

络石内生菌 *Myrothecium roridum* 产生的一个新单端孢霉烯大环内酯韩旭^{1,2}, 李晓雯¹, 张凤¹, 方蕾¹, 申丽^{1,2*}

(1. 扬州大学医学院, 江苏扬州 225009; 2. 江苏省中西医结合老年病防治重点实验室, 江苏扬州 225009)

摘要: 采用硅胶柱色谱、Sephadex LH-20 凝胶柱色谱以及高效液相色谱法从络石 (*Trachelospermum jasminoides*) 内生菌 *Myrothecium roridum* IFB-E008 发酵液的粗浸膏中分离得到 3 个化合物。经高分辨质谱、一维和二维核磁共振谱及文献比对等方法, 鉴定为: 3'-iso-isororidin A (**1**)、verrol (**2**) 和 *N*-乙酰色胺 (**3**), 其中, 3'-iso-isororidin A (**1**) 是一个未见文献报道的新单端孢霉烯大环内酯。体外细胞毒活性测定表明, 化合物 **2** 对人胃癌细胞株 SGC-7901 具有一定的抑制活性, 半数抑制浓度 (half inhibition concentration, IC₅₀) 为 59.79 μg·mL⁻¹ (158.1 μmol·L⁻¹), 阳性对照顺铂的 IC₅₀ 值为 6.58 μg·mL⁻¹ (21.9 μmol·L⁻¹)。

关键词: 络石; 内生菌; *Myrothecium roridum*; 次生代谢产物; 单端孢霉烯

中图分类号: R931 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2024)10-2889-05

A new trichothecene macrolide from endophyte *Myrothecium roridum* associated with *Trachelospermum jasminoides*

HAN Xu^{1,2}, LI Xiao-wen¹, ZHANG Feng¹, FANG Lei¹, SHEN Li^{1,2*}

(1. Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225009, China; 2. Jiangsu Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Treatment of Senile Diseases, Yangzhou 225009, China)

Abstract: Three compounds were obtained from the crude extract of the fermentation broth of endophyte *Myrothecium roridum* IFB-E008 in *Trachelospermum jasminoides* by silica gel column chromatography, Sephadex LH-20 gel column chromatography and high performance liquid chromatography. They were determined as 3'-iso-isororidin A (**1**), verrol (**2**) and *N*-acetyltryptamine (**3**), respectively, through HR-MS, 1D and 2D NMR and literature comparison. 3'-iso-isororidin A (**1**) is a new trichothecene macrolide that has never been reported in the literature. The *in vitro* cytotoxicity assay showed that compound **2** had certain cytotoxicity against the human gastric cell line SGC-7901 with half inhibition concentration (IC₅₀) of 59.79 μg·mL⁻¹ (158.1 μmol·L⁻¹), while IC₅₀ value of the positive control cisplatin was 6.58 μg·mL⁻¹ (21.9 μmol·L⁻¹).

Key words: *Trachelospermum jasminoides*; endophyte; *Myrothecium roridum*; secondary metabolite; trichothecene

单端孢霉烯是一类以 12,13-epoxytrichothec-9-ene (EPT) 为骨架特征的倍半萜烯化合物, 其主要是由位于不同染色体上的 16 个 *TRI* 基因 (*TRI1*~*TRI14*, *TRI16*

和 *TRI101*) 组成的基因簇所调控合成。一分子的法尼基焦磷酸 (farnesyl pyrophosphate, FPP) 经 *TRI5* 编码的萜烯合成酶—单端孢霉烯合成酶 (trichodiene synthase) 催化环化形成单端孢霉二烯 (trichodiene, TDN); TDN 随后经历由 *TRI1*、*TRI4*、*TRI11* 或 *TRI13* 编码的单端孢霉二烯氧化酶—细胞色素 P450 单加氧酶催化的一系列氧化反应 (包括: C-2、C-3、C-11 以及 C-12 位的氧化反应) 以及由 *TRI3*、*TRI7*、*TRI16* 或 *TRI101*

收稿日期: 2024-04-29; 修回日期: 2024-07-12.

基金项目: 国家自然科学基金项目 (21372191); 扬州市重点研发项目 (社会发展) (YZ2023068).

*通讯作者 Tel: 86-514-87992233, E-mail: shenli@yzu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2024-0415

编码的酰基转移酶催化的酯化反应,有时还会发生其他修饰反应,从而产生具有EPT骨架特征的单端孢霉烯化合物^[1]。若C-4和/或C-15继续发生生化反应,就形成复杂的单端孢霉烯化合物,包括A~D四种结构类型^[1,2];其中,type D为单端孢霉烯大环内酯,其从结构上可分为verrucarins(主要是C27化合物)和roridins(主要C29化合物)两大类。Roridins和verrucarins结构非常相似,roridins的C-6'处C2侧链氧化裂解即生成相应的verrucarins;roridins先后经历C-6',12'缩合成环、C-12',14'缩合成环可生成satratoxins、mytoxins、roritoxins和vertisporins等衍生物^[3]。C-9,10双键和C-12,13-epoxy是单端孢霉烯的典型结构特征,但一些内共生菌却能产生10,13-碳环单端孢霉烷衍生物^[4,5],内共生对单端孢霉烯生物合成的影响值得关注。

单端孢霉烯类化合物具有丰富的结构和广泛的药理活性,其中,体外抗肿瘤活性开展较多。Lakornwong等^[6]从*Myrothecium roridum*中分离得到2个新单端孢霉烯大环内酯6',12'-epoxymyrototoxin A和7'-hydroxymyrototoxin B以及4个已知类似物myrototoxin B、myrototoxin D hydrate、2',3'-epoxymyrototecine A和miotoxin A。进一步研究发现,除2',3'-epoxymyrototecine A外,其他5个化合物对疟原虫*Plasmodium falciparum*均表现出显著的抗疟活性;同时具有强体外细胞毒活性,对KB细胞和NCI-H187细胞的半数抑制浓度(half inhibition concentration, IC₅₀)为0.60~112.28 nmol·L⁻¹,对Vero细胞的IC₅₀值为1.50~46.51 nmol·L⁻¹。Parvatkar等^[7]研究发现,单端孢霉烯化合物anguidin(又名:anguidine)和verrucarin A对恶性疟原虫无性血液阶段表现出良好的抗疟活性,半数有效浓度(half effective concentration, EC₅₀)分别为6.16和0.45 nmol·L⁻¹。值得一提的是,anguidin曾作为抗肿瘤药物进入二期临床研究^[8-10]。

研究发现,单端孢霉烯大环内酯是漆斑菌*Myrothecium sp.*、毛壳菌*Chaetomium sp.*、黑色葡萄状穗菌*Stachybotrys sp.*、拟茎点霉菌*Phomopsis sp.*等真菌的特征次生代谢产物。*Myrothecium roridum* IFB-E008是从传统药用植物络石(*Trachelospermum jasminoides*)中分离获得的一株内生真菌,前期曾从其发酵液中分离得到一个新单端孢霉烯大环内酯myrototecine D^[5],本文经进一步分离纯化又得到1个新单端孢霉烯大环内酯3'-iso-isororidin A (**1**)以及2个已知物verrol^[11] (**2**)和N-乙酰色胺(*N*-acetyltryptamine)^[12] (**3**) (图1)。体外细胞毒活性测定表明,化合物**2**对人胃癌细胞株SGC-7901具有一定的增殖抑制活性。

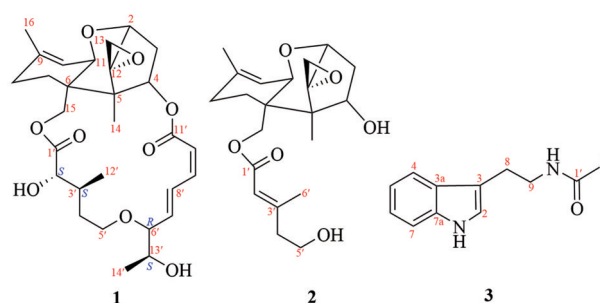


Figure 1 Structures of compounds 1–3

结果与讨论

1 结构鉴定

化合物**1**为白色固体,其高分辨电喷雾质谱(HR-ESI-MS)显示 m/z 549.270 9 [M+OH]⁻, 567.236 8 [M+Cl]⁻,说明其相对分子质量为532,分子式为C₂₉H₄₀O₉(C₂₉H₄₁O₁₀理论值为549.270 5),具有10个不饱和度。化合物**1**的¹H和¹³C NMR谱显示单端孢霉烯大环内酯化合物的特征信号^[5]。¹H NMR谱中,一对相互耦合的氢信号 $\delta_{\text{H-13a}}$ 3.10和 $\delta_{\text{H-13b}}$ 2.81 ($J = 3.6$ Hz)说明其结构中不存在12,13-环氧环,另有2个甲基单峰 $\delta_{\text{H-14}}$ 0.89和 $\delta_{\text{H-16}}$ 1.75,2个甲基双峰 $\delta_{\text{H-12'}}$ 0.91 ($J = 7.2$ Hz)和 $\delta_{\text{H-14'}}$ 1.17 ($J = 6.6$ Hz);¹³C NMR谱显示29个碳信号,包括:6个双键碳信号 $\delta_{\text{C-9}}$ 140.8、 $\delta_{\text{C-10}}$ 118.2、 $\delta_{\text{C-7}}$ 137.0、 $\delta_{\text{C-8'}}$ 127.0、 $\delta_{\text{C-9'}}$ 141.1和 $\delta_{\text{C-10'}}$ 118.9,2个羰基碳信号 $\delta_{\text{C-1'}}$ 175.3和 $\delta_{\text{C-11'}}$ 167.2。上述NMR数据说明化合物**1**是roridin型的单端孢霉烯大环内酯。进一步分析化合物**1**的¹H和¹³C NMR谱发现,其与roridin A^[13,14]和isororidin A^[15](两者分子式皆为C₂₉H₄₀O₉)比较相似,但也存在明显的差异,其可能是roridin A和isororidin A的异构体。

与roridin A和isororidin A相比,化合物**1**的C-3'和C-12'的化学位移皆向高场显著移动($\Delta\delta_{\text{C-3'}}$ = -4.1和-3.7; $\Delta\delta_{\text{C-12'}}$ = -4.0和-3.7);同时,与roridin A相比,化合物**1**的H-3'的化学位移向低场显著移动($\Delta\delta_{\text{H-3'}}$ = 0.38),H-12'的化学位移向高场显著移动($\Delta\delta_{\text{H-12'}}$ = -0.18)。这些信息提示,化合物**1**可能为roridin A和isororidin A的C-3'手性异构体,即:化合物**1**的H-3'处于 α 位、C-3'为*S*型。与roridin A和isororidin A相比,化合物**1**的C-5'、C-6'、C-7'和C-13'的化学位移皆明显向高场移动($\Delta\delta_{\text{C-5'}}$ = -2.7和-2.0; $\Delta\delta_{\text{C-6'}}$ = -2.6和-0.9; $\Delta\delta_{\text{C-7'}}$ = -2.4和-2.0; $\Delta\delta_{\text{C-13'}}$ = -2.9和-1.8);同时,与roridin A相比,H-6'和H-13'的化学位移也向低场移动($\Delta\delta_{\text{H-6'}}$ = 0.37; $\Delta\delta_{\text{H-13'}}$ = 0.18)。这说明化合物**1**与roridin A和isororidin A还可能存在C-6'和C-13'的手性异构。化合物**1**的¹H和¹³C NMR谱中, $J_{6,7} = 2.4$ Hz和 $\Delta\delta_{\text{C-7/C-8'}} = 10$,说明H-6'处于 β 位、C-6'为*R*型^[16,17]。随后

HSQC、HMBC、COSY 确证化合物 **1** 的平面结构如图 1 所示。在 NOESY 谱中, 观察到 $\delta_{\text{H-14}'}$ 1.17 与 $\delta_{\text{H-6}'}$ 3.89、 $\delta_{\text{H-7}'}$ 6.02 相关, $\delta_{\text{H-6}'}$ 3.89 和 $\delta_{\text{H-7}'}$ 6.02 相关, 说明 13'-CH₃ 处于 β 位、H-13' 处于 α 位, 因此, C-13' 为 *S* 型; 还观察到, $\delta_{\text{H-12}'}$ 0.91 与 $\delta_{\text{H-2}'}$ 4.21、 $\delta_{\text{H-5}'}$ 3.52 相关、 $\delta_{\text{H-5}'}$ 3.52 与 $\delta_{\text{H-6}'}$ 3.89 相关, 说明 H-2' 处于 β 位, C-2' 为 *S* 型 (图 2)。再结合单端孢霉烯大环内酯的生物合成途径, 将化合物 **1** 的其他手性中心构型确定为 2*R*, 4*R*, 5*S*, 6*R*, 9*S*, 10*S*, 11*R*, 12*R*。因此, 化合物 **1** 被确定为 3'-*iso*-isororidin A (图 1), 该结构尚未见文献报道, 其 ¹H 和 ¹³C NMR 谱归属列于表 1。

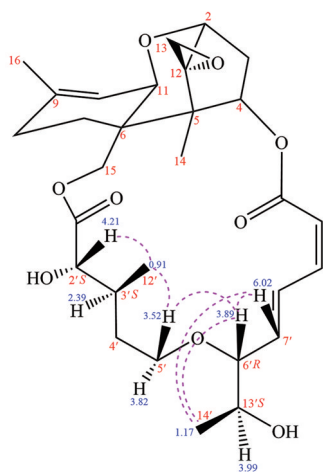


Figure 2 Key NOE correlations of compound **1**

2 体外细胞毒活性评价

MTT 法测定显示, 化合物 **2** 对人胃癌细胞株 SGC-7901 具有明显的增殖抑制活性, 其 IC₅₀ 值为 59.79 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (158.1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 而阳性对照顺铂对 SGC-7901 细胞增殖抑制的 IC₅₀ 值为 6.58 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (21.9 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。

实验部分

AVANCE600 核磁共振仪、UHR-TOF-Maxis 超高分辨飞行时间质谱仪 (德国 Bruker 公司); Hitachi Primaide 高效液相色谱仪 (日本日立公司); P200 II 高效液相色谱仪 (大连依利特分析仪器有限公司); Jasco J-810 圆二色谱仪 (日本分光公司); Thermo Series II CO₂ 培养箱 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司); SYNERGY2 多功能酶标仪 (美国 BioTek 公司) 等。

柱色谱硅胶 (200~300 目, 青岛海洋化工厂分厂); Sephadex LH-20 (瑞典 Pharmacia Biotech 公司); Apollo C18 色谱柱 (150 mm \times 4.6 mm, 5 μm , 美国 Alltech 科技有限公司); Hypersil ODS2 柱 (250 mm \times 4.6 mm, 5 μm ,

Table 1 NMR spectral data of compound **1** (CDCl₃, 600 MHz (H)/150 MHz (C), *J* in Hz)

Position	δ_{C}	δ_{H}
2	78.9	3.84 (d, 5.4)
3	34.9	2.47 (dd, 15.6, 8.4) 2.21 (m)
4	75.1	5.74 (dd, 7.8, 3.6)
5	49.2	
6	43.7	
7	20.1	1.80 (m)
		1.80 (m)
8	27.5	2.00 (m)
		1.85 (m)
9	140.8	
10	118.2	5.44 (d, 5.4)
11	66.9	3.59 (d, 5.4)
12	65.3	
13	47.7	3.10 (d, 3.6)
		2.81 (d, 3.6)
14	7.5	0.89 (s)
15	64.2	4.55 (d, 12.0)
		4.32 (d, 12.0)
16	23.3	1.75(s)
1'	175.3	
2'	74.5	4.21 (d, 2.4)
3'	33.3	2.39 (m)
4'	33.6	1.92 (m)
		1.63 (m)
5'	67.4	3.82 (m)
		3.52 (m)
6'	81.7	3.89 (m)
7'	137.0	6.02 (dd, 15.0, 2.4)
8'	127.0	7.14 (m)
9'	141.1	6.55 (t, 11.4)
10'	118.9	5.83 (d, 10.8)
11'	167.2	
12'	10.7	0.91 (d, 7.2)
13'	68.2	3.99 (m)
14'	17.8	1.17 (d, 6.6)

大连依利特分析仪器有限公司); CDCl₃ (美国 Aldrich 公司, 生产批号: MW09413); CD₃OD (青岛腾龙微波科技有限公司, 生产批号: MFSA2005T06); 色谱甲醇 (美国 TEDIA 化学试剂有限公司, 生产批号: 18080613); 人胃癌细胞株 SGC-7901 (上海生命科学研究院细胞库); RPMI 1640 培养基 (美国 Gibco 公司, 生产批号: 8123499); 四甲基偶氮唑蓝 (MTT, 美国 Amresco 公司, 生产批号: 1107S056); 顺铂注射液 (江苏豪森药业股份有限公司, 生产批号: 181103) 等。

1 提取与分离

络石内生真菌 *Myrothecium roridum* IFB-E008 (Genbank 号: EF211124) 采用查氏培养基 (蔗糖 30 g、硝酸钠 3 g、磷酸氢二钾 1 g、酵母膏 1 g、氯化钾 0.5 g、硫酸镁 0.5 g、硫酸亚铁 0.01 g 和水 1 000 mL) 进行液体发酵, 共发酵 300 瓶 (500 mL 培养基/1 000 mL 三角

瓶), 28 °C、150 r·min⁻¹培养 10 天。发酵液经乙酸乙酯萃取 3 次, 减压去除溶剂得粗浸膏 12.2 g。

发酵液粗浸膏经硅胶柱分离, 梯度洗脱(氯仿-甲醇, 100:0→0:100), 经 TLC 合并得到 6 个极性组分(Fr.1~6)。组分 Fr.2 先后经硅胶柱和 Sephadex LH-20 凝胶柱分离得到 Fr.2-1~2-3, 其中, Fr.2-3 进一步经 HPLC (Apollo C18 色谱柱, 220 nm, 甲醇-水, 53:47, 1.1 mL·min⁻¹) 分离纯化得到化合物 **1** (1.8 mg, t_R = 25.0 min)。组分 Fr.3 经硅胶柱分离, 再进一步经 HPLC (Hypersil ODS2 柱, 220 nm, 甲醇-水, 57:43, 0.5 mL·min⁻¹) 分离纯化得到化合物 **3** (9.7 mg, t_R = 10.4 min)。组分 Fr.4 经硅胶柱分离得到 Fr.4-1~4-3, 其中, Fr.4-2 再经 Sephadex LH-20 凝胶柱和 HPLC (Hypersil ODS2 柱, 220 nm, 甲醇-水, 5:5, 1 mL·min⁻¹) 分离纯化得到化合物 **2** (1.8 mg, t_R = 13.2 min)。

2 结构鉴定

3'-iso-Isororidin A (**1**) 为白色固体, 分子式 C₂₉H₄₀O₉。HR-ESI-MS m/z : 549.270 9 [M+OH]⁻, 567.236 8 [M+Cl]⁻ (C₂₉H₄₁O₁₀ 理论值: 549.270 5); UV (CH₃OH): λ_{max} (log ϵ) = 195 (4.08), 256 (3.71) nm; CD (CH₃OH): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 217 (1.95), 244 (-0.66) nm; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) 和 ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) 数据见表 1。

Verrol (**2**) 为白色固体, 分子式 C₂₁H₃₀O₆。HR-ESI-MS m/z : 401.195 2 [M+Na]⁺, 779.398 7 [2M+Na]⁺ (C₂₁H₃₀NaO₆ 理论值: 401.194 0); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ_H : 5.73 (1H, s, H-2'), 5.41 (1H, d, J = 7.2 Hz, H-10), 4.53 (1H, br d, J = 1.2 Hz H-4), 4.15 (1H, d, J = 12.6 Hz, H-15), 3.95 (1H, d, J = 12.6 Hz, H-15), 3.83 (2H, m, H-5'), 3.82 (1H, m, H-2), 3.64 (1H, d, J = 5.4 Hz, H-11), 3.11 (1H, d, J = 5.4 Hz, H-13), 2.81 (1H, d, J = 5.4 Hz, H-13), 2.59 (1H, dd, J = 15.6, 7.8 Hz, H-3), 2.42 (1H, t, J = 6.6 Hz, H-4'), 2.21 (3H, s, H-6'), 2.01 (1H, m, H-7), 1.99 (2H, m, H-8), 1.93 (1H, m, H-3), 1.77 (1H, m, H-7), 1.70 (3H, s, H-16), 0.88 (3H, s, H-14); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ_C : 166 (C-1'), 157.3 (C-3'), 140.8 (C-9), 118.5 (C-10), 117.2 (C-2'), 78.7 (C-2), 74.5 (C-4), 66.6 (C-11), 65.5 (C-12), 62.9 (C-15), 60.2 (C-5'), 49.1 (C-5), 47.6 (C-13), 43.8 (C-4'), 42.7 (C-6), 39.9 (C-3), 28.1 (C-8), 23.2 (C-16), 21.3 (C-7), 17.8 (C-6'), 7.1 (C-14)。

N-乙酰色胺 (**3**) 为白色固体, 分子式 C₁₂H₁₄N₂O。HR-ESI-MS m/z : 225.100 2 [M+Na]⁺, 203.117 6 [M+H]⁺ (C₁₂H₁₄N₂NaO 理论值: 225.099 8); ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz) δ_H : 7.49 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-4), 7.26 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-7), 7.02 (1H, d, J = 7.2, 7.8 Hz, H-5), 7.00 (1H, s, H-2), 6.93 (1H, td, J = 7.8, 6.6 Hz, H-6), 3.40

(2H, t, J = 7.2 Hz, H-9), 2.87 (2H, t, J = 7.2, 7.8 Hz, H-8), 1.85 (3H, s, H-2'); ¹³C NMR (CD₃OD, 150 MHz) δ_C : 173.2 (C-1'), 138.1 (C-7a), 128.7 (C-3a), 123.3 (C-2), 122.2 (C-5), 119.5 (C-6), 119.1 (C-4), 113.2 (C-3), 112.1 (C-7), 41.5 (C-9), 26.1 (C-8), 22.5 (C-2')。

3 体外细胞毒活性评价

参考文献^[18]方法, 采用 MTT 法测定化合物的体外细胞毒活性, 顺铂为阳性对照。收集对数生长期肿瘤细胞, 以 1×10⁴ 个/孔接种于 96 孔板, 贴壁培养 24 h 后, 药物组分别加入一定量待测化合物 (终质量浓度 1、10、20、50 和 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 阴性对照组和空白组分别加入等体积 DMSO 和培养液 (设 5 个复孔)。培养 48 h 后, 每孔加入 20 μL MTT, 继续培养 4 h; 然后弃去培养液, 每孔加入 150 μL DMSO, 37 °C 振荡 10 min, 最后用酶标仪 490 nm 波长下测定各孔吸光度。

作者贡献: 韩旭和李晓雯负责实验实施和数据处理; 韩旭负责论文撰写; 张凤参与实验实施; 方蕾负责论文审阅和修改; 申丽负责实验设计等。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

- [1] McCormick SP, Stanley AM, Stover NA, et al. Trichothecenes: from simple to complex mycotoxins [J]. *Toxins*, 2011, 3: 802-814.
- [2] Semeiks J, Borek D, Otwinowski Z, et al. Comparative genome sequencing reveals chemotype-specific gene clusters in the toxigenic black mold *Stachybotrys* [J]. *BMC Genomics*, 2014, 15: 590.
- [3] Zhu M, Cen Y, Ye W, et al. Recent advances on macrocyclic trichothecenes, their bioactivities and biosynthetic pathway [J]. *Toxins*, 2020, 12: 417.
- [4] Amagata T, Rath C, Rigot JF, et al. Structures and cytotoxic properties of trichoverroids and their macrolide analogues produced by saltwater culture of *Myrothecium verrucaria* [J]. *J Med Chem*, 2003, 46: 4342-4350.
- [5] Shen L, Ai CZ, Song YC, et al. Cytotoxic trichothecene macrolides produced by the endophytic *Myrothecium roridum* [J]. *J Nat Prod*, 2019, 82: 1503-1509.
- [6] Lakornwong W, Kanokmedhakul K, Soyong K, et al. Types A and D trichothecene mycotoxins from the fungus *Myrothecium roridum* [J]. *Planta Med*, 2019, 8: 774-780.
- [7] Parvatkar PT, Maher SP, Zhao Y, et al. *In vitro* antimalarial activity of trichothecenes against liver and blood stages of *Plasmodium* species [J]. *J Nat Prod*, 2024, 87: 315-321.
- [8] Yap HY, Murphy WK, DiStefano A, et al. Phase II study of anguidine in advanced breast cancer [J]. *Cancer Treat Rep*, 1979, 63: 789-791.
- [9] Adler SS, Lowenbraun S, Birch B, et al. Anguidine: a broad

- phase II study of the southeastern cancer study group [J]. *Cancer Treat Rep*, 1984, 68: 423-425.
- [10] Goodwin JW, Bottomley RH, Vaughn CB, et al. Phase II evaluation of anguidine in central nervous system tumors: a southwest oncology group study [J]. *Cancer Treat Rep*, 1983, 67: 285-286.
- [11] Jarvis BB, Vrudhula VM, Midiwo JO, et al. ChemInform abstract: new trichoverroids from *Myrothecium verrucaria*: verrol and 12, 13-deoxytrichodermadinene [J]. *Chem Inform*, 1983, 14: 2576-2578.
- [12] Zhao SF, Zhang X, Yuan YL, et al. Secondary metabolites of *Acorus tatarinowii* endophytic fungus *Penicillium griseofulvum* Z005 [J]. *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2023, 54: 3054-3059.
- [13] Breitenstein W, Tamm C. ¹³C-NMR spectroscopy of the trichothecane derivatives verrucarol, verrucarins A and B and roridins A, D and H [J]. *Helv Chim Acta*, 1975, 58: 1172-1180.
- [14] Steinmetz WE, Robustelli P, Edens E, et al. Structure and conformational dynamics of trichothecene mycotoxins [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71: 589-594.
- [15] Jarvis BB, Midiwo JO, Flippen-Anderson JL, et al. Stereochemistry of the roridins [J]. *J Nat Prod*, 1982, 45: 440-448.
- [16] Jarvis BB, Wang SJ. Stereochemistry of the roridins. Diastereoisomers of roridin E [J]. *J Nat Prod*, 1999, 62: 1284-1289.
- [17] Alvi KA, Rabenstein J, Woodard J, et al. 14'-Hydroxymy toxin B and 16-hydroxyroridin E, two new cytotoxic trichothecenes from *Myrothecium roridum* [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65: 742-744.
- [18] Shen L, Li LY, Zhang XJ, et al. A new indole derivative from endophyte *Myrothecium roridum* IFB-E091 in *Artemisia annua* [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2015, 50: 1305-1308.