该化合物的全部碳信号和氢信号进行了归属(表 1)。经 SciFinder 网络检索, 未发现相关报道, 表明这是一个新的 pyrenocines 类化合物, 我们将其命名为 pyrenocine S。

化合物 **2** 白色固体(CHCl_3); ^1H NMR ($\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}$) δ : 5.50 (1H, s, H-3), 4.31 (1H, s, H-3'), 3.88 (3H, s, H-4-OCH₃), 2.91 dd (1H, $J = 17.4, 3.3 \text{ Hz}$, H-2'a), 2.82 dd (1H, $J = 17.4, 8.6 \text{ Hz}$, H-2'b), 2.28 (3H, s, H-6-CH₃), 1.24 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, H-4'); ^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3, 100 \text{ MHz}$) δ : 163.8 (s, C-2), 87.8 (d, C-3), 168.3 (s, C-4), 56.5 (q, C-4-OCH₃), 115.5 (s, C-5), 162.4 (s, C-6), 18.6 (q, C-

表1 化合物1的氢谱和碳谱

Table 1 ^1H (400 MHz) and ^{13}C (100 MHz) NMR data of new compound **1** in CDCl_3

No.	^{13}C	^1H (ppm, J in Hz)
2	162.7 s	-
3	87.6 d	5.49 s(1H)
4	168.4 s	-
4-OCH ₃	56.4 q	3.87 s(3H)
5	116.0 s	-
6	163.5 s	-
6-CH ₃	18.4 q	2.28 s(3H)
1'	199.4 s	-
2'	51.8 t	2.97 dd(1H, 16.0, 8.3)
	2.75 dd(1H, 16.0, 4.7)	
3'	71.9 d	3.96 m(1H)
3'-OCH ₂ CH ₃	64.0 t	3.57 m(1H);
	3.36 m(1H)	
3'-OCH ₂ CH ₃	15.5 q	1.14 t(3H, 7.0)
4'	19.6 q	1.21 d(3H, 6.2)

6-CH₃), 201.0 (s, C-1'), 52.8 (t, C-2'), 64.3 (d, C-3'), 22.8 (q, C-4'); ESI-MS: m/z 227 [M + H]⁺。以上数据与文献^[1,3]报道一致, 鉴定化合物**2**为 pyrenocine B。

化合物 3 白色固体 (CHCl₃); ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 5.48 (1H, s, H-3), 3.86 (3H, s, H-4-OCH₃), 3.83 (1H, m, H-3'), 3.27 (3H, s, H-3'-OCH₃), 2.94 dd (1H, J = 16.0, 8.3 Hz, H-2'a), 2.74 dd (1H, J = 15.9, 4.7 Hz, H-2'b), 2.25 (3H, s, H-6-CH₃), 1.19 (3H, d, J = 6.1 Hz, H-4'); ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 163.5 (s, C-2), 87.6 (d, C-3), 168.4 (s, C-4), 56.4 (q, C-4-OCH₃), 115.9 (s, C-5), 162.6 (s, C-6), 18.3 (q, C-6-CH₃), 199.4 (s, C-1'), 51.6 (t, C-2'), 73.7 (d, C-3'), 56.2 (q, C-3'-OCH₃), 18.9 (q, C-4'); ESI-MS: m/z 241 [M + H]⁺。以上数据与文献^[5]报道一致, 鉴定化合物**3**为 pyrenocine E。

化合物 4 白色固体 (CHCl₃); ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 6.23 (1H, d, J = 16.1 Hz, H-1'), 5.98 (1H, dd, J = 16.1, 6.0 Hz, H-2'), 5.48 (1H, s, H-3), 4.45 (1H, s, H-3'), 3.83 (3H, s, H-4-OCH₃), 2.32 (3H, s, H-6-CH₃), 1.36 (3H, d, J = 6.4 Hz, H-4'); ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 163.8 (s, C-2), 87.8 (d, C-3), 170.2 (s, C-4), 56.1 (q, C-4-OCH₃), 110.1 (s, C-5), 163.8 (s, C-6), 18.4 (q, C-6-

CH₃), 118.4 (d, C-1'), 139.9 (d, C-2'), 69.0 (dzhu, C-3'), 23.5 (q, C-4'); ESI-MS: m/z 211 [M + H]⁺。以上数据与文献^[6]报道一致, 鉴定化合物**4**为 pyrenocine I。

化合物 5 白色固体 (CHCl₃); ^1H NMR (CD₃SOCD₃, 400 MHz) δ : 13.14 (1H, s, H-1-COOH), 7.44 (1H, s, H-6), 7.40 (1H, s, H-2), 4.08 (1H, m, H-3'), 3.84 (3H, s, H-3-OCH₃), 2.20 (3H, s, H-5-CH₃), 2.82 (2H, m, H-2'), 1.12 (3H, d, J = 6.2 Hz, H-4'); ^{13}C NMR (CD₃SOCD₃, 100 MHz) δ : 135.0 (s, C-1), 167.2 (s, C-1-COOH), 109.7 (d, C-2), 156.3 (s, C-3), 56.3 (q, C-3-OCH₃), 132.6 (s, C-4), 136.0 (s, C-5), 18.9 (q, C-5-CH₃), 124.3 (d, C-6), 206.0 (s, C-1'), 53.9 (t, C-2'), 63.3 (d, C-3'), 24.2 (q, C-4'); ESI-MS: m/z 251 [M-H]⁻。以上数据与文献^[4]报道一致, 鉴定化合物**5**为 pyrenochaetic acid B。

化合物 6 白色固体 (CHCl₃); ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 11.06 (1H, br s, H-1-COOH), 7.59 (1H, s, H-6), 7.47 (1H, s, H-3), 3.87 (3H, s, H-3-OCH₃), 2.75 (2H, m, H-2'), 2.27 (3H, s, H-5-CH₃), 1.73 (2H, m, H-3'), 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz, H-4'); ESI-MS: m/z 235 [M-H]⁻。以上数据与文献^[4]报道一致, 鉴定化合物**6**为 pyrenochaetic acid C。

3.2 体外抗肿瘤活性

以 A549、HCT-116、ACHN、K562 和 HepG2 肿瘤细胞株为模型, 用 CCK-8 法对本菌所得化合物**1**~**6**、pyrenocine J、pyrenochaetic acid D、pyrenocine A 和 pyrenochaetic acid A 的细胞毒活性进行了初步评价, 结果显示化合物**1**、**2**、**3**、pyrenocine A 和 pyrenochaetic acid A 对肿瘤细胞 A549、HCT-116、ACHN、K562 和 HepG2 表现出较强的活性; 其余化合物对上述肿瘤细胞表现出较弱的活性。活性结果见表 2。

4 讨论

本文对一株分离自土豆根部的土壤真菌 *C. affinis* HS-FG-196 的次级代谢产物进行了再研究, 共分离得到六个单体化合物(**1**~**6**), 利用各种波谱学方法结合理化性质分析鉴定了所有化合物的结构, 其中化合物**1**为新化合物。在对其进行抗肿瘤活性评价中, 我们发现化合物**1**、**2**、**3**、pyrenocine A 和 pyrenochaetic acid A 对肿瘤细胞 A549、HCT-116、ACHN、K562 和 HepG2 表现出较强的活性; 化合物**4**~**6**、Pyrenocine J 和 Pyrenochaetic acid D 对上述肿

表2 化合物1~6的细胞毒活性数据

Table 2 Cytotoxicity of compounds 1-6 against tumor cell lines

化合物 Compounds	IC ₅₀ (μg/mL)				
	A549	HCT-116	ACHN	K562	HepG2
Pyrenocine S(1)	29.35	6.91	3.83	3.83	5.24
Pyrenocine B(2)	3.92	ND ^a	ND	12.20	ND
Pyrenocine E(3)	4.16	ND	ND	9.52	1.83
Pyrenocine I(4)	43.53	ND	ND	> 100	67.03
Pyrenocine J	> 100	> 100	63.45	> 100	28.50 ^c
Pyrenocine A	0.97	3.15	1.80	13.20	5.90 ^c
Pyrenochaetic acid B(5)	69.98	ND	ND	> 100	ND
Pyrenochaetic acid C(6)	34.35	ND	ND	50.425	ND
Pyrenochaetic acid A	4.63	20.15	17.61	17.61	4.57
Pyrenochaetic acid D	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100 ^c
Doxorubicin ^b	0.37	0.06	0.08	0.08	0.02

注:^aND表示未检测;^b阳性对照药物;^c数据已发表在参考文献10。

Note:^aND; No detection;^bPositive control drug;^cData have been reported in Ref. 10.

瘤细胞表现出较弱的活性。在具有相同母核条件下,化合物活性相差较大,因此,化合物抗肿瘤活性与其侧链关系紧密。其中 pyrenocines A 和 pyrenochaetic acid A 的侧链(*E*)-but-2-en-1-one 与 globosumone A 的侧链^[14]非常相似,而且他们的活性强于其各自具有相同母核的化合物^[14-16]。因此,我们推测(*E*)-but-2-en-1-one 是一个抗肿瘤活性官能团。

参考文献

- Sato H, Konoma K, Sakamura S. Phytotoxins produced by onion pink root fungus, *Pyrenochaeta terrestris* [J]. Agr Biol Chem, 1979, 43: 2409-2411.
- Sakamura S, Sato H. Pyrenocine A and pyrenocine B. JP55118482 [P]. 1980-9-11.
- Sato H, Konoma K, Sakamura S, et al. X-ray crystal structure of pyrenocine A, a phytotoxin from *Pyrenochaeta terrestris* [J]. Agr Biol Chem, 1981, 45: 795-797.
- Sato H, Konoma K, Sakamura S. Three new phytotoxins produced by *Pyrenochaeta terrestris*: pyrenochaetic acids A, B and C [J]. Agr Biol Chem, 1981, 45: 1675-1679.
- Amagata T, Minoura K, Numata A. Cytotoxic metabolites produced by a fungal strain from a *Sargassum alga* [J]. J Antibiot, 1998, 51: 432-434.
- Hashida J, Niitsuma M, Iwatsuki M, et al. Pyrenocine I, a new pyrenocine analog produced by *Paecilomyces* sp. FKI-3573 [J]. J Antibiot, 2010, 63: 559-561.
- Hussain H, Ahmed I, Schulz B, et al. Pyrenocines J-M: four new pyrenocines from the endophytic fungus, *Phomopsis* sp. [J]. Fitoterapia, 2012, 83: 523-526.
- Yang ZJ, Bao LX, Yin Y, et al. Pyrenocines N-O: two novel pyrones from *Colletotrichum* sp. HCCB03289 [J]. J Antibiot, 2014, 67: 791-793.
- El-Elimat T, Raja HA, Day CS, et al. α-Pyrone derivatives, tetra/hexahydroxanthones, and cyclodepsipeptides from two freshwater fungi [J]. Bioorgan Med Chem, 2017, 25: 795-804.
- Zhang H, Mao LL, Qian PT, et al. Two new metabolites from a soil fungus *Curvularia affinis* strain HS-FG-196 [J]. J Asian Nat Prod Res, 2012, 14: 1078-1083.
- Zhang W. Soil dematiaceous hyphomycetes from cold temperate zone-temperate zone of northeast China [D]. Shandong: Shandong Agricultural University (山东农业大学), 2006.
- Wang JD, Zhang H, Yang XH, et al. HS071, a new furan-type cytotoxic metabolite from *Streptomyces* sp. HS-HY-071 [J]. J Antibiot, 2008, 61: 623-626.
- Du MN, Jiang N, Zhang LJ, et al. Two anthrabenoxocinone metabolites from *Streptomyces* sp. HS-NF-496 [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2017, 29: 1683-1687.
- Bashyal BP, Wijeratne EMK, Faeth SH, et al. Globosumones A-C, cytotoxic Orsellinic acid esters from the sonoran desert endophytic fungus *Chaetomium globosum* [J]. J Nat Prod, 2005, 68: 724-728.
- Amagata T, Minoura K, Numata A. Cytotoxic metabolites produced by a fungal strain from a *Sargassum alga* [J]. J Antibiot, 1998, 51: 432-434.
- Nilanonta C, Isaka M, Kittakoop P, et al. New diketopiperazines from the entomopathogenic fungus *Verticillium hemip-terigenum* BCC 1449 [J]. J Antibiot, 2003, 56: 647-651.