

CÁC HỢP CHẤT PHENOLIC TỪ CẶN CHIẾT DICHLOROMETHANE CỦA CHỦNG VI NẤM BIỂN *ASPERGILLUS SP. M589* PHÂN LẬP TỪ MẪU HẢI MIÊN VÀNG *BIEMNA SP. (CB-5-3-7)* Ở VÙNG BIỂN QUẦN ĐẢO CÁT BÀ (HẢI PHÒNG)

PHENOLIC COMPOUNDS FROM EXTRACT RESIDUE DICHLOROMETHANE OF THE MARINE FUNGAL STRAIN *ASPERGILLUS SP. M589* ISOLATED FROM YELLOW SPONGE *BIEMNA SP. (CB-5-3-7)* IN CAT BA ISLAND (HAI PHONG)

Nguyễn Thị Thuý Khuê¹, Nguyễn Thị Hồng Huệ², Bùi Hải Ninh¹, Vũ Thùy Dung¹, Ngô Thị Quỳnh Mai¹, Cao Đức Tuấn^{1*}

DOI: <http://doi.org/10.57001/huieh5804.2024.387>

TÓM TẮT

Trong nghiên cứu này, từ cặn chiết dichloromethane của chủng vi nấm biển *Aspergillus sp. M589* đã phân lập được bốn hợp chất phenolic bao gồm scopoletin (**1**), questin (**2**), stoloniferol B (**3**), acid 1-hydroxy-4-methoxy-2-naphthoic (**4**). Cấu trúc hóa học của chúng được xác định bằng phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR, và kết hợp so sánh với các dữ liệu phổ đã được công bố.

Từ khóa: Vi nấm biển, *Aspergillus sp.*, scopoletin, questin, stoloniferol B, acid 1-hydroxy-4-methoxy-2-naphthoic.

ABSTRACT

In this study, from the dichloromethane extract residue of the marine fungal strain *Aspergillus sp. M589* isolated four phenolic compounds including scopoletin (**1**), questin (**2**), stoloniferol B (**3**), 1-hydroxy-4-methoxy-2-naphthoic acid (**4**). Their chemical structures were determined by NMR spectroscopy, and compared with reported spectral data.

Keywords: Marine fungal, *Aspergillus sp.*, scopoletin, questin, stoloniferol B, acid 1-hydroxy-4-methoxy-2-naphthoic.

¹Trường Đại học Y dược Hải Phòng

²Trường Hóa và Khoa học sự sống, Đại học Bách khoa Hà Nội

*Email: cdtuan@hpmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 20/8/2024

Ngày nhận bài sửa sau phản biện: 09/10/2024

Ngày chấp nhận đăng: 28/11/2024

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vi nấm biển được xem như nguồn nguyên liệu có tiềm năng lớn trong sản xuất các chất chuyển hóa thứ cấp có hoạt tính sinh học thuộc nhiều nhóm khác nhau như: phenolics, terpenoids, diketopiperazines, polyketides, benzophenones, peptides, butyrolactones,... [1-3]. Các chất chuyển hóa thứ cấp được phân lập từ một số loài thuộc chi *Penicillium*, *Streptomyces* và *Aspergillus* thể hiện một số đặc tính như: gây độc tế bào, kháng nấm, kháng khuẩn, chống ung thư, chống oxy hóa [4, 5]. *Aspergillus* là giống vi nấm có phạm vi phân bố rộng rãi và sự đa dạng lớn về thành phần loài (hơn 330 loài) [5]. Một số nghiên cứu hóa học liên quan đến chủng vi nấm biển *Aspergillus sp.* đã cho các kết quả thú vị về hoạt tính sinh học của các chất chuyển hóa thứ cấp phân lập được từ cặn chiết EtOAc như: hoạt tính kháng viêm từ *Aspergillus sp.* IMBC-FP2.05 [3], hoạt tính kháng khuẩn từ *Aspergillus sp.* M512 [7], kháng viêm thần kinh từ *Aspergillus sp.* SF-5974 và SF-5976 [8], gây độc tế bào [2],...

Tiếp tục quá trình nghiên cứu tìm kiếm các chất chuyển hóa thứ cấp mới có nguồn gốc từ vùng biển Việt Nam, bốn hợp chất phenolic bao gồm: scopoletin (**1**), questin (**2**), stoloniferol B (**3**), acid 1-hydroxy-4-methoxy-2-naphthoic (**4**) đã được phân lập từ cặn chiết dichloromethane của chủng vi nấm biển *Aspergillus sp. M589* phân lập từ mẫu hải miên vàng *Biemna sp. (CB-5-3-7)* ở vùng biển quần đảo Cát Bà (Hải Phòng).

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Cặn chiết dichloromethane của chủng vi nấm biển *Aspergillus* sp. M589 phân lập từ mẫu hải miên vàng *Biemna* sp. (CB-5-3-7) ở vùng biển quần đảo Cát Bà (Hải Phòng).

Mẫu hải miên vàng *Biemna* sp. (CB-5-3-7) được thu nhận và định danh bởi TS. Đỗ Anh Duy, Viện Nghiên cứu Hải sản, Bộ Nông nghiệp và Phát triển Nông thôn. Tiêu bản được lưu giữ tại Trường Đại học Y Dược Hải Phòng và Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam với mã số tương ứng là CB-5-3-7 và 168Q.

Chủng vi nấm biển *Aspergillus* sp. M589 phân lập từ mẫu hải miên vàng *Biemna* sp. được định danh bởi TS. Lê Thị Hồng Minh, Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Chủng giống M589 được lưu giữ tại trường Đại học Y Dược Hải Phòng.

2.2. Thiết bị và hóa chất

Phổ NMR được ghi trên máy Bruker Avance 500MHz với TMS làm chất nội chuẩn tại Viện hóa học, VAST. Sắc ký cột được tiến hành với silica gel pha thuận (Merck, 40 - 63 μ m) và silica gel pha đảo RP 18 (Merck) và sephadex LH - 20. Sắc ký lớp mỏng (TLC) được thực hiện trên bản mỏng silica gel Merck 60 F₂₅₄. Các vết chất được phát hiện với tia UV ($\lambda = 254$ nm) bằng thuốc thử dung dịch vanilin - acid sulfuric kết hợp với gia nhiệt. Dung môi, hóa chất dùng trong nghiên cứu được mua của hãng Merck và Sigma - Aldrich.

2.3. Phương pháp phân lập chất

Cặn chiết CH₂Cl₂ (18,0 g) được phân tách trên cột sắc ký silica gel pha đảo với pha tĩnh là RP-18, hệ dung môi rửa giải là MeOH/H₂O gradient, thu được 6 phân đoạn ký hiệu từ F1-F6.

Phân đoạn F5 (3,2g) được phân tách trên cột sắc ký silica gel pha đảo RP 18 với hệ dung môi rửa giải là H₂O/MeOH gradient, thu được 7 phân đoạn ký hiệu từ F5.1 đến F5.7. Phân đoạn F5.1 (0,9g) được phân tách trên cột sắc ký silica gel với gradient dung môi CH₂Cl₂/ MeOH thu được 5 phân đoạn ký hiệu từ F5.1.1 đến F5.1.5. Phân đoạn F5.1.2 (185mg) được phân tách trên cột sephadex với dung môi rửa giải là MeOH thu được 3 phân đoạn, ký hiệu từ F5.1.2.1 đến F5.1.2.3. Phân đoạn F5.1.2.1 (20mg) được phân tách trên cột sephadex với dung môi rửa giải là MeOH, thu được hợp chất sạch ký hiệu là **1** (6,3mg).

Phân đoạn F6 (1,3g) được tiến hành chạy cột sephadex hệ dung môi rửa giải là MeOH/H₂O gradient, sau đó được phân lập tiếp trên cột sắc ký silica gel với hệ dung môi rửa

giải là CH₂Cl₂/ MeOH thu được 2 phân đoạn ký hiệu F6.1 và F6.2. Phân đoạn F6.1 (0,55g) được phân tách trên cột sắc ký silica gel với gradient dung môi CH₂Cl₂/ MeOH thu được 4 phân đoạn ký hiệu từ F6.1.1 đến F6.1.4. Phân đoạn F6.1.2 (24mg) được tinh chế với cột sephadex, dung môi rửa giải là MeOH thu được hợp chất sạch ký hiệu là **2** (5,1mg). Phân đoạn F6.1.4 (50mg) được phân tách trên cột sắc ký silica gel với gradient dung môi CH₂Cl₂/acetone thu được 5 phân đoạn ký hiệu từ F6.1.4.1 đến F6.1.4.5. Phân đoạn F6.1.4.4 (11mg) được tinh chế bằng cột sephadex với hệ dung môi rửa giải là 10% CH₂Cl₂/MeOH thu được hợp chất sạch ký hiệu là **3** (7,1mg). Phân đoạn F6.1.3 (0,1g) được phân tách trên cột sắc ký silica gel với gradient dung môi rửa giải là CH₂Cl₂/MeOH thu được 3 phân đoạn được ký hiệu từ F6.1.3.1 đến F6.1.3.3. Phân đoạn F6.1.3.3 (15mg) được tinh chế bằng cột sephadex với dung môi rửa giải là MeOH thu được hợp chất sạch ký hiệu là **4** (6,0mg).

Hợp chất scopoletin (1): Chất rắn màu vàng nhạt, CTPT C₁₀H₈O₄, ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ_H (ppm) 3,96 (3H, s, O-CH₃); 6,27 (1H, d, $J = 9,5$ Hz, H-3), 6,85 (1H, s, H-5), 6,92 (1H, s, H-8), 7,60 (1H, d, $J = 9,5$ Hz, H-4), ¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 56,4 (OCH₃), 103,2 (C-8), 107,5 (C-5), 111,5 (C-4a), 113,5 (C-3), 143,2 (C-4), 144,0 (C-6), 149,7 (C-7), 150,3 (C-8a), 161,4 (C-2).

Hợp chất questin (2): Chất rắn màu vàng, CTPT C₁₆H₁₂O₅, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ_H (ppm) 13,28 (1H, s, OH), 7,43 (1H, t, $J = 1,0$ Hz, H-4), 7,19 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-5), 7,12 (1H, t, $J = 1,0$ Hz, H-2), 6,82 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-7), 3,90 (1H, s, OMe-8), 2,39 (1H, s, CH₃-3). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ_C (ppm) 186,17 (C-9), 182,37 (C-10), 164,90 (C-6), 163,47 (C-8), 161,67 (C-1), 146,51 (C-3), 136,77 (C-10a), 132,03 (C-4a), 124,11 (C-2), 119,03 (C-4), 114,40 (C-9a), 112,37 (C-8a), 107,20 (C-5), 105,01 (C-7), 56,26 (OMe-8), 21,32 (CH₃-3).

Hợp chất stoloniferol B (3): Chất rắn màu trắng; CTPT C₁₂H₁₄O₄, ¹H-NMR (CDCl₃, 600MHz): δ_H (ppm) 1,31 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, CH₃-13); 1,33 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, CH₃-12); 2,10 (1H, s, H-11); 2,97 (1H, q, $J = 7,2$ Hz, H-4); 4,68 (1H, q, $J = 6,6$ Hz, H-3); 6,30 (1H, s, H-7); 11,35 (1H, s, OH-8); ¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ_C (ppm) 9,85 (C-11); 19,70 (C-12); 20,01 (C-13); 34,84 (C-4); 80,00 (C-3); 100,44 (C-9); 101,43 (C-7); 113,33 (C-5); 143,10 (C-10); 160,98 (C-6); 162,41 (C-8); 168,57 (C-1).

Hợp chất acid 1-hydroxy-4-methoxy-2-naphthoic (4): Chất rắn màu be, CTPT C₁₂H₁₀O₄, ¹H-NMR (500MHz, CD₃OD): δ_H (ppm) 3,98 (3H, s, CH₃O-8); 7,29 (1H, s, H-7); 7,51 (1H, dt, $J = 1,5; 8,0$ Hz, H-3); 7,56 (1H, dt, $J = 1,5; 8,0$ Hz, H-2); 8,15 (1H, br d, $J = 8,0$ Hz, H-1); 8,29 (1H, br d, $J = 8,0$ Hz,

H-4). ^{13}C -NMR (125MHz, CD_3OD): δ_{C} (ppm) 56,1 (8-OCH₃); 104,5 (C-7); 110,2 (C-6); 122,6 (C-1); 124,2 (C-4); 126,4 (C-3); 127,0 (C-4a); 128,3 (C-2); 130,1 (C-8a); 148,1 (C-8); 155,0 (C-5); 176,3 (C=O).

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Hợp chất **1** được phân lập dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Vùng trường cao phổ ^1H -NMR của hợp chất **1** xuất hiện 2 tín hiệu proton δ_{H} 6,85 (s, H-5), δ_{H} 6,92 (s, H-8) ở dạng singlet cho thấy hai proton này ở vị trí tương tác para trên vòng benzen, từ đó cũng cho biết vòng benzen bị thế ở 4 vị trí. Ngoài ra, trên phổ proton còn xuất hiện 2 proton ở δ_{H} 6,27 (d, $J = 9,5\text{Hz}$), δ_{H} 7,60 (d, $J = 9,5\text{Hz}$), hằng số tương tác $J = 9,5\text{Hz}$ chứng tỏ hai proton này ở vị trí ortho, tín hiệu singlet ở δ_{H} 3,96 (3H, s) cho thấy có một nhóm methoxy trong phân tử của hợp chất này. Trên phổ ^{13}C -NMR và phổ HSQC của hợp chất **1** xuất hiện tín hiệu cộng hưởng của 10 nguyên tử carbon gồm có một nhóm methoxy (OCH₃) đặc trưng bằng tín hiệu δ_{C} 56,4; 4 nhóm methin sp^2 ở δ_{C} 103,2 (C-8); 107,5 (C-5); 113,5 (C-3); 143,2 (C-4); và 5 carbon ở δ_{C} 111,5 (C-4a); 144,0 (C-6); 149,7 (C-7); 150,3 (C-8a); 161,4 (C-2) trong đó có một nhóm carbonyl [δ_{C} 161,4 (C-2)]. Trên phổ HMBC, hai proton thuộc liên kết đôi ở δ_{H} 6,27; 7,60 cùng có tương tác với nhóm carbonyl (δ_{C} 161,4), tiếp theo là proton H-4 (δ_{H} 7,60) cũng có tương tác với C-5 (δ_{C} 107,5), C-8a (δ_{C} 150,3), độ chuyển dịch hóa học δ_{C} 150,3 chứng tỏ C-8a có liên kết với oxi, độ chuyển dịch hóa học của C-7 (δ_{C} 150,3) cũng chứng tỏ C-7 có liên kết với oxy. Sự gắn kết của nhóm methoxy tại C-6 của vòng benzen được chỉ ra nhờ sự xuất hiện tương tác của C-6 (δ_{C} 144,0) với nhóm methoxy (δ_{H} 3,96) trên phổ HMBC. Từ những phân tích trên phổ 1D và 2D-NMR chứng tỏ hợp chất **1** thuộc khung coumarin và có nhóm methoxy liên kết với C-6, nhóm hydroxy liên kết với C-7 của vòng benzen thuộc khung coumarin. So sánh với tài liệu tham khảo [9] có thể kết luận được hợp chất **1** là scopoletin theo IUPAC được gọi là 7-hydroxy-6-methoxycoumarin.

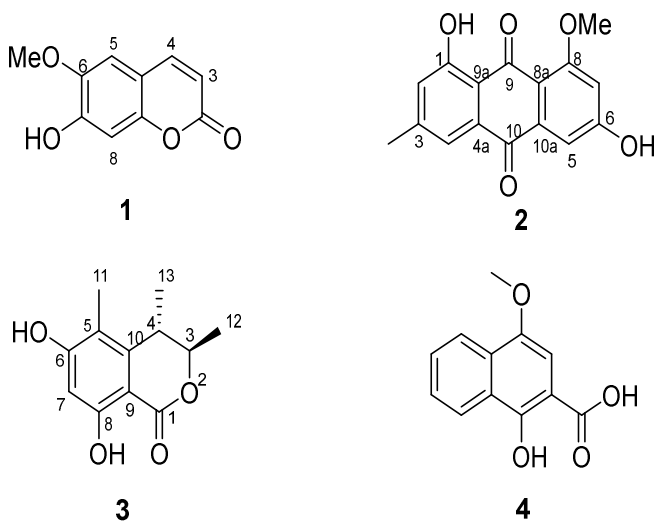
Hợp chất **2** được phân lập dưới dạng chất rắn màu vàng. Trên phổ ^1H -NMR của hợp chất **2** xuất hiện tín hiệu của 2 cặp proton vòng thơm ở vị trí meta với nhau ở δ_{H} 7,43 (1H, t, $J = 1,0\text{Hz}$, H-4), 7,19 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, H-5), 7,12 (1H, t, $J = 1,0\text{Hz}$, H-2), 6,82 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$, H-7); một nhóm methoxy ở δ_{H} 3,90 (1H, s, OMe-8), một nhóm methyl ở δ_{H} 2,39 (1H, s, CH₃-3). Tín hiệu của 16 nguyên tử carbon xuất hiện trên phổ ^{13}C NMR bao gồm 2 tín hiệu carbonyl δ_{C} 186,1 (C-9); 182,3 (C-10); 12 tín hiệu carbon thơm δ_{C} 164,9 (C-6), 163,4 (C-8), 161,6 (C-1), 146,5 (C-3), 136,7 (C-10a), 132,0 (C-4a), 124,6 (C-2), 119,6 (C-4), 114,9

(C-8a), 112,5 (C-9a), 107,5 (C-5), 105,5 (C-7); 1 tín hiệu carbon methoxyl δ_{C} 56,2 (C-8-OMe) và 1 tín hiệu carbon methyl 21,3 (C-3-Me). Tín hiệu xuất hiện trên phổ ^1H NMR cho biết phân tử có 4 nhóm methin lai hóa sp^2 , một nhóm methoxy, một nhóm methyl, 2 nhóm carbonyl, 4 nhóm carbon không liên kết với nguyên tử hydro. Tín hiệu của proton 13,28 (1H, s, OH) được gán cho nhóm hydroxy tại C-1 tạo cầu với nhóm carbonyl C=O (C-9). Dựa vào độ chuyển dịch hóa học cho biết các carbon C-1, C-6, C-8 sẽ liên kết trực tiếp với nguyên tử oxy. Phân tích phổ HMBC thiết lập được phân tử có 2 vòng thơm benzen bị thế bởi 4 vị trí. Vòng thơm benzen thứ nhất được xác định thông qua các tương tác của H-2 với C-1, C-4, C-9a; tương tác của H-4 với C-9a, C-2; tương tác proton của CH₃-3 với C-2, C-4, C-3 cho biết nhóm methyl này liên kết với vòng thơm benzen thứ nhất tại C-3. Tương tự, vòng thơm benzen thứ 2 được thiết lập thông qua tương tác trên phổ HMBC của H-5 với C-7, C-8a; H-7 với C-5, C-8a. Và vị trí của nhóm methoxy tại C-8 của vòng benzen thứ 2 được khẳng định thông qua tương tác của proton nhóm methoxy này với C-8. Ngoài ra trên phổ HMBC, còn xuất hiện tương tác của H-4, H-5 với nhóm carbonyl C-10, cùng các phân tích dữ liệu phổ ở trên thì hai vòng benzen thứ 1, 2 liên kết với nhau thông qua 2 cầu nhóm carbonyl: C-4a/C-10/C-10a và C-9a/C-9/C-8a. Từ các dữ liệu ở trên và so sánh tài liệu tham khảo [10], hợp chất **2** được xác định là questin còn được biết đến là emodin 8-O-methylether.

Hợp chất **3** phân lập được dưới dạng chất rắn màu trắng. Phân tích dữ liệu phổ ^1H NMR cho tín hiệu singlet của một proton nhóm methin lai hóa sp^2 ở δ_{H} 6,30 (1H, s, H-7); tín hiệu hai proton methin lai hóa sp^3 ở δ_{H} 4,68 (1H, q, $J = 6,6\text{Hz}$, H-3), còn lại tín hiệu của ba nhóm methyl ở δ_{H} 1,31 (3H, d, $J = 6,6\text{Hz}$, CH₃-13); 1,33 (3H, d, $J = 6,6\text{Hz}$, CH₃-12), 2,10 (1H, s, H-11); tín hiệu singlet của nhóm OH ở 11,35 (1H, s, OH-8). Trên phổ ^{13}C NMR cho tín hiệu của 12 nguyên tử carbon gồm 1 tín hiệu carbon carbonyl δ_{C} 168,2 (C-1); 6 tín hiệu carbon thơm δ_{C} 162,3 (C-8), 161,1 (C-6), 143,0 (C-10), 113,4 (C-5), 101,4 (C-7), 100,3 (C-9); và 5 tín hiệu carbon bão hoà 80,0 (C-3), 34,8 (C-4), 19,9 (C-13), 19,6 (C-12) và 9,8 (C-11). Vòng thơm benzen thế năm vị trí (vòng A) được thiết lập nhờ các tương tác xa trên phổ HMBC của proton H-7 với C-6, C-8, C-5, C-8, C-9 và các nhóm OH sắp xếp sao cho phù hợp với độ chuyển dịch các nguyên tử carbon vòng thơm. Đồng thời tương tác nhóm methyl CH₃-11 với C-6, C-5, C-10. Quan sát trên phổ HMBC, các tương tác của nhóm methyl CH₃-13 với C-10, C-4, C-3; tương tác xa của CH₃-12 với C-4, C-3, C-1 hình thành nhóm ester carbonyl (khung cấu trúc B) như

hình 1. Trên phổ HMBC cho tương tác của methyl CH₃-13 với C-10, cho thấy phần cấu trúc B liên kết phần cấu trúc A tại carbon C-10, liên kết còn lại sẽ là liên kết nhóm carbonyl của B với vòng thơm A tại carbon C-9. Từ cơ sở phân tích trên và đối chiếu với tài liệu tham khảo [11] cho phép xác định cấu trúc hợp chất **3** là stoloniferol B.

Hợp chất **4** được phân lập dưới dạng chất rắn màu be. Trên phổ ¹H-NMR xuất hiện các tín hiệu của 5 proton vòng thơm ở δ_H 7,29 (1H, s, H-7); 7,51 (1H, dt, *J* = 1,5; 8,0Hz, H-3); 7,56 (1H, dt, *J* = 1,5; 8,0Hz, H-2); 8,15 (1H, br d, *J* = 8,0Hz, H-1); 8,29 (1H, br d, *J* = 8,0Hz, H-4), còn ở vùng trường cao có tín hiệu của 1 nhóm methoxy ở δ_H 3,98 (3H, s, CH₃O-8). Phổ ¹³C-NMR của **4** xuất hiện các tín hiệu của 12 nguyên tử carbon bao gồm 5 nhóm methin vùng aromatic, 1 nhóm methoxy ở δ_C 56,1 (8-OCH₃); 1 nhóm carbonyl ở δ_C 169,8; một nhóm methyl ở δ_C 23,6 và 4 carbon trong đó có một nhóm C=O ở δ_C 176,3 (C=O). Phổ HMBC cho thấy tương tác giữa proton của nhóm methoxy với C-8, cho phép xác định nhóm methoxy gắn với C-8. Từ các dữ liệu phổ 1D-NMR và 2D-NMR và so sánh với tài liệu tham khảo [12] cho phép xác định hợp chất **4** là acid 1-hydroxy-4-methoxy-2-naphthoic. Cấu trúc của bốn hợp chất **1 - 4** mới phân lập được xác định ở hình 1.



Hình 1. Cấu trúc hợp chất 1 - 4 phân lập từ cặn CH₂Cl₂

4. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, bốn hợp chất phenolic là scopoletin (**1**), questin (**2**), stoloniferol B (**3**) và acid 1-hydroxy-4-methoxy-2-naphthoic (**4**) đã được phân lập từ cặn chiết dichloromethane của chủng vi nấm biển *Aspergillus* sp. M589 bằng phương pháp sắc ký. Cấu trúc của chúng được xác định bằng các phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR và ¹³C-NMR, đồng thời so sánh với các số liệu đã công bố.

LỜI CẢM ƠN

Công trình này được Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia (NAFOSTED) hỗ trợ theo đề tài mã số 108.06-2021.30.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Tran Hong Quang, Nguyen Xuan Cuong, Nguyen Hoai Nam, Pham Van Cuong, Doan Thi Mai Huong, Le Thi Hong Minh, Phan Van Kiem, Hyuncheol Oh, Chau Van Minh, "Studies on secondary metabolites from marine-derived fungi in Vietnam in the period 2015 to 2020," in *Proceedings of the 45th anniversary of the establishment of the Vietnam Academy of Science and Technology*, 111-119, 2020.
- [2]. Mohamed S. Elnaggar, Ahmed M. Elissawy, Fadia S. Youssef, Máté Kicsákd, Tibor Kurtán, Abdel Nasser B. Singab, Rainer Kalscheuer, "Austalide derivative from marine-derived *Aspergillus* sp. and evaluation of its cytotoxic and ADME/TOPKAT properties," *RSC Advances*, 13, 16480–16487, 2023.
- [3]. Tran Hong Quang, Le Thi Vien, Le Ngoc Anh, Nguyen Thi Thanh Ngan, Tran Thi Hong Hanh, Nguyen Xuan Cuong, Nguyen Hoai Nam, Chau Van Minh, "Anti-inflammatory metabolites from a marine sponge-associated fungus *Aspergillus* sp. IMBC-FP2.05, Vietnam," *Journal of Chemistry*, 59(1), 52-56, 2021.
- [4]. Neha Behar, Samiksha Sharma, Rashmi Parihar, Sumit Kumar Dubey, Sahil Mehta, Vimal Pandey, "Role of fungal metabolites in pharmaceuticals, human health, and agriculture," *Fungal Secondary Metabolites*, 519-535, 2024.
- [5]. Yoon Mi Lee, Min Jeong Kim, Huayue Li, Ping Zhang, Baoquan Bao, Ka Jeong Lee, Jee H. Jung, "Marine-Derived *Aspergillus* Species as a Source of Bioactive Secondary Metabolites," *Mar Biotechnol*, 15, 499-519, 2013.
- [6]. Maristela S. Nascimento, Marta H. Taniwaki, 2023, Common and natural occurrence of pathogens, including fungi, leading to primary and secondary product contamination, *Present Knowledge in Food Safety*, 330-356.
- [7]. Do Thi Quynh, Cao Duc Tuan, Le Khanh Huyen, Dang Van Chuc, Hoang Thi Hong Lien, Le Thi Hong Minh, Pham Van Cuong, Young Ho Kim, Nguyen Van Hung, Doan Thi Mai Huong, "Alkaloids and cyclopeptides from the marine-derived fungus *Aspergillus* sp. M512," *Vietnam Journal of Science and Technology*, 58(5), 541-548, 2020.
- [8]. Dong-Cheol Kim, Tran Hong Quang, Nguyen Thi Thanh Ngan, Chi-Su Yoon, Jae Hak Sohn, Joung Han Yim, Yu Feng, Yongsheng Che, Youn-Chul Kim, and Hyuncheol Oh, "Dihydroisocoumarin Derivatives from Marine-Derived Fungal Isolates and Their Anti-inflammatory Effects in Lipopolysaccharide-Induced BV2 Microglia," *Journal of Natural Products*, 78(12), 2948–2955, 2015.
- [9]. Muhammad Raza Shah, Anwar Shamim, Lauren S. White, Massimo F. Bertino, M. Ahmed Mesaik, Samreen Soomro, "The Anti-inflammatory

properties of Au-scopoletin Nanoconjugates," *New Journal of Chemistry*, 38(11), 5566-5572, 2014.

[10]. Gui Ren-Yi, Xu Lei, Kuang Yi, Chung III-Ming, Qin Jian-Chun, Liu Li, Yang Sheng-Xiang, Zhao Li-Chun, "Chaetominine, (+)-alantrypinone, questin, isorhodoptilometrin, and 4-hydroxybenzaldehyde produced by the endophytic fungus *Aspergillus* sp. YL-6 inhibit wheat (*Triticum aestivum*) and radish (*Raphanus sativus*) germination," *Journal of Plant Interactions*, 10(1), 87-92, 2015.

[11]. Zhi-Hong Xin, Li-Tian, Tian-jiao Zhu, Wen-Liang Wang, Lin Du, Yu-chun Fang, Qian-Qun Gu, Wei-Ming Zhu, "Isocoumarin Derivatives from the Sea Squirt-derived Fungus *Penicillium stoloniferum* QY2-10 and the Halotolerant Fungus *Penicillium notatum* B-52," *Archives of Pharmacol Research*, 30(7), 816-819, 2007.

[12]. Christoph Pfefferle, Jens Breinholt, Hanne Gurtler and Hans Peter Fiedler, "1-Hydroxy-4-methoxy-2-naphthoic Acid, a Herbicidal Compound Produced by *Streptosporangium cinnabarinum* ATCC 31213," *The Journal of Antibiotics*, 50(12), 1067-1068, 1997.

AUTHORS INFORMATION

**Nguyen Thi Thuy Khue¹, Nguyen Thi Hong Hue², Bui Hai Ninh¹,
Vu Thuy Dzung¹, Ngo Thi Quynh Mai¹, Cao Duc Tuan¹**

¹University of Medicine and Pharmacy, Vietnam

²School of Chemistry and Life Sciences, Hanoi University of Science and Technology, Vietnam