

Nghiên cứu một số hợp chất thứ cấp từ chủng xạ khuẩn *Streptomyces* sp. (G065)

Cao Đức Danh^{1,3}, Vũ Văn Nam¹, Đoàn Thị Mai Hương^{1*}, Vũ Thị Quyên¹, Lê Thị Hồng Minh¹,
Brian T. Murphy², Trần Đăng Thạch, Châu Văn Minh¹, Phạm Văn Cường¹

¹Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

²Trường Đại học Illinois, Chicago, USA

³Trường Đại học Công nghiệp Vinh

Đến Tòa soạn 20-7-2016; Chấp nhận đăng 6-02-2016

Abstract

Eight secondary metabolites, Cyclo-(Pro-Ala) (1), Cyclo-(Pro-Val) (2), Cyclo-(Pro-Leu) (3), Cyclo-(Pro-Tyr) (4), Cyclo-(Pro-Trp) (5), *n*-butyl-isobutyl phthalate (6), phenylacetic acid (7) and uracil (8) were isolated and identified from *Streptomyces* sp. (G065). Their structures were determined by spectroscopic analysis including MS and 2D NMR, as well as by comparison with reported data in literature.

Keywords. *Streptomyces* sp., marine microorganism, Cyclo-(Pro-Ala), Cyclo-(Pro-Val), Cyclo-(Pro-Leu), Cyclo-(Pro-Tyr), Cyclo-(Pro-Trp).

1. MỞ ĐẦU

Vi sinh vật biển từ lâu đã được biết đến như một trong số các nguồn tài nguyên quan trọng sản sinh các chất hữu cơ với cấu trúc hóa học đa dạng và có hoạt tính sinh học thú vị [1]. Chi *Streptomyces* được nghiên cứu rộng rãi và được biết đến nhiều nhất trong nhóm xạ khuẩn (Actinomycetes). Hơn một nửa số thuốc kháng sinh trên thế giới được phân lập từ chi này và đó là những sản phẩm có giá trị lớn trong lĩnh vực y tế [2]. Cặn chiết EtOAc của chủng xạ khuẩn *Streptomyces* sp. (G065) được phân lập từ trầm tích biển Văn Phong – Khánh Hòa thể hiện hoạt tính kháng 2 chủng Gram dương *Enterococcus faecalis* và *Bacillus cereus* và chủng nấm *C. albicans* với giá trị MIC lần lượt là 32, 64, 4 µg/ml. Trong khuôn khổ bài báo này, chúng tôi trình bày kết quả phân lập, xác định cấu trúc hóa học và thử hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định của 8 hợp chất thứ cấp (1-8) từ dịch chiết ngoại bào chủng xạ khuẩn *Streptomyces* sp. (G065).

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Hóa chất thiết bị

Điểm nóng chảy được đo trên máy MEL-TEM 3.0. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR được ghi trên máy Bruker Avance 400 MHz và 500 MHz với

TMS là chất chuẩn nội. Phổ khối lượng (ESI-MS) được đo trên máy sắc ký lỏng ghép khối phổ với đầu dò MSD (LC/MSD Agilent series 1100), sử dụng đầu dò DAD. Sắc ký lớp mỏng (TLC) được thực hiện trên bản mỏng silica gel Merk 60 F₂₅₄. Sắc ký cột được tiến hành với silica gel cỡ hạt 40-63 µm và sephadex LH-20 (Aldrich).

2.2. Xử lý mẫu và phân lập các chất

Chủng xạ khuẩn *Streptomyces* sp. (G065) được phân lập từ trầm tích biển Văn Phong – Khánh Hòa theo phương pháp trong công trình công bố [3]. Sau khi lên men nhân sinh khối lượng lớn, 10 lít dịch nuôi cấy của chủng *Streptomyces* sp. (G065) được thêm vào bình chứa 1,5 kg amberlite khuấy đều nhẹ trong 2 giờ, ở nhiệt độ phòng (5 lần). Sau đó thêm 2 lít MeOH vào bình và khuấy nhẹ trong 1 giờ, ở nhiệt độ phòng, rồi lọc hút chân không và cất loại dung môi (quá trình này được lặp lại 5 lần) thu được 12,4 gam cặn tổng. Tiếp đó, hòa cặn tổng này trong 150 ml nước, rồi chiết phân bố lần lượt với dung môi EtOAc, *n*-butanol (5 lần, ở nhiệt độ phòng), cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn chiết EtOAc (2 g), *n*-BuOH (7,4 g) tương ứng.

Tiến hành sắc ký cột silica gel cặn chiết EtOAc (2 g) với hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH gradient thu được 8 phân đoạn ký hiệu từ F1-F8. Từ phân đoạn F3, sau khi tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ

dung môi *n*-hexan/axeton gradient thu được 5 phân đoạn nhỏ, ký hiệu từ F3.1- F3.5. Tinh chế phân đoạn F3.4 bằng cột sắc ký cột silica gel với hệ dung môi *n*-hexan/ axeton gradient thu được 20 mg hợp chất **6**. Từ phân đoạn F4, sau khi tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi *n*-hexan/axeton gradient thu được 5 phân đoạn nhỏ, ký hiệu từ F4.1-F4.5. Tinh chế phân đoạn F4.2 bằng cột Sephadex trong MeOH, sau đó kết tinh lại trong hệ *n*-hexan/etyl axetat: 8/2 thu được 159 mg hợp chất **3**. Phân đoạn F4.3 tinh chế tương tự phân đoạn F4.2 thu được 20 mg chất sạch hợp chất **2**. Phân đoạn F4.5 chạy cột Sephadex, sau đó tinh chế bằng bản mỏng TLC điều chế với hệ dung môi diclometan/axeton: 8/2 thu được 7 mg hợp chất **5**. Phân đoạn F6 chạy cột silica gel với hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH gradient thu được 4 phân đoạn nhỏ, ký hiệu từ F6.1- F6.4. Tinh chế phân đoạn F6.1 trên cột Sephadex, sau thu được 8 mg hợp chất **4**. Gộp phân đoạn F7 và F8 chạy cột silica gel thu được 6 phân đoạn nhỏ kí hiệu F8.1- F8.6. Tinh chế phân đoạn F8.2 bằng cột Sephadex với dung môi MeOH, sau đó kết tinh trong hệ diclometan/axeton: 8/2 thu được 21 mg hợp chất **8**. Phân đoạn F8.3 tinh chế bằng cột Sephadex với dung môi MeOH, và cột silica gel với hệ dung môi diclometan/axeton gradient thu được 5 mg chất hợp chất **7**. Tinh chế phân đoạn F8.5 bằng cột Sephadex với dung môi MeOH được 6 mg hợp chất **1**.

Cyclo-(Pro-Ala) (1): Chất rắn màu trắng, đnc. 140-141°C, độ quay cực $[\alpha]_D^{25}$ -78,2° (*c* 0,32; MeOH), ESI-MS: *m/z* 207,01 [M+K]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H (ppm) 1,47 (3H, d, *J* = 7,0 Hz, CH₃-10); 1,91 (1H, m, H-4α); 2,03 (1H, m, H-4β); 2,14 (1H, m, H-5α); 2,35 (1H, m, H-5β); 3,57 (2H, m, CH₂-3); 4,12 (2H, m, H-6 + H-9); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 16,0 (CH₃-10); 22,8 (C-4); 28,2 (C-5); 45,5 (C-3); 51,2 (C-9); 59,3 (C-6); 166,3 (C-1); 170,3 (C-7).

Cyclo-(Pro-Val) (2): Chất rắn màu trắng, đnc. 219°C, ESI-MS: *m/z* 197,02 [M+H]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H (ppm) 0,92 (3H, d, *J* = 6,5 Hz, CH₃-11); 1,09 (3H, d, *J* = 6,5 Hz, CH₃-12); 1,91 (1H, m, CH₂-4a); 2,02 (1H, m, CH₂-4b); 2,05 (1H, m, CH₂-5a); 2,38 (1H, m, CH₂-5b); 2,64 (1H, m, H-10); 3,55 (2H, m, CH₂-3); 3,94 (1H, brs, H-9); 4,07 (1H, t, *J* = 6,5 Hz, H-6); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 15,2 (C-11); 17,4 (C-12); 21,8 (C-4); 28,1 (C-5); 28,5 (C-10); 44,8 (C-3); 58,6 (C-9); 60,1 (C-6); 166,2 (C=O); 171,2 (C=O).

Cyclo-(Pro-Leu) (3): Chất rắn màu trắng; đnc. 147-148°C; Độ quay cực $[\alpha]_D^{25}$ -83,8° (*c* 0,18; MeOH); ESI-MS: *m/z* 249 [M+K]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H (ppm) 0,97 (3H, d, *J* = 6,5 Hz, CH₃-13); 1,01 (3H, d, *J* = 6,5 Hz, CH₃-12); 1,55 (1H, ddd, *J* = 5,0; 10,0; 14,5 Hz; H-10α), 1,76 (1H,

m, H-11); 1,93 (1H, m, H-4α); 2,05 (1H, m, H-4β); 2,08 (1H, m, H-10β), 2,13 (1H, m, H-5α); 2,37 (1H, m, H-5β); 3,56 (2H, m, CH₂-3); 4,03 (1H, dd, *J* = 3,5; 9,5 Hz; H-9); 4,13 (1H, t, *J* = 8,0 Hz; H-6); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 21,2 (C-13); 22,7 (C-4); 23,3 (C-12); 24,7 (C-11); 28,1 (C-5); 38,7 (C-10); 45,5 (C-3); 53,4 (C-9); 59,0 (C-6); 166,2 (C-1); 170,2 (C-7).

Cyclo-(Pro-Tyr) (4): Chất rắn màu trắng, đnc. 89-91°C, ESI-MS: *m/z* 261,12 [M+H]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H (ppm) 1,87 (1H, m, H-4a); 1,88 (1H, m, H-5a); 1,98 (1H, m, H-4b); 2,31 (1H, m, H-5b); 2,80 (1H, dd, *J* = 4,0, 14,5 Hz, H-10a); 3,41 (1H, dd, *J* = 4,0; 14,5 Hz, H-10b); 3,55 (1H, m, H-3a); 3,64 (1H, m, H-3b); 4,06 (1H, m, H-6); 4,22 (1H, m, H-9); 6,78 (2H, d, *J* = 8,5 Hz, H-2', H-6'); 7,03 (2H, d, *J* = 8,5 Hz, H-3', H-5').

Cyclo-(Pro-Trp) (5): Chất rắn màu trắng, đnc 166-168°C; ESI-MS: *m/z* 284,10 [M+H]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ_H (ppm) 1,00 (1H, m, H-5a); 1,52 (1H, m, H-4a); 1,71 (1H, m, H-4b); 1,99 (1H, m, H-5b); 3,30 (1H, m, H-3a); 3,49 (1H, m, H-3b); 3,45 (2H, m, H-10); 4,01 (1H, m, H-6); 4,43 (1H, m, H-9); 7,12 (1H, s, H-2'); 7,02-7,59 (4H-Ph); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ_C (ppm) 22,5 (C-4); 29,1 (C-5); 45,9 (C-3); 57,2 (C-9); 60,1 (C-6); 109,5-138,0 (C-Ph); 124,5 (C-2'); 167,4 (C=O), 170,3 (C=O).

***n*-butyl-isobutyl phthalate (6):** Chất dầu, màu vàng nhạt, ESI-MS: *m/z* 279 [M+H]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H (ppm) 0,96 (3H, t, *J* = 7,0 Hz, CH₃-4'); 0,98 (6H, d, *J* = 6,5 Hz, CH₃-3'' và CH₃-4''); 1,44 (2H, sext, *J* = 7,0 Hz, CH₂-3'); 1,72 (2H, quint, *J* = 7,0 Hz, CH₂-2'); 2,04 (1H, m, *J* = 6,5 Hz, H-2''); 4,09 (2H, d, *J* = 7,0 Hz, CH₂-1''); 4,30 (2H, t, *J* = 7,0 Hz, CH₂-1'); 7,52 (2H, m, H-4 và H-5); 7,72 (2H, m, H-3 và H-6). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 13,7 (C-4'); 19,2 (C-3'' và C-4''); 27,7 (C-2''); 30,6 (C-2'); 65,6 (C-1'); 71,8 (C-1''); 128,8 (C-4 và C-5); 130,9 (C-3 và C-6); 132,3 (C-1); 132,4 (C-2); 167,6 (C-7); 167,7 (C-8).

Axit phenylacetic (7): Chất rắn màu trắng, mp. 76-77 °C; ESI-MS: *m/z* 138 [M+H]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H (ppm) 3,59 (2H, s, CH₂); 7,25-7,33 (5H, m, Ph-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 41,4 (CH₂); 127,2 (C-4); 128,6 (C-2, C-6); 129,4 (C-3, C-5); 133,8 (C-1); 175,2 (COOH).

Uracil (8): Chất rắn màu trắng, mp. 320-323 °C, ESI-MS: *m/z* 111 [M-H]⁻; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ_H (ppm) 5,45 (1H, d, *J* = 7,5 Hz, H-5); 7,38 (1H, d, *J* = 7,5 Hz, H-6). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ_C (ppm) 100,3 (C-5); 142,3 (C-6); 151,6 (C-2); 164,5 (C-4).

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Hợp chất **1** được phân lập dưới dạng chất rắn màu trắng, đnc. 140-141 °C, độ quay cực $[\alpha]_D^{25}$ -78,2° (*c* 0,32; MeOH). Phổ khối ESI-MS cho pic ion giả phân tử ở m/z 207,01 $[M+K]^+$. Trên phổ ^{13}C -NMR cho thấy sự có mặt của 8 nguyên tử cacbon trong đó có 2 nhóm metin lai hóa sp^3 ở δ_C 51,2 (C-9); 59,3 (C-6); 1 nhóm metylen gắn với nguyên tử nitơ ở δ_C 45,5 (C-3) và 2 nhóm metylen ở δ_C 22,8 (C-4); 28,2 (C-5); 1 nhóm metyl ở δ_C 16,0 (C-10) và 2 nhóm cacbonyl ở 166,3 (C-1); 170,3 (C-7). Phổ 1H -NMR xuất hiện tín hiệu của 1 nhóm metyl ở δ_H 1,47 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, CH_2 -10), 2 nhóm metin gắn với nitơ ở δ_H 4,12 (1H, m, H-9); 4,12 (1H, m, H-6). Tín hiệu của 1 nhóm metylen gắn với nitơ ở δ_H 3,57 (2H, m, CH_2 -3) và 2 nhóm metylen ở δ_H 1,91 (1H, m, H-4 α); 2,03 (1H, m, H-4 β); 2,14 (1H, m, H-5 α); 2,35 (1H, m, H-5 β); 3,57 (2H, m, CH_2 -3) cũng được quan sát thấy và được xác định dựa vào phổ 1H -NMR và HSQC. Tương tác xa giữa nhóm proton của nhóm metyl CH_3 -10 với C-9 và C-1 trên phổ HMBC cho phép xác định nhóm metyl này gắn với cacbon C-9. Từ các dữ liệu phổ MS, 1H -NMR, ^{13}C -NMR, HSQC, HMBC và so sánh với tài liệu tham khảo [4] cho phép xác định hợp chất **1** là Cyclo-(Pro-Ala). Đây là hợp chất thường gặp trong nhóm xạ khuẩn biển và có hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định [4].

Hợp chất **2** được phân lập dưới dạng chất rắn màu trắng, đnc. 219 °C. Phổ khối ESI-MS cho pic ion giả phân tử ở m/z 197,02 $[M+H]^+$. Phân tích Phổ ^{13}C -NMR và 1H -NMR của hợp chất **2** giống với hợp chất **1**. Điều này cho phép xác định hợp chất **2** có bộ khung tương tự hợp chất **1**, khác với hợp chất **1** là trên phổ 1H -NMR của hợp chất **2** thấy xuất hiện thêm tín hiệu của nhóm isopropyl thay thế 1 nhóm metyl ở vị trí C-9. Từ các dữ liệu phổ 1H -NMR, ^{13}C -NMR và so sánh với tài liệu tham khảo cho phép xác định hợp chất **2** là Cyclo-(Pro-Val) [4, 5].

Hợp chất **3** được phân lập dưới dạng chất rắn màu trắng, đnc. 147-148 °C, độ quay cực $[\alpha]_D^{25}$ -83,8° (*c* 0,18; MeOH). Phổ khối ESI-MS cho pic ion giả phân tử ở m/z 249 $[M+K]^+$. Phổ ^{13}C -NMR và 1H -NMR của hợp chất **3** giống với hợp chất **1** và **2**. Khác với chất **1**, trên phổ 1H -NMR của hợp chất **3** thấy xuất hiện thêm tín hiệu của nhóm isobutyl thay vì 1 nhóm metyl. Từ các dữ liệu phổ 1H -NMR, ^{13}C -NMR và so sánh với tài liệu tham khảo [5] cho phép xác định hợp chất **3** là Cyclo-(Pro-Leu). Đây là một hợp chất có hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định rất tốt đối với các chủng *P. expansum*, *R. solani*, *F. oxyporum* và *A. flavus* với giá trị MIC lần lượt là 4,0; 8,0; 16,0; 16,0 $\mu g/mL$ [6].

Hợp chất **4** được phân lập dưới dạng chất rắn màu trắng, đnc. 89-91 °C. Phổ khối ESI-MS cho pic

ion phân tử proton hóa ở m/z 261,12 $[M+H]^+$. Phổ 1H -NMR cho các tín hiệu của 1 dipetit vòng giống với hợp chất **1**. Khác với hợp chất **1** là trên phổ 1H -NMR của hợp chất **4** thấy xuất hiện tín hiệu của 1 hệ vòng thơm A_2B_2 ở δ_H 6,77 (2H, d, $J = 8,5$ Hz, H-3', H-5') và 7,03 (2H, d, $J = 8,5$ Hz, H-2', H-6') thay thế nhóm metyl ở vị trí cacbon C-9. Từ các dữ liệu phổ MS, 1H -NMR và so sánh với tài liệu tham khảo [4, 7] cho phép xác định hợp chất **4** là Cyclo-(Pro-Tyr). Đây cũng là một hợp chất có hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định rất tốt đối với các chủng *P. expansum*, *R. solani*, *F. oxyporum* và *A. flavus* [7].

Hợp chất **5** được phân lập dưới dạng chất rắn màu trắng, đnc. 166-168 °C. Phổ khối ESI-MS cho pic ion giả phân tử ở m/z 284,10 $[M+H]^+$. Phổ 1H -NMR cho tín hiệu của 5 proton vòng thơm, trong đó có 1 proton singlet ở δ_H 7,12 (1H, s, H-2') và 4 proton thơm khác ở δ_H 7,02-7,59 (4H, H-aromatic) và 10 proton ở vùng trường cao. Phân tích phổ ^{13}C -NMR và DEPT với sự hỗ trợ của phổ HSQC cho thấy phân tử có 16 nguyên tử cacbon, trong đó có 4 nhóm metylen sp^3 , 2 nhóm metin sp^3 , 8 cacbon aromatic (5 nhóm metin và 3 cacbon bậc 4) và 2 nhóm cacbonyl ở δ_C 167,4 (C=O), 170,3 (C=O). Phổ COSY cho phép xác định 3 chuỗi tương tác spin-spin của các proton: CH_2 -3/ CH_2 -4/ CH_2 -5/H-6; H9/ CH_2 -10; H-4'/H-5'/H-6'/H-7'. Từ các dữ liệu phổ MS, 1D-NMR, 2D-NMR và so sánh với tài liệu tham khảo cho phép xác định hợp chất **5** là Cyclo-(Pro-Trp) [8].

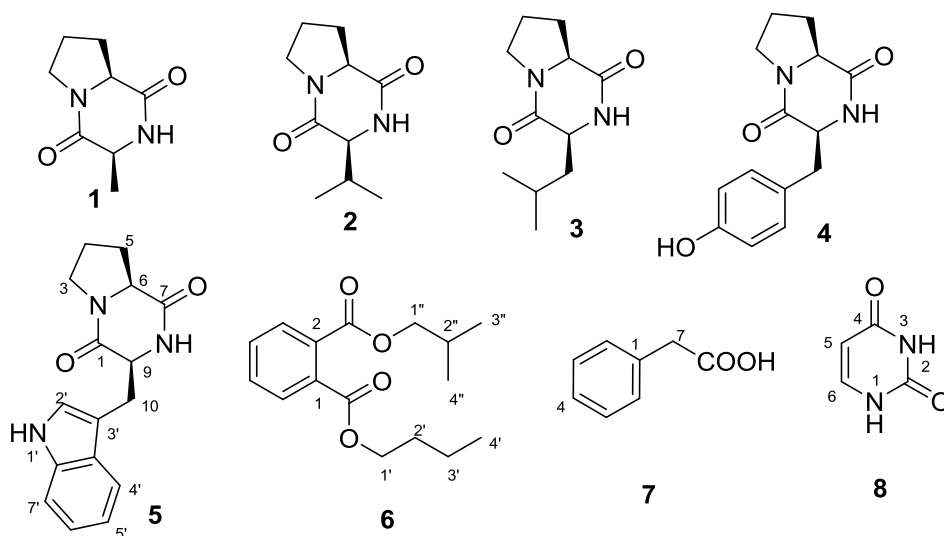
Hợp chất **6** được phân lập dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. Phổ khối ESI-MS cho pic ion phân tử proton hóa ở m/z 279 $[M+H]^+$. Phổ 1H -NMR xuất hiện tín hiệu của 4 proton vòng thơm ở δ_H 7,52 (2H, m, H-4 và H-5), 7,72 (2H, m, H-3 và H-6), tín hiệu của 3 nhóm metyl ở δ_H 0,96 (3H, t, $J = 7,0$ Hz, CH_3 -4'), 0,98 (6H, d, $J = 6,5$ Hz, CH_3 -3'' và CH_3 -4) và 9 proton vùng trường cao nằm trong khoảng δ_H 2,04-4,30. Phổ ^{13}C -NMR và DEPT cho tín hiệu của 2 nhóm cacbonyl ở δ_C 167,6 (C-7); 167,7 (C-8), 6 cacbon vòng thơm, 1 nhóm metin sp^3 , 4 nhóm metylen sp^3 và 3 nhóm metyl. Từ các dữ liệu phổ NMR và so sánh với tài liệu tham khảo cho phép xác định chất **6** là *n*-butyl-isobutyl phthalat [9].

Hợp chất **7** được phân lập dưới dạng chất rắn màu trắng. Phổ khối ESI-MS cho pic ion phân tử proton hóa ở m/z 138 $[M+H]^+$. Phổ 1H -NMR xuất hiện tín hiệu của 5 proton vòng thơm ở δ_H 7,25-7,33 (5H, m, Ph-H) và 1 nhóm metylen sp^3 ở δ_H 3,59 (2H, s, CH_2). Phổ ^{13}C -NMR cho tín hiệu 6 cacbon của vòng thơm ở δ_C 127,2 (C-4); 128,6 (C-2, C-6); 129,4 (C-3, C-5); 133,8 (C-1), 1 nhóm metylen ở δ_C 41,4 (CH_2) và tín hiệu của 1 nhóm cacbonyl ở δ_C 175,2 (COOH). Từ các dữ liệu phổ MS, NMR và so sánh

với tài liệu tham khảo cho phép xác định hợp chất **7** là axit 2-phenylacetic [10].

Hợp chất **8** được phân lập dưới dạng chất rắn màu trắng, đnc. 320-323 °C. Phổ khối ESI-MS cho pic ion phân tử deproton hóa ở m/z 111 [M-H]⁻. Trên phổ ¹H-NMR xuất hiện tín hiệu của 2 proton metin olefinic ở δ_H 5,45 (1H, d, $J = 7,5$ Hz; H-5); 7,38 (1H, d, $J = 7,5$ Hz; H-6). Trên phổ ¹³C-NMR của hợp chất **8** cho tín hiệu của 2 carbon metin olefin tại δ_C 100,3 (C-5); 142,3 (C-6) và 2 nhóm cacbonyl ở δ_C 151,6 (C-2); 164,5 (C-4). Từ các dữ liệu phổ MS, NMR và so sánh với tài liệu tham khảo [6] cho phép xác định hợp chất **8** là uracil.

Cả 8 hợp chất (**1-8**) được thử hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định đối với 7 chủng vi sinh vật kiểm định bao gồm 3 chủng vi khuẩn Gram âm (-): *Escherichia coli* ATCC25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853, *Salmonella enterica* ATCC13076; 3 chủng vi khuẩn Gram dương (+): *Enterococcus faecalis* ATCC29212, *Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Bacillus cereus* ATCC 13245 và 1 chủng nấm *Candida albicans* ATCC10231, kết quả cho thấy hợp chất **1** thể hiện hoạt tính đối với chủng Gram (+) *Enterococcus faecalis* với giá trị MIC = 256 μ g/ml. Hợp chất **5** thể hiện hoạt tính đối với chủng Gram (-) *Echerichia coli* với giá trị MIC=128 μ g/ml.



Hình 1: Cấu trúc các hợp chất **1-8** phân lập từ chủng *Streptomyces* sp. (G065)

Lời cảm ơn. Các tác giả xin cảm ơn Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã tài trợ kinh phí nghiên cứu cho đề tài VAST.TĐ.ĐAB.04/13-15.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Châu Văn Minh, Phan Văn Kiệt, Nguyễn Văn Hùng, Nguyễn Hoài Nam, Phạm Văn Cường. *Dược liệu biển Việt Nam thực trạng và cơ hội phát triển*, Nxb. Khoa học tự nhiên và Công nghệ, Hà Nội, tr. 3 (2012).
- Lê Gia Hy. *Nghiên cứu xạ khuẩn thuộc chi Streptomyces sinh chất kháng sinh chống nấm gây bệnh đạo ôn và thối cổ rễ phân lập ở Việt Nam*, Luận án Tiến sĩ Sinh học, Hà Nội (1994).
- Vu Thi Quyen, Le Thi Hong Minh, Vu Van Nam, Le Cong Vinh, Nguyen Mai Anh, Pham Viet Cuong, Nguyen Thi Kim Cuc, Doan Thi Mai Hương, Brian T. Murphy, Pham Van Cuong, Chau Van Minh. *Biological characteristics of streptomyce sp. Isolated from marine sediments of Van Phong bay and antimicrobial activity of crude extracts of some* isolated, Vietnam Journal of Chemistry, **53(2e)**, 188-193 (2015).
- Z. F. Fang, S. S. Yu, W. Q. Zhou, X. G. Chen, S. G. Ma, Y. Li, J. Qu. *A new isocoumarin from metabolites of the endophytic fungus Alternaria tenuissima Wiltshire*, Chinese Chemical Letters, **23**, 317-320 (2012).
- X. J. Li, Q. Zhang, A. L. Zhang, and J. M. Gao. *Metabolites from Aspergillus fumigates, an Endophytic Fungus Associated with Melia azedarach, and Their Antifungal Antifeedant and Toxic Activities*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, **60**, 3424-3431 (2012).
- C-Y. Wang, L. Han, K. Kang, C-L. Shao, Y-X Wei, C-J Zheng and H-S. Guan. *Secondary metabolites from green algae Ulva pertusa*, Chem. Nat. Compd., **46(5)**, 828-830 (2010).
- S. Smaoui, F. Mathieu, L. Elleuch, Y. Coppe, G. Merlina, I. Karray-Rebai, L. Melloul. *Taxonomy purification and chemical characterization of four bioactive compounds from new Streptomyces sp. TN256 strain*, World Journal of Microbiology and

- Biotechnology, **28**, 793-804 (2011).
8. Y.-M. Ying, W.-G. Shan, W.-H. Liu and Zha-J. Zhan. *Alkaloids and nucleoside derivatives from a fungal endophyte of Huperzia serrata*, Chem. Nat. Compd., **49(1)**, 184-186 (2003).
9. M. Liu, W. Zhang, L. Qiu, X. Lin. *Synthesis of butyl-isobutyl-phthalate and interaction with α -glucosidase in vitro*, J. Biochem., **149(1)**, 27-33 (2011).
10. B. K. Hwang, S. W. Lim, B. S. Kim, J. Y. Lee and S. S. Moon. *Isolation and In Vivo and In Vitro Antifungal Activity of Phenylacetic Acid and Sodium Phenylacetate from Streptomyces humidus*, Applied and Environmental Microbiology, **67(8)**, 3739-3745 (2001).

Liên hệ: Đoàn Thị Mai Hương

Viện Hóa sinh biển

Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Số 18, đường Hoàng Quốc Việt, Quận Cầu Giấy, Hà Nội

E-mail: doanhuong7@yahoo.com.