

순비기나무(*Vitex rotundifolia*)로부터 유래한 *Penicillium* sp. JVF17가 생산하는 이차대사산물

방성희 · 심상희*
덕성여자대학교 약학대학

Secondary Metabolites Produced by *Penicillium* sp. JVF17 Isolated from *Vitex rotundifolia*

Sunghee Bang and Sang Hee Shim*

College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 01369, Korea

Abstract – An endophytic fungus, *Penicillium* sp. JVF17, was isolated from a leaf of *Vitex rotundifolia* in coastal area of Jeju island. Chemical investigation of this fungal strain resulted in the isolation of four compounds, piceol (1), cyclo (L-Pro-L-Val) (2), isochromophilone VI (3), and dicitrinin A (4). Their chemical structures were elucidated by comparison of their spectral data such as NMR and ESIMS with reported literature values.

Keywords – *Vitex rotundifolia*, *Penicillium* sp., Azaphilone

순비기나무(*Vitex rotundifolia*)는 마편초과(Verbenaceae)에 속하는 상록 관목으로서 한국, 중국, 일본 등의 열대 지역은 바닷가 모래땅에서 서식하는 사구성 열대식물 중 하나이다. 순비기나무의 열매는 ‘만형자(蔓荊子)’라고 하며 한방에서는 강장, 진정, 진통, 소염작용이 있어 감기, 두통, 신경통 및 다양한 염증과 알러지성 질환의 치료에 사용해 왔다.¹⁻³⁾ 순비기나무로부터 flavonoid류, diterpene류, terpenoid류 및 lignan류 등의 다양한 화학성분들이 분리되었으며, 이들은 항산화, 항암, 항염증, 항알러지, 진정효과 등 다양한 생리활성을 나타내는 것으로 보고되어 왔다.⁴⁻¹⁰⁾ 반면에, 순비기나무로부터 분리된 내생균에 관하여 균주 동정은 물론 그들의 이차대사산물과 생리활성에 대한 연구는 거의 보고된 바 없다.¹¹⁻¹⁴⁾

내생균(endophyte)는 식물의 조직 내에 살면서 기주 식물(host plant)에 위해를 가하지 않은 미생물을 의미한다.¹⁵⁾ 그들은 기주식물의 내부 및 외부의 환경에 따라 식물의 생장, 외부 자극에 대한 저항성, 면역활성 등에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.¹⁶⁾ 그러나 국내에서는 기주식물과 내생균의 상호작용에 대한 연구는 거의 보고된 바 없는 실정이며,

특히 열대식물과 내생균에 대한 연구 또한 거의 없다. 따라서 본 연구에서는 열대식물 중 하나인 순비기나무로부터 분리된 내생균이 생산하는 생리활성물질을 탐구하여, 기주식물인 순비기나무와 그로부터 분리된 내생균간의 상호작용에 대한 연구의 기초자료의 일환으로 실시하였다. 순비기나무로부터 분리된 내생균 *Penicillium* sp. JVF17를 분리, 동정 후 대량 배양을 하였고, 그 배양물을 유기용매로 추출하여 그 추출물로부터 4종의 화합물을 분리하였다.

재료 및 방법

실험재료 – 본 실험에 사용된 균주 *Penicillium* sp. JVF17는 2017년 5월 제주도 해안에서 채취한 순비기나무의 잎으로부터 분리된 균주를 사용하였다. 표본(JVF17)은 덕성여자대학교 약학대학 생약학 실험실에 보관하고 있다.

시약 및 기기 – ESI-MS(electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry)는 Waters micromass ZQ mass spectrometer로 측정하였다. NMR(Nuclear magnetic resonance) spectrum은 Varian spectrometer(¹H, 500 MHz; ¹³C, 125 MHz)를 사용하여 측정하였고, tetramethylsilane (TMS)을 내부표준물질로 하였으며 NMR chemical shift value는 part per million(ppm; δ) 단위로 나타내었다.

*교신저자(E-mail): sangheeshim@duksung.ac.kr
(Tel): +82-2-901-8774

Preparative HPLC는 996 PDA detector가 장착된 Waters Millipore 600시스템을 사용하였고, 칼럼은 Phenomenex Luna 5 μ m C18(2) column(250 mm \times 10 cm)을 사용하였다. Column chromatography용 고정상은 Merck silica gel (Kieselgel 60, 70-230 mesh)을 사용하였다. TLC(Thin-layer chromatography) plate는 Merck silica gel 60 F254와 RP-18 F254S를 사용하였고 결과 확인은 UV detector를 이용하여 관찰하였고 10% aqueous H₂SO₄ 시약을 이용한 발색을 병행하여 확인하였다.

균주의 분리 및 배양 - 본 실험에 사용한 균주 JVF17은 제주도 해안가에 자생하고 있는 순비기나무(*V. rotundifolia*)의 잎에서 분리 하였으며, 분리된 균주는 (주)Macrogen에 의뢰하여 ITS sequencing을 통하여 *Penicillium* sp로 규명하였다(유사성 99%). 식물내부로부터 내생균을 분리하기 위하여 7.5% H₂O₂, 70% ethanol과 멸균수로 수회 세척하여 식물표면을 살균하였고, 살균된 식물 조직을 절단하였다. 절단된 조직을 멸균수가 첨가된 e-tube에 넣고 vortexing한 후 ampicillin과 nalidixic acid가 첨가된 YME agar(500 mL 증류수당 yeast 2 g, malt 5 g, dextrose 2 g, agar 9 g)배지에 도말하였다. 배지에 자라나오는 균주를 새로운 배지에 옮겨 25°C의 배양기에서 1주일 동안 배양한 후 충분히 자란 균주를 대량배양에 사용하였고, 균주 표본은 20% glycerol에 넣어 질소 저장 탱크에서 보관하였다. 대량배양(500 mL \times 20 개)은 500 mL Erlenmeyer flask에 YME와 증류수를 넣어 autoclave로 멸균한 후, plate내에서 균주를 1.0 \times 1.0 cm의 크기로 잘라 접종하여 25°C에서 14일 동안 110 rpm으로 배양하였다.

추출 및 분리 - 배양액에 에틸아세테이트(EtOAc)를 가하여 3회 반복하여 추출하였고, 추출물을 감압농축하여 1.2 g의 추출물을 얻었다. 얻어진 추출물에 대하여 실리카 겔을 충전한 칼럼에 *n*-hexane과 acetone의 혼합 용매를 기울기 용리시켜, 총 12 개의 분획을 얻었다(Fr. 17A-17L). 얻어진 분획들 중 Fr. 17D에 대하여 C₁₈으로 충전한 칼럼에 H₂O와 acetonitrile의 혼합 용매를 사용한 preparative HPLC를 실시하여 화합물 **1**(4.0 mg)을 얻었다. Fr. 17J에 대하여 C₁₈으로 충전한 칼럼에 H₂O와 acetonitrile의 혼합 용매를 사용한 preparative HPLC를 실시하여 화합물 **2**(1.5 mg)와 **4**(2.5 mg)를 분리하였다. Fr. 17K에 대하여 실리카 겔을 충전한 칼럼에 CHCl₃와 MeOH의 혼합 용매를 기울기 용리시켜 화합물 **3**(2.3 mg)을 얻었다.

Piceol (1) - Yellow amorphous solid; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.89 (2H, d, *J*=8.5 Hz, H-3, 5), 6.84 (2H, d, *J*=8.5 Hz, H-2, 6), 2.52 (3H, s, 4-CH₃); ¹³C-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ 199.6 (C=O), 164.1 (C-4), 132.3 (C-2 and C-6), 130.3 (C-1), 116.4 (C-3 and C-5), 26.4 (COCH₃); (+) ESI-MS *m/z* 136.9 [M+H]⁺.

Cyclo(L-Pro-L-Val) (2) - White amorphous solid; $[\alpha]_D^{25}$ = -35 (c=0.03, MeOH); ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 4.21 (1H, br t, *J*=7.5 Hz, H-6), 4.04 (1H, t, *J*=2.0 Hz, H-9), 3.57 (1H, m, H-3a), 3.50 (1H, m, H-3b), 2.49 (1H, qd, *J*=7.0, 2.5 Hz, H-10), 2.32 (1H, m, H-5a), 2.03 (1H, m, H-4a), 1.94 (2H, m, H-4a, 5b), 1.09 (3H, d, *J*=7.0 Hz), 0.94 (3H, d, *J*=7.0 Hz).

Isochromophilone VI (3) - Red amorphous solid; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.17 (1H, s, H-1), 7.19 (1H, s, H-4), 7.11 (1H, d, *J*=15.5 Hz, H-10), 6.57 (1H, d, *J*=15.5 Hz, H-9), 5.78 (1H, d, *J*=10.0 Hz, H-12), 4.25 (2H, q, *J*=4.5 Hz, H₂-1'), 3.74 (2H, t, *J*=5.0 Hz, H₂-2'), 2.55 (1H, m, H-13), 2.12 (3H, s, 7-OCOCH₃), 1.92 (3H, d, *J*=1.0 Hz, H₃-17), 1.51 (3H, s, 7-CH₃), 1.47 (1H, m, H-14a), 1.37 (1H, m, H-14b), 1.04 (3H, d, *J*=6.5 Hz, H₃-16), 0.90 (3H, t, *J*=7.5 Hz, H₃-15); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 195.2 (C-8), 185.6 (C-6), 171.7 (7-OCOCH₃), 152.1 (C-3), 148.9 (C-12), 148.5 (C-5), 146.6 (C-10), 144.7 (C-1), 134.0 (C-11), 117.4 (C-9), 116.4 (C-8a), 112.8 (C-4), 101.3 (C-4a), 86.3 (C-7), 61.2 (C-2'), 57.6 (C-1'), 36.4 (C-13), 31.3 (C-14), 24.0 (7-CH₃), 20.8 (C-16), 20.3 (7-OCOCH₃), 12.9 (C-17), 12.6 (C-15); (+)ESI-MS *m/z* 456.1 [M+Na]⁺, 434.2 [M+H]⁺.

Dicitrinin A (4) - Red amorphous solid; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 6.29 (1H, s, H-7), 5.20 (1H, qd, *J*=7.0, 1.0 Hz, H-3), 4.64 (1H, ddd, *J*=15.0, 6.5, 4.0 Hz, H-2'), 3.34 (1H, dd, *J*=7.0, 4.0 Hz, H-4), 3.27 (1H, dd, *J*=7.0, 0.5 Hz, H-3'), 2.25 (3H, s, 4'-CH₃), 2.12 (3H, s, 5-CH₃), 1.42 (3H, d, *J*=6.5 Hz, 3-CH₃), 1.39 (3H, d, *J*=6.5 Hz, 2'-CH₃), 1.35 (3H, d, *J*=7.0 Hz, 3'-CH₃), 1.34 (3H, d, *J*=7.0 Hz, 4-CH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 185.7 (C-6), 161.6 (C-1), 160.5 (C-8), 149.7 (C-5'), 142.5 (C-3a'), 139.2 (C-7a'), 135.1 (C-4a), 131.6 (C-5), 119.0 (C-4'), 111.6 (C-6'), 102.8 (C-7), 100.9 (C-8a), 89.5 (C-2'), 84.6 (C-3), 46.0 (C-3'), 36.1 (C-4), 21.2 (2'-CH₃), 19.6 (3'-CH₃), 19.4 (4-CH₃), 18.9 (3-CH₃), 12.0 (4'-CH₃), 11.0 (5-CH₃); (+)ESI-MS *m/z* 381.0 [M+H]⁺.

결과 및 고찰

순비기나무의 잎 조직으로부터 분리한 균주 중 하나인 *Penicillium* sp. JVF17를 대량배양하여 EtOAc로 추출한 다음, 그 추출물에 대하여 여러 단계의 크로마토그래피를 실시하여 4종의 이차대사산물을 분리하였다(Fig. 1).

화합물 **1**은 노랑색의 무정형 고체로 분리되었다. 이 화합물의 ¹H-NMR spectrum에서, δ_H 7.89 및 6.83에서 각각

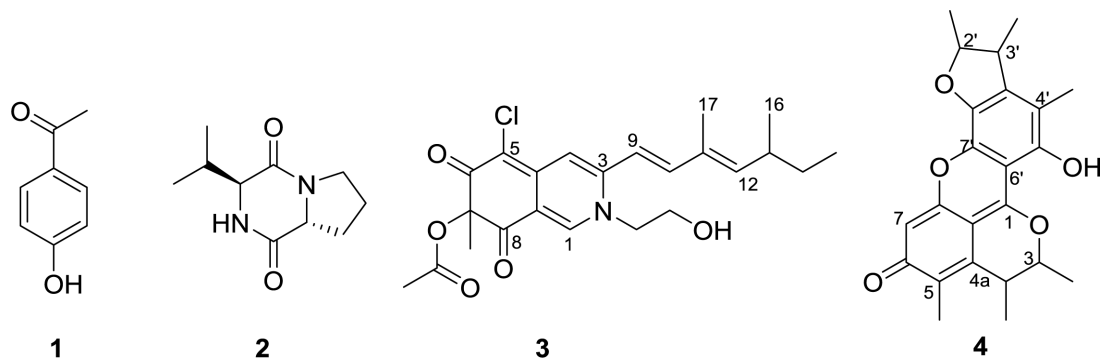


Fig. 1. Chemical structures of compounds 1-4.

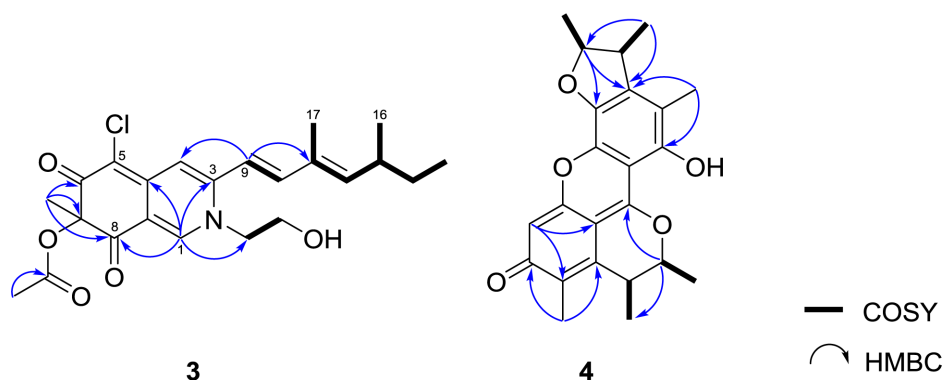


Fig. 2. Key HMBC and COSY correlations for compounds 3 and 4.

doublet($J=8.5$ Hz, 각 2H)으로 나타나는 aromatic signal을 통하여 benzene ring에 *ortho* coupling하고 있는 1,4-disubstituted benzene ring의 존재를 확인할 수 있었고, δ_{H} 2.52에서 aromatic ring에 직접 치환된 하나의 methyl기의 존재를 확인할 수 있었다. 이 화합물의 $^{13}\text{C-NMR}$ spectrum에서 1,4-disubstituted benzene ring의 중복된 탄소 시그널을 포함하여 8개의 탄소를 확인할 수 있었고, 특히 δ_{C} 164.1에서 산화된 벤젠링의 탄소를 확인하여 이 화합물이 4-hydroxy acetophenone 즉 piceol임을 확인할 수 있었다. (+)ESI-MS에서 m/z 136.9에서 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 의 ion peak를 확인하여, 이상의 데이터를 문헌과 비교하여 이 화합물을 piceol로 동정하였다.¹⁷⁾

화합물 2은 흰색의 무정형 고체로 분리되었다. 이 화합물의 $^1\text{H-NMR}$ spectrum에서 δ_{H} 4.21(1H, br t, $J=7.5$ Hz) 및 4.04(1H, t, $J=2.0$ Hz)에서 두 개의 아미노산의 알파 proton을 확인하여 이 화합물이 diketopiperazine임을 추정할 수 있었다. δ_{H} 3.57 및 3.50(each 1H, m)에서 특징적으로 나타나는 질소에 이웃한 methylene proton들로 proline이 존재함을 알 수 있었다. 또한 δ_{H} 1.09 및 0.94(each 3H, d, $J=7.0$ Hz)에서 두 개의 secondary methyl기의 존재를 확인하여, 이 화합물이 leucine 또는 valine이 존재하고 있음을 예상할 수 있

었다. 그러나, proline의 methylene signal이외에는 다른 methylene은 나타나지 않았기에, 이 화합물이 proline과 valine으로 구성된 diketopiperazine임을 알 수 있었다. 이 화합물의 경우, 아미노산의 stereocenter의 배치에 따라 4가지의 isomer가 존재할 수 있으며, proton signal의 chemical shift, splitting pattern 및 선광도값을 비교하여 이 화합물이 L-Proline과 L-Valine으로 구성된 cyclo(L-Pro-L-Val)임을 확인할 수 있었다.¹⁸⁻²¹⁾

화합물 3은 붉은 색의 무정형 색소 물질로 분리되었다. 이 화합물의 $^1\text{H-NMR}$ spectrum에서 δ_{H} 8.17 및 7.19에서 singlet으로 나타나는 aromatic 또는 olefinic proton들을 확인하였고, $^{13}\text{C-NMR}$ spectrum에서 δ_{C} 185.6과 195.2에서 나타나는 두 개의 ketone group의 존재를 확인하여 이 화합물이 미생물 색소로 잘 알려진 azaphilone 계열의 물질임을 추정할 수 있었다. 이 외에도 δ_{H} 7.11 및 6.57에서 doublet($J=15.5$ Hz)로 나타나는 두 개의 olefinic proton들도 확인할 수 있었고, δ_{H} 1.51(s), 1.04(d, $J=6.5$ Hz), 1.92(d, $J=1.0$ Hz), 0.90(t, $J=7.5$ Hz) 및 2.12(s)에서 5개의 methyl기를 확인할 수 있었다. 또한, $^{13}\text{C-NMR}$ spectrum에서 2개의 ketone의 탄소, 1개의 ester 탄소, 10개의 olefinic 탄소를 포함하여 총 23개의 탄소를 확인할 수 있었다. 이 화합물의 $^1\text{H-NMR}$

COSY spectrum을 해석하여, N-CH₂-CH₂-O spin system의 존재와 C11(C17)-C12-C13(C16)-C14-C15에 해당하는 C(CH₃)-CH-CH(CH₃)-CH₂-CH₃의 spin system의 존재를 확인할 수 있었다. 이러한 spin system과 관능기의 위치는 HMBC correlation을 해석하여 결정할 수 있었다. δ_H 6.57에서 나타난 olefinic proton과 C-11(δ_C 134.0)과의 HMBC correlation으로 앞서 언급한 C(CH₃)-CH-CH(CH₃)-CH₂-CH₃이 trans 배위에 있는 C9-C10과의 연결을 확인하여, C-9에서 C-15까지 이어지는 long chain의 존재를 확인할 수 있었다. 이 long chain과 azaphilone 모체의 연결은 δ_H 6.57에서 나타나는 olefinic proton과 C-4(δ_C 112.8)과의 HMBC correlation으로, azaphilone 모체의 3번 위치에 long chain이 결합하고 있음을 확인할 수 있었다. 또한 δ_H 1.51에서 singlet으로 나타나는 methyl기는 C-6(δ_C 185.6)과 C-8(δ_C 195.2)의 ketone의 carbon과의 HMBC correlation을 통하여 7번 위치에 결합하고 있음을 확인할 수 있었다. 이 화합물의 (+)ESI-MS spectrum에서 m/z 434.2 및 456.1에서 각각 [M+H]⁺ 및 [M+Na]⁺에 해당하는 pseudomolecular ion peak를 확인할 수 있었고, 특히 [M+2]⁺로 나타나는 동위원소의 패턴으로 하나의 chloride가 결합하고 있음을 유추할 수 있었다. 이상의 데이터를 문헌과 비교하여, 이 화합물을 *Penicillium* sp., *Diaporthe* sp., *Hypocrella* sp. 등의 균주에서 분리, 보고된 바 있는 isochromophilone VI로 동정하였다.²²⁻²⁵⁾

화합물 4는 붉은 색의 무정형 색소 물질로 분리되었다. 이 화합물의 (+)ESI-MS spectrum에서 m/z 381.0에서 [M+H]⁺에 해당하는 pseudomolecular ion peak를 확인할 수 있었다. 또한, 이를 바탕으로 carbon chemical shifts와 proton resonance의 적분값을 종합하여, 이 화합물의 분자식은 C₂₃H₂₄O₅으로, 불포화도는 12임을 알 수 있었다. 이 화합물의 ¹H-¹H COSY spectrum을 측정하여 이 화합물이 두 개의 독립된 CH₃-CH(O)-CH-CH₃ spin system을 가지고 있는 것으로 확인할 수 있었다. 이 화합물의 spin system 및 관능기의 위치는 HMBC correlation을 해석하여 결정할 수 있었다. δ_H 6.29의 sp² proton이 C-5(δ_C 131.6) 및 C-8a(δ_C 100.9)와의 HMBC correlation, δ_H 2.12에서 나타난 sp²carbon에 결합된 methyl proton이 C-6(δ_C 185.7)의 ketone carbon, C-4a(δ_C 135.1)의 sp² carbon과의 HMBC correlation, δ_H 1.34의 secondary methyl이 C-4a(δ_C 135.1)의 sp² carbon와 HMBC correlation한다는 것으로, 이 화합물이 azaphilone 골격을 가지고 있음을 확인할 수 있었다. 나머지 spin system에서 δ_H 2.25에서 나타나는 sp² carbon에 바로 결합한 methyl proton과 δ_H 1.35에서 나타나는 secondary methyl proton이 공통적으로 C-3a(δ_C 142.5)의 sp² carbon과 HMBC correlation하는 것으로 또 하나의 azaphilone 골격의 존재를 확인하였으며, 이 화합물이

azaphilone골격을 가지는 두 분자가 결합한 dimer 화합물임을 알 수 있었다. 이상의 data를 문헌과 비교하여 이 화합물이 *Penicillium citrinum* 과 *P. notatum*에서 분리, 보고된 바 있는 dicitrinin A임을 알 수 있었다.²⁶⁻²⁸⁾

Azaphilone계 화합물은 곰팡이균이 생산하는 대표적인 polyketide계열의 색소 성분으로, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Chaetomium*, *Talaromyces*, *Pestalotiopsis*, *Phomopsis*, *Monascus* 등의 다양한 종이 생성하는 이차대사산물로 알려져 있다. Azaphilone계 화합물들은 항균, 항바이러스, 항염 작용뿐만 아니라, gp120-CD4 binding 억제, Grb2-SH2 interaction억제 등의 다양한 활성이 보고되고 있는데, 이는 azaphilone이 아미노산이나 단백질의 아미노 그룹과 반응하여 vinylogous γ pyridone을 형성하기 때문인 것으로 알려져 있다. 특히, isochromophilone VI(3)은 암세포 (MCF-7, SGC-7901, SW1116, A549, A375, B16F10, HeLa, Hep-3B, MDA-MB-231 cell line)에 대한 cytotoxicity 및 성장 억제 효과, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Vibrio costicola*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*에 대한 항균 효과, cholesteryl ester transfer protein 억제 효과가 있음이 보고되어졌고,²²⁻²⁵⁾ dicitrinin A(4)는 DPPH-scavenging assay를 통해 항산화 효과, 암세포 (P388과 BEL-7402 cell line)에 대한 cytotoxicity, *Candida albicans*, *C. neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *A. niger*에 대한 항진균 효과 등에 대한 생리 활성 효과가 보고되어 있다.²⁶⁻²⁹⁾

결 론

순비기나무로부터 분리된 내생균인 *Penicillium* sp.의 유기용매 추출물로부터 2종의 azaphilone계 화합물, 1종의 diketopiperazine 계 화합물 및 1종의 phenol계 화합물을 분리하였다. 분리된 화합물들은 spectral data를 바탕으로 각각 piceol(1), cyclo(L-Pro-L-Val)(2), isochromophilone VI(3) 및 dicitrinin A(4)로 동정하였다. 분리된 화합물들이 알려진 물질이긴 하지만, 그 생리활성에 관하여는 연구된 바가 많지 않기에, azaphilone계 화합물들의 생리활성을 추가적으로 연구할 필요가 있다고 사료된다.

사 사

본 연구는 2017년도 덕성여자대학교의 교내연구비 지원에 의해 수행된 연구결과입니다.

인용문헌

1. Kimura, T., But, P. P. H., Guo, J. X. and Sung, C. K. (1996)

- International Collation of Traditional and Folk Medicine (Part I), 141-142, World Scientific, Singapore.
2. Bensky, D. and Gamble, A. (1986) Chinese Herbal Medicine Materia Medica, 44-45, Eastland Press, Seattle, WA.
 3. Jung, B. S. and Shin, M. K. (1990) Encyclopedia of illustrated Korean Natural Drugs, 878-879, Young Lim Sa, Seoul.
 4. Ono, M., Yamamoto, M., Masuoka, C., Ito, Y., Yamashita, M. and Nohara, T. (1999) Diterpenes from the Fruits of *Vitex rotundifolia*. *J. Nat. Prod.* **62**: 1532-1537.
 5. One, M., Yanaka, T., Yamamoto, M., Ito, Y. and Nohara, T. (2002) New Diterpenes and Norditerpenes from the Fruits of *Vitex rotundifolia*. *J. Nat. Prod.* **65**: 537-541.
 6. Lee, C., Lee, J. W., Jin, Q., Lee, H. J., Lee, S.-J., Lee, D., Lee, M. K., Lee, C. K., Hong, J. T., Lee, M. K. and Hwang, B. Y. (2013) Anti-inflammatory constituents from the fruits of *Vitex rotundifolia*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **23**: 6010-6014.
 7. Kawazoe, K., Yutani, A., Tamemoto, K., Yuasa, S., Shibata, H., Higuti, T. and Takaishi, Y. (2001) Phenyl-naphthalene compounds from the subterranean part of *Vitex rotundifolia* and their antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Nat. Prod.* **64**: 588-591.
 8. Kawazoe, K., Yutani, A. and Takaishi, Y. (1999) Arylnaphthalene norlignans from *Vitex rotundifolia*. *Phytochemistry* **52**: 1657-1659.
 9. Kondo, Y., Sugiyama, K. and Nozoe, S. (1986) Studies on the constituents of *Vitex rotundifolia* L. fil. *Chem. Pharm. Bull.* **34**: 4829-4832.
 10. Shin, T. Y., Kim, S. H., Lim, J. P., Suh, E. S., Jeong, H. J., Kim, B. D., Park, E. J., Hwang, W. J., Rye, D. G., Baek, S. H., An, N. H. and Kim, H. M. (2000) Effect of *Vitex rotundifolia* on immediate-type allergic reaction. *J. Ethnopharmacol.* **72**: 443-450.
 11. Kim, J. W., Ryu, J. and Shim, S. H. (2018) Chemical investigation on an endophytic fungus *Gibberella moniliformis* JS1055 derived from a halophyte *Vitex rotundifolia*. *Nat. Prod. Sci.* **24**: 189-193.
 12. Paliany, A. S., Sivasothy, Y., Awang, K., Rizman-Idid, M. and Alias, S. A. (2014) Marine derived fungi of peninsular malaysia – a biochemical perspective. *Chiang Mai J. Sci.* **41**: 894-909.
 13. Bibi, F., Yasir, M., Song, G. C., Lee, S. Y. and Chung, Y. R. (2012) Diversity and characterization of endophytic bacteria associated with tidal flat plants and their antagonistic effects on oomycetous plant pathogens. *Plant Pathol. J.* **28**: 20-31.
 14. YeH, Y.-H. and KiRscHneR, R. (2019) Diversity of endophytic fungi of the coastal plant *Vitex rotundifolia* in taiwan. *Microbes Environ.* **34**: 59-63.
 15. Tan, R. X. and Zou, W. X. (2001) Endophytes: a rich source of functional metabolites. *Nat. Prod. Rep.* **18**: 448-459.
 16. Gao, H., Li, G. and Lou, H. X. (2018) Structural diversity and biological activities of novel secondary metabolites from endophytes. *Molecules* **23**: 646-677.
 17. Yang, W., Guo, G., Wang, Y. and Fu W. (2013) Abnormal bis-NHC mediated aerial oxidation of arylaldehydes: highly efficient transformation of arylaldehydes to the corresponding carboxylic acids catalyzed by organic catalyst. *RSC Adv.* **13**: 6334-6338.
 18. Kwon, O. S., Park, S. H., Yun, B.-S., Pyun, Y. R. and Kim, C.-J. (2001) Cyclo(D-Pro-L-Val), a specific β -glucosidase inhibitor produced by *Aspergillus* sp. F70609. *J. Antibiot.* **54**: 179-181.
 19. Adamczeski, M., Reed, A. R. and Crews, P. (1995) New and known diketopiperazines from the caribbean sponge, *Calyx cf. podatypa*. *J. Nat. Prod.* **58**: 201-208.
 20. Fdhila, F., Vázquez, V., Sánchez, J. L. and Riguera, R. (2003) D-Diketopiperazines: antibiotics active against *Vibrio anguillarum* isolated from marine bacteria associated with cultures of *Pecten maximus*. *J. Nat. Prod.* **66**: 1299-1301.
 21. Takaya, Y., Furukawa, T., Miura, S., Akutagawa, T., Hotta, Y., Ishikawa, N. and Niwa, M. (2007) Antioxidant constituents in distillation residue of *Awamori spirits*. *J. Agric. Food Chem.* **55**: 75-79.
 22. Kim, S. M., Son, S., Kim, J. W., Jeon, E. S., Ko, S.-K., Ryoo, I.-J., Shin, K.-S., Hirota, H., Takahashi, S., Osada, H., Jang, J.-H. and Ahn, J. S. (2015) Penidioxolanes A and B, 1,3-dioxolane containing azaphilone derivatives from marine-derived *Penicillium* sp. KCB12C078. *Nat. Prod. Sci.* **21**: 231-236.
 23. Arai, N., Shiomi, K., Tomoda, H., Tabata, N., Yang, D. J., Masuma, R., Kawakubo, T. and Omura, S. (1995) Isochromophilones III-VI, inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase produced by *Penicillium multicolor* FO-3216. *J. Antibiot.* **48**: 696-702.
 24. Zang, L.-Y., Wei, W., Wang, T., Guo, Y., Tan, R.-X. and Ge, H.-M. (2012) Isochromophilones from an endophytic fungus *Diaporthe* sp. *Nat. Prod. Bioprospect.* **2**: 117-120.
 25. Guo, Q., Dong, L., Zang, X., Gu, Z., He, X., Yao, L., Cao, L., Qiu, J. and Guan, X. (2015) A new azaphilone from the entomopathogenic fungus *Hypocrella* sp. *Nat. Prod. Res.* **29**: 2000-2006.
 26. Clark, B. R., Capon, R. J., Lacey, E., Tennant, S. and Gill, J. H. (2006) Citrinin revisited: from monomers to dimers and beyond. *Org. Biomol. Chem.* **4**: 1520-1528.
 27. Lu, Z.-Y., Lin, Z.-J., Wang, W.-L., Du, L., Zhu, T.-J., Fang, Y.-C., Gu, Q.-Q. and Zhu, W.-M. (2008) Citrinin dimers from the halotolerant fungus *Penicillium citrinum* B-57. *J. Nat. Prod.* **71**: 543-546.
 28. Xin, Z.-H., Wang, W.-L., Zhang, Y.-P., Xie, H., Gu, Q.-Q. and Zhu, W.-M. (2009) Pennicitrinone D, a new citrinin dimer from the halotolerant fungus *Penicillium notatum* B-52. *J. Antibiot.* **62**: 225-227.
 29. Wakana, D., Hosoe, T., Itabashi, T., Okada, K., Takaki, G. M. D. C., Yaguchi, T., Fukushima, K. and Kawai, K.-I. (2006) New citrinin derivatives isolated from *Penicillium citrinum*. *J. Nat. Med.* **60**: 279-284.
- (2019. 6. 5 접수; 2019. 6. 18 심사; 2019. 6. 19 게재확정)