

## AXIT 2- HETARYLXINCHONINIC (TỔNG QUAN)

Nguyễn Minh Thảo

*Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQGHN*

### *Tổng quan tài liệu về các axit xinchoninic (các axit quinolin- 4- cacboxylic) có chứa nhân dị vòng ở vị trí 2.*

Axit 2- phenylquinolin- 4- cacboxylic (hay axit 2- phenylxinchoninic hay atophan) đã được biết như là một hoạt chất làm tăng cường chức năng hoạt động của thận và có tác dụng làm giảm sốt, chống cảm cúm, hạ nhiệt, chữa phong thấp và bệnh gút, chống muỗi mọt [1- 6]... Ngoài ra nó còn có khả năng kháng khuẩn, chống nấm [2], kích thích sinh trưởng thực vật [7, 8], cũng như là tác nhân tạo phức được ứng dụng trong hoá học phân tích[9,10].

Có giả thuyết rằng sự thay thế vòng benzen ở vị trí 2 của atophan bằng các nhân dị vòng khác, đặc biệt là indol, có thể sẽ tăng cao và đa dạng hoá hoạt tính sinh học của các hợp chất loại này.

Cũng được biết rằng các nitrofurylvinylquinolin và dẫn xuất của chúng có tác dụng chống ung thư và chống vi trùng [11- 13]. Chính điều này đã được dùng làm cơ sở để khởi thảo các phương pháp tổng hợp và nghiên cứu các axit 2- hetarylvinylxinchoninic.

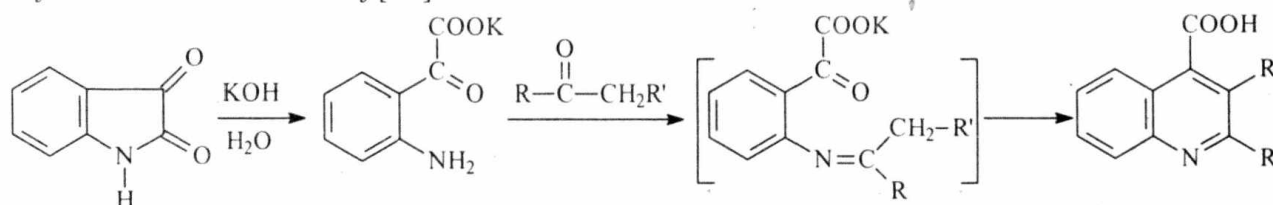
Vì vậy mục đích của tổng quan này là tập hợp các dữ kiện có trong tài liệu tham khảo về tổng hợp, cấu tạo và tính chất của các axit 2-hetarylxinchoninic và 2-hetarylvinylxinchoninic, đặc biệt trong trường hợp dị vòng là nhân indol.

### I. PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP

Có 3 phương pháp cơ bản tổng hợp các axit 2-hetarylxinchoninic: phương pháp dựa vào phản ứng Pfitzinger, phương pháp dựa vào sự tương tác của isatin với các methyl xeton của dị vòng trong sự có mặt của bazơ hữu cơ và phương pháp dựa vào phản ứng Dobner.

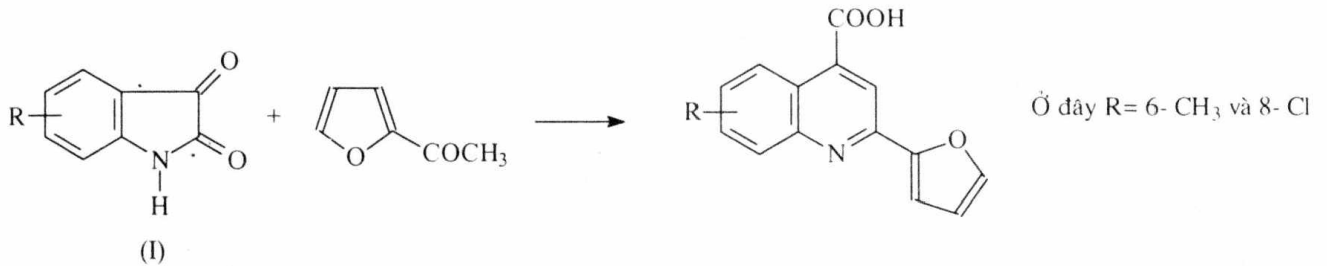
#### 1.1. Tổng hợp các axit 2- hetarylquinolin- 4- cacboxylic theo Pfitzinger

Phản ứng Pfitzinger [14] là một trong những phương pháp phổ biến nhất để tổng hợp các axit xinchoninic (các axit quinolin- 4- cacboxylic) chứa nhóm thế ở vị trí 2 của vòng quinolin[15- 20]. Bản chất phản ứng là sự ngưng tụ của isatin với các hợp chất cacbonyl có chứa nhóm methyl (hay metylen) hoạt động trong môi trường kiềm mạnh, xảy ra theo sơ đồ sau đây[21]:

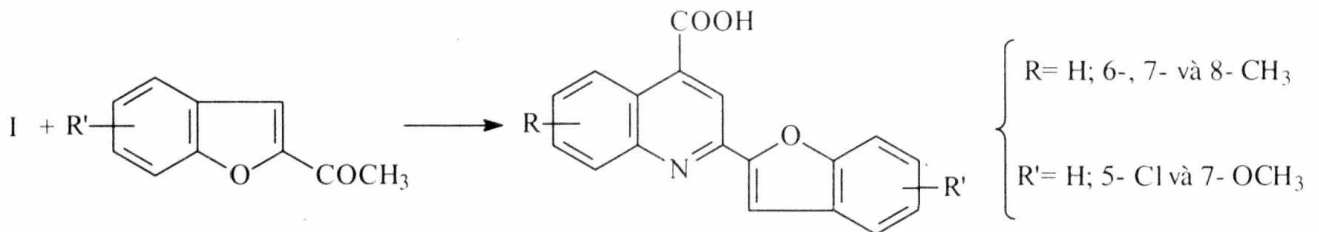


Hiển nhiên rằng khi sử dụng các hetarylketon (các axylhetaren) trong phản ứng này sẽ dẫn tới sự tạo thành các axit 2- hetarylxinchoninic.

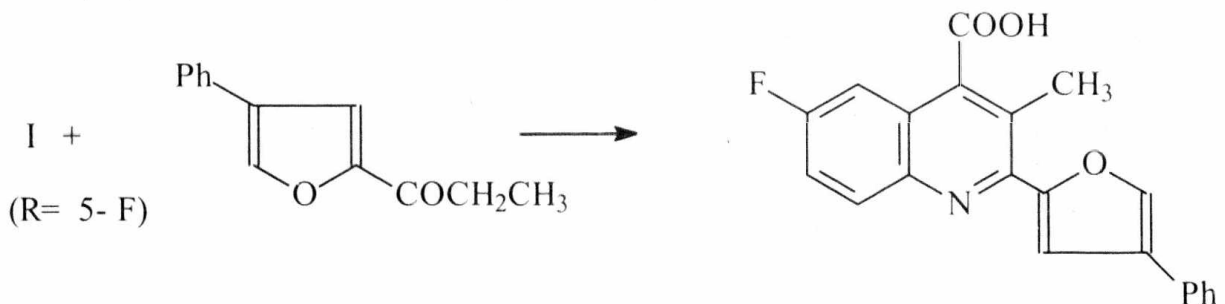
Chẳng hạn, khi đun nóng (80- 85<sup>0</sup>C, 2 giờ) hỗn hợp của 2-axetylfuran và isatin trong kiềm rượu sẽ được axit 2-(2-furyl) quinolin- 4- cacboxylic [6, 7, 22, 23].



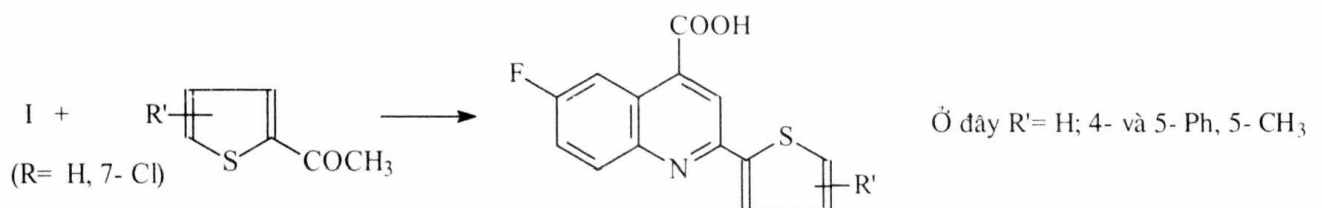
Các kết quả tương tự cũng nhận được khi sử dụng 2-axetylbenzofuran [7], và khi tăng thời gian phản ứng tới 8 giờ có thể thu được axit xinchoninic tương ứng với hiệu suất đến 90% [24].



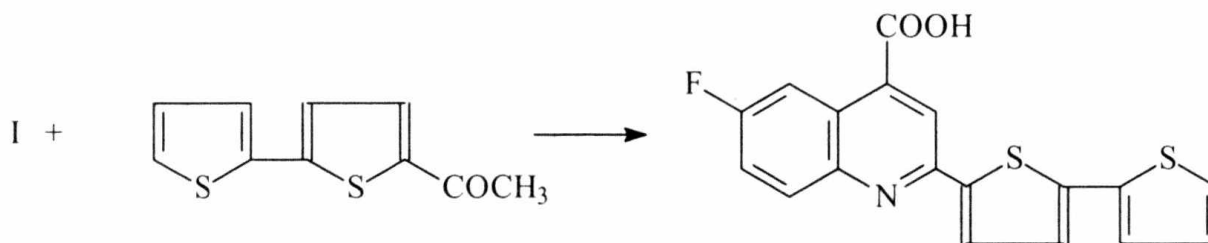
Khi thay thế dẫn xuất axetyl của dị vòng furan bằng nhóm 2-propionyl cũng sẽ dẫn tới sự tạo thành các axit 2- hetaryl- 3- methylquinolin- 4- cacboxylic [25].



Các dẫn xuất 2- axetylthiophen cũng tham gia phản ứng này tương tự 2-axetylfuran[22,23,25,27].

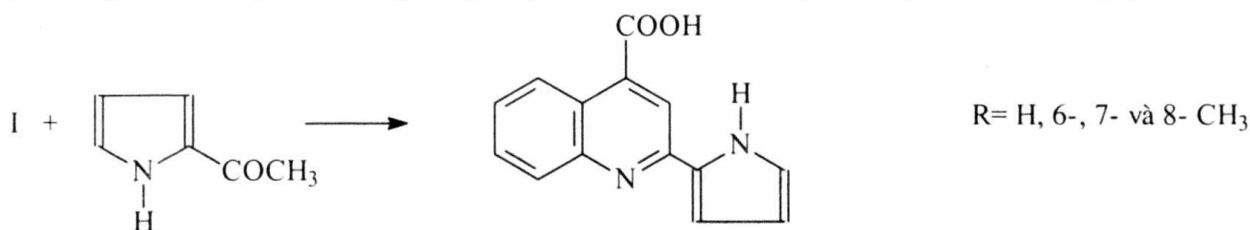


Cũng bằng con đường này đã tổng hợp được cả các axit 2-bithienylxinchoninic với hiệu suất cao[26,28,29].

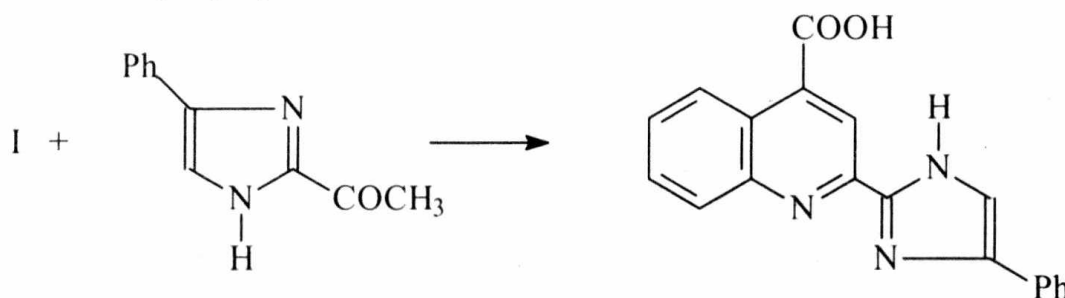


Phản ứng Pfitzinger cũng đã được ứng dụng để tổng hợp cả axit 2- hay 3- (4-cacboxi- 2- quinoliny)thiophen[26] và axit 2- (thianaphtenyl)xinchoninic [30].

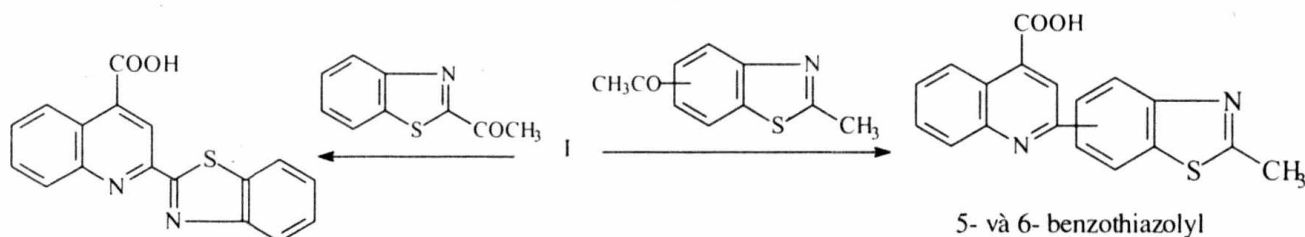
Khi đun nóng ở 100°C suốt 6 giờ hỗn hợp của 2- axetylpirol với isatin trong kiềm rượu cũng nhận được axit 2- (pirolyl- 2)xinchoninic nhưng với hiệu suất không quá 34%.



Các axetylazol và các dẫn xuất axetyl của hệ vòng ngưng tụ của các azol cũng dễ dàng tham gia vào phản ứng Pfitzinger. Chẳng hạn, sự ngưng tụ của isatin với 2-axetyl- 4- phenylimidazol dẫn tới sự tạo thành các axit 2- (4- phenyl- 1H- imidazol- 2) quinolin- 4- cacboxylic[25].



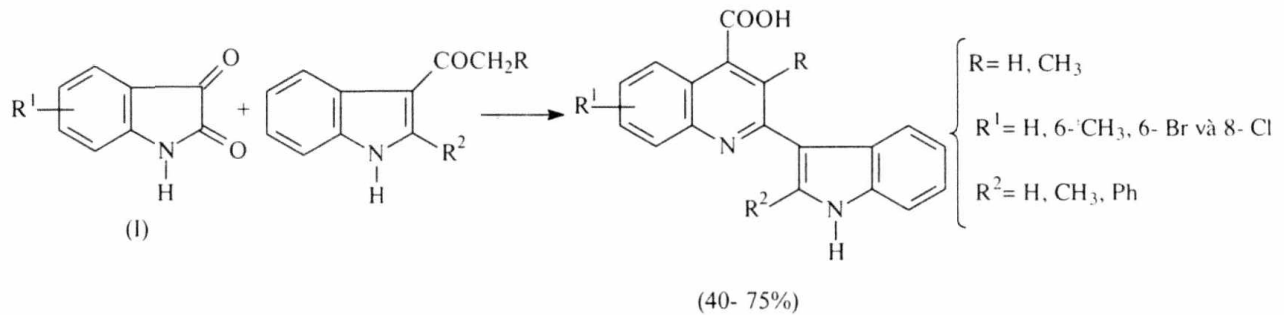
Cũng được biết sự tạo thành axit 2-benzothiazolylxinchoninic mà ở đó vị trí 2 của vòng quinolin liên kết trực tiếp với vòng benzen cũng như vòng azol của dị vòng benzothiazol<sup>[31]</sup>.



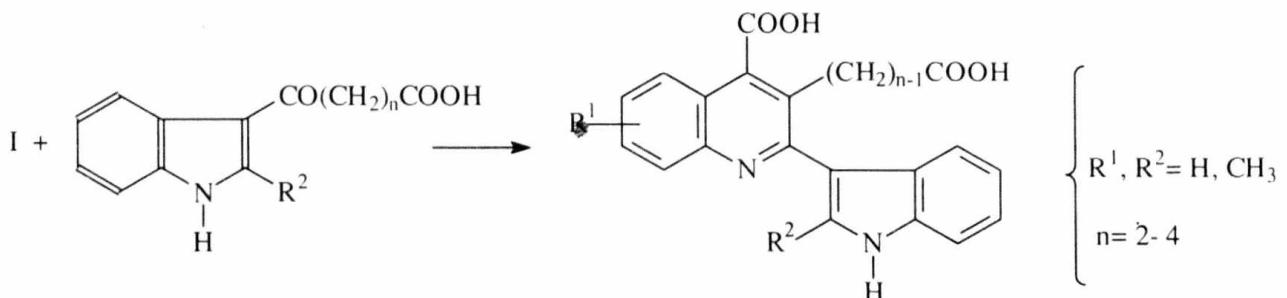
5- và 6- benzothiazolyl

Do các 3- axylindol mang đặc tính vinylamin nên độ hoạt động của nhóm cacbonyl trong chúng giảm đi so với các axylbenzen hoặc các dẫn xuất axyl của dị vòng khác (vì có sự liên hợp của đôi electron tự do trên dị tố nitơ của vòng indol với nhóm CO ở vị trí 3). Hơn nữa trong môi trường kiềm mạnh (môi trường của phản ứng Pfitzinger), sự tạo

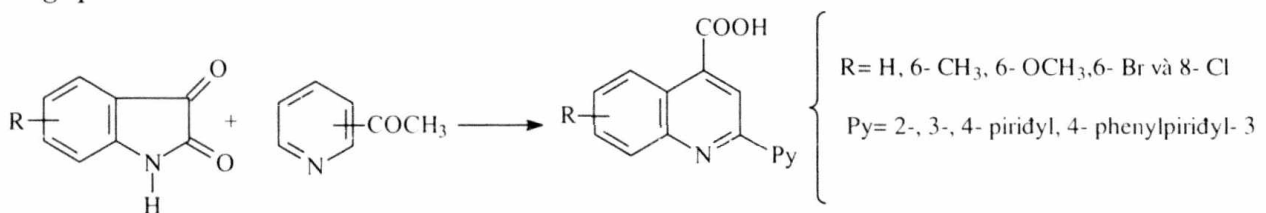
thành N-anion càng làm tăng thêm hiệu ứng này[32]. Bởi vậy khả năng sử dụng các dẫn xuất 3- axylindol trong phản ứng Pfitzinger trước đây đã không thấy công bố. Có thể chờ đợi rằng phản ứng nói chung không xảy ra hoặc xảy ra theo chiều hướng khác. Nhưng những nghiên cứu sau này đã tỏ ra rằng khi đun nóng lâu dài (35-50 giờ) hỗn hợp của 3- axylindol với isatin trong dung dịch kiềm nước đã nhận được các axit indolylxinchoninic tương ứng[22,23,33,34].



Hiệu suất của các axit indolylxinchoninic nhận được trong mức độ đáng kể đã phụ thuộc vào thể tích của nhóm thế ở vị trí 2 của vòng indol và vào độ dài của mạch ankyl trong nhóm axyl [34]. Thực tế, sự tăng thể tích nhóm thế ở vị trí 2 và sự tăng độ dài của mạch ankyl đều làm giảm hiệu suất sản phẩm. Nhưng sự có mặt các nhóm chức trong gốc axyl đã không ngăn cản sự thực hiện phản ứng Pfitzinger. Chẳng hạn, việc sử dụng các axit (indolyl- 3) xetoankancacboxylic như là một hợp phần xeton trong phản ứng Pfitzinger với isatin (dung dịch nước KOH 33%, đun nóng 35-50 giờ) cũng dẫn tới sự tạo thành các axit 2- (indolyl- 3)- 3- cacboxyankylxinchoninic với hiệu suất 40- 60% [35-37].

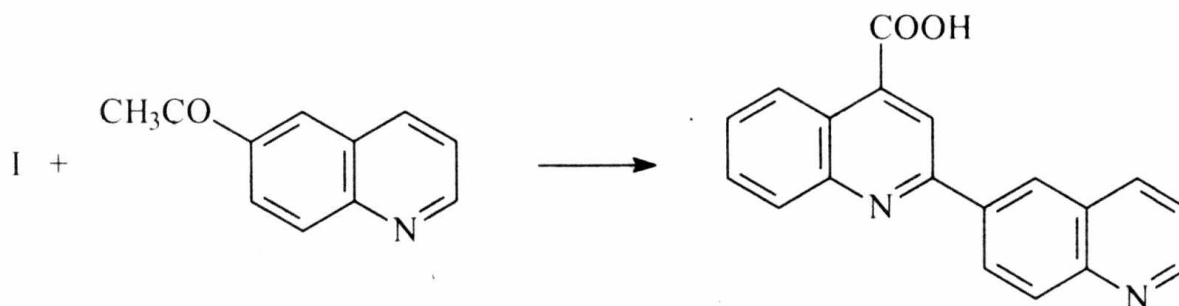


Sự tương tác của các isatin thế với axetylpiridin trong điều kiện của phản ứng Pfitzinger cũng cho các axit xinchoninic có chứa gốc piridin[22,23,25,38] ở vị trí 2 của vòng quinolin.

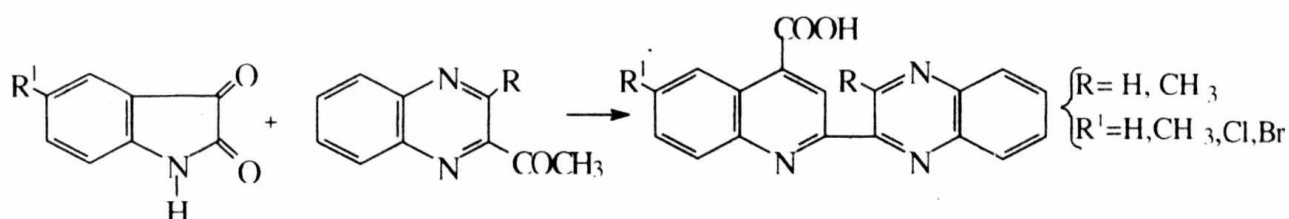


Tương tự cũng đã tổng hợp được cả các axit 6, 8- đihalogen- 2- piridyl- 4- cacboxylic[39, 40]

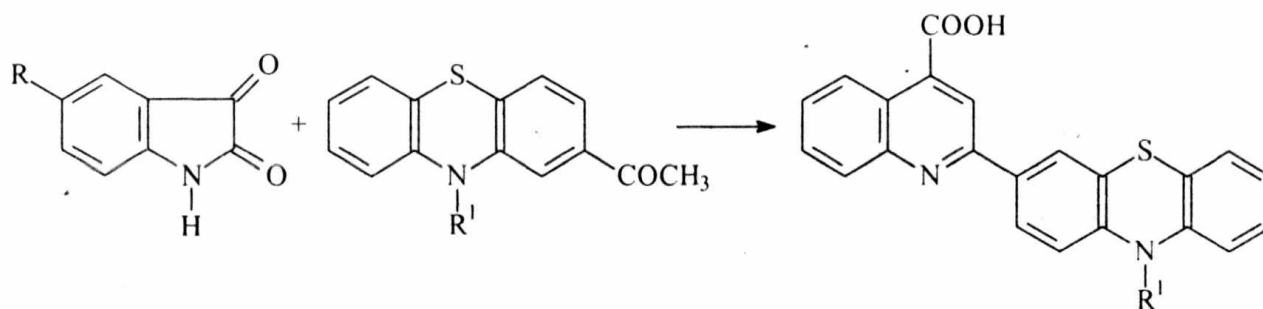
Đối với dãy quinolin phản ứng tương tự chỉ xảy ra ở 6- axetylquinolin<sup>[41]</sup> (đun nóng 6 giờ trong dung dịch nước KOH 33%) cho dẫn xuất bis- quinolin.



Các dẫn xuất axetyl của hệ vòng ngưng tụ của diazin cũng tham gia vào phản ứng Pfitzinger. Chẳng hạn, đã nhận được các axit 2- (quinoxaliny- 2)xinchoninic với hiệu suất thoả đáng (khoảng 40%)[42, 43].



Phương pháp này cũng được ứng dụng để tổng hợp dãy axit N- aminoankylphenothiaziny- 2)quinolin- 4- cacboxylic có hoạt tính sinh học[44- 47].



R= H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, F, Cl

R<sup>1</sup>= H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—

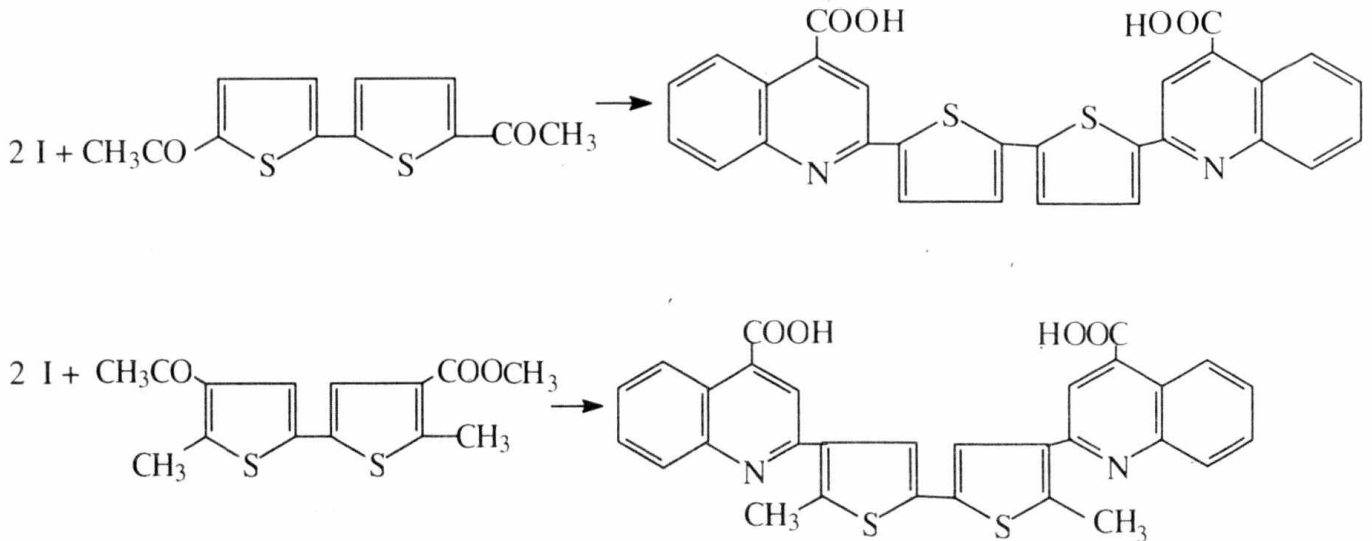
(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>—

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>—

(1- metyl- 3- pirolidinyl) metyl,

(1- etylpiperazinyl) propyl.

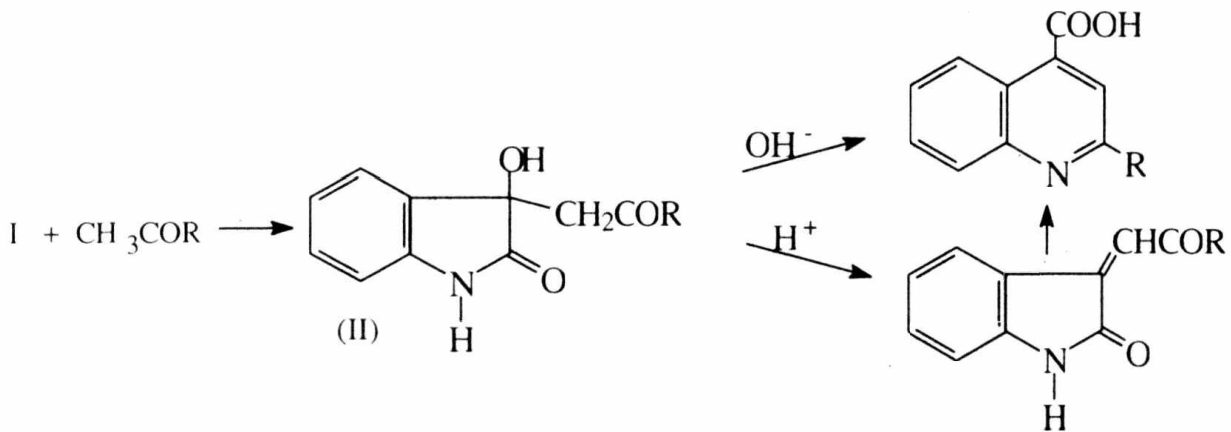
Phản ứng Pfitzinger còn được dùng để tổng hợp cả các axit bisxinchoninic khi đi từ điaxetylbi thiophen[26, 28].



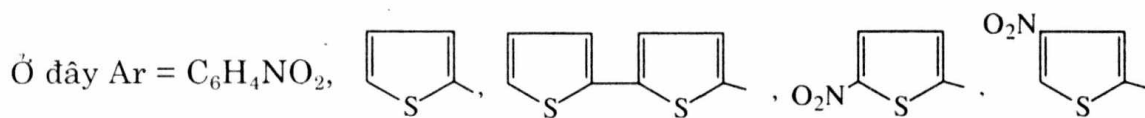
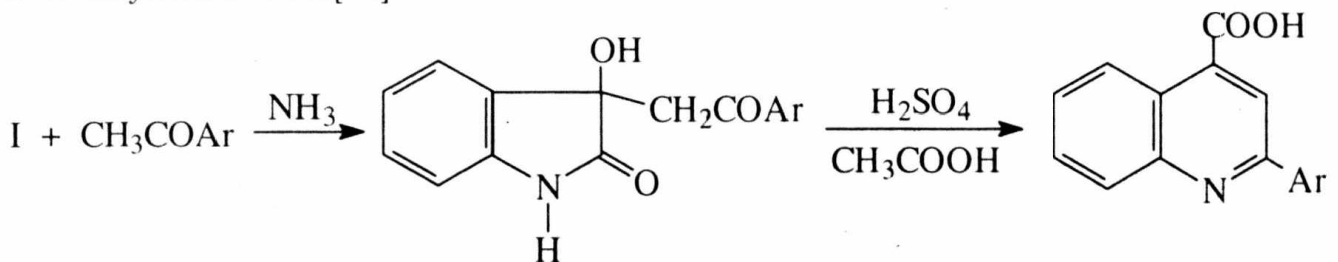
Như vậy, phản ứng Pfitzinger được ứng dụng rất rộng rãi để tổng hợp các axit xinchoninic chứa nhân dị vòng ở vị trí 2 của vòng quinolin. Tuy nhiên phương pháp này cũng có một vài nhược điểm và hạn chế. Chẳng hạn phản ứng này không được ứng dụng để tổng hợp các axit xinchoninic mà trong phân tử có chứa nhóm nitro[34]. Trong tài liệu tham khảo đã được biết sự ngưng tụ của 7-nitroisatin[48] với axetophenon trong điều kiện rất khắc nghiệt (trong amoniac đậm đặc, ở 130°C trong nồi cao áp) chỉ dẫn tới sự tạo thành amit của axit 2-phenyl-8-nitroquinolin-4-carboxylic với hiệu suất 8%. Ngoài ra phản ứng Pfitzinger đôi khi cũng cho sản phẩm phụ với cấu trúc không xác định và nóng chảy ở nhiệt độ rất cao[49].

## 1.2. Tổng hợp các axit 2-hetarylxinchoninic qua dẫn xuất 3-hidroxi-2-hetaroylmetyloxindol

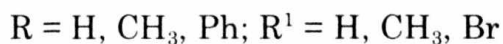
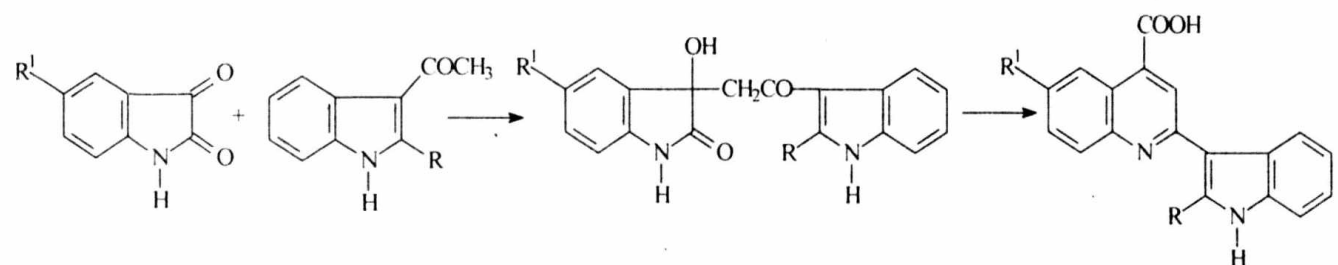
Như đã chỉ ra ở trên, phản ứng Pfitzinger tiến hành trong môi trường kiềm mạnh và giai đoạn đầu tiên là sự cắt đứt liên kết 1-2 của vòng isatin, sự tạo thành tiếp theo azometin và đồng vòng nội phân tử cho các axit xinchoninic. Nếu như sự ngưng tụ của isatin với các xeton trong khi có mặt bazơ hữu cơ (amin bậc hai chẳng hạn) thì giai đoạn trung gian về cơ bản đã bị thay đổi trong sự bảo vệ sản phẩm cuối cùng. Thực tế đã được biết rằng sự tương tác của isatin với axetophenon[50] hay axeton[51] trong sự có mặt của dimetyl- hay dietylamín (ở 20°C suốt một ngày đêm) dẫn tới sự tạo thành 3-hidroxi-3-phenaxyl- và 3-hidroxi-3-axetonyloxindol (II). Các hợp chất trung gian này có thể được tách ra và trong điều kiện của phản ứng Pfitzinger (dung dịch trong rượu của KOH 33%, đun sôi 8 giờ) sẽ được chuyển thành các axit xinchoninic chứa nhóm thế ở vị trí 2. Song, khác với phản ứng Pfitzinger, sự chuyển hoá thành các axit xinchoninic có thể được thực hiện cả trong môi trường axit (HCl/ rượu). Trong trường hợp này hợp chất (II) lúc đầu bị dehidrat hoá rồi sau đó được đồng phân hoá tiếp theo thành các axit xinchoninic.



Phản ứng trên đã được ứng dụng có kết quả tốt đối với tổng hợp các axit 2- aryl- và 2- hetarylxinchoninic[49].



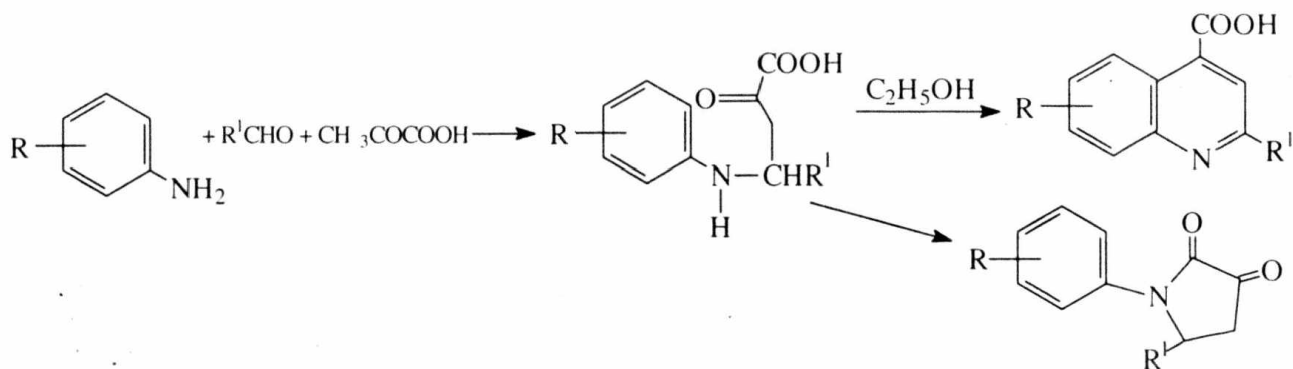
Sự ngưng tụ của các isatin với các axetylindol trong rượu khi có mặt amoniac làm xúc tác, lần đầu tiên, đã nhận được 3- hydroxyl- 3- (3- indolyl) metyloxindol, sau đó chúng được chuyển hoá dễ dàng thành các axit 2- (indolyl- 3) xinchoninic[52].



Cho tới nay phương pháp này vẫn còn được ứng dụng hạn chế, nhưng là phương pháp có nhiều triển vọng trong tương lai.

### 1.3. Tổng hợp các axit 2-hetarylxinchoninic theo phản ứng Dobner

Phản ứng Dobner [53] cũng được dùng để tổng hợp các axit 2- aryl-quinolin-4-cacboxylic, dựa trên sự ngưng tụ của các amin thơm bậc một với các andehit thơm và axit piruvic

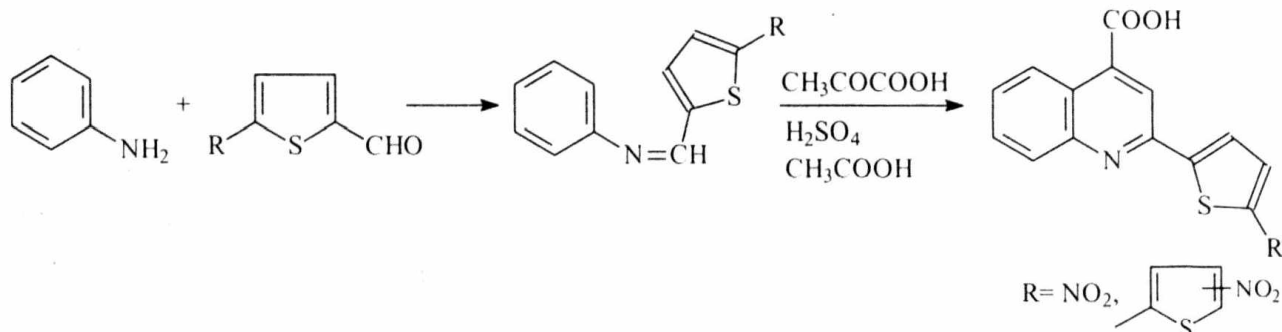


Ở đây: R = H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OH, COOH, Cl, I, NO<sub>2</sub>

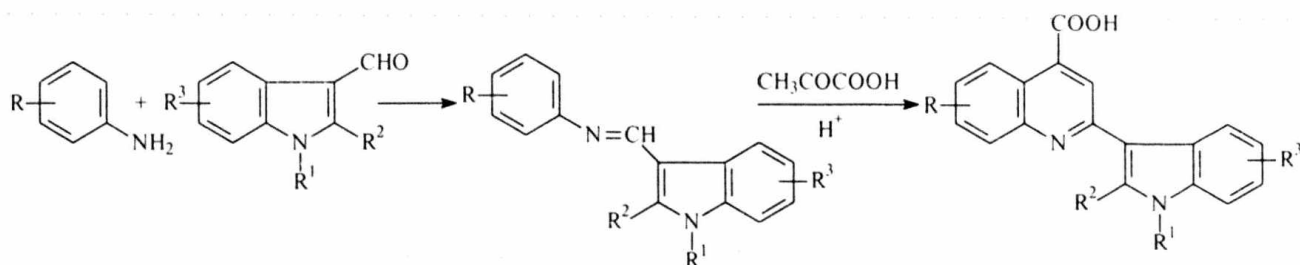
R<sup>1</sup> = Ar, Het.

Phản ứng này đã được ứng dụng để tổng hợp một dãy trọn vẹn các axit 2-alkyl- và 2-arylxinchoninic [41, 48, 54, 55]. Song cần chú ý rằng nếu sử dụng các anđehit thơm thì phản ứng xảy ra ưu tiên tạo thành vòng quinolin; còn trong trường hợp sử dụng các anđehit béo thì sản phẩm cơ bản của phản ứng lại là N-arylpyrrolidindion.

Phản ứng có thể được thực hiện theo 2 giai đoạn: ban đầu tách ra azometin rồi sau đó ngưng tụ chúng với axit piruvic [56]. Chính phương pháp này cũng đã được ứng dụng để tổng hợp các axit 2- (nitrothienyl)- và 2- (nitrobithienyl)xinchoninic [29, 57].



Khác với phản ứng Pfitzinger, phương pháp này cho khả năng tổng hợp các axit 2- hetarylxinchoninic có chứa nhóm nitro trong phân tử. Chẳng hạn, một số tác giả đã nhận được các axit 2- (indolyl- 3)quinolin- 4- cacboxylic, có chứa nhóm nitro trong vòng benzen của phần quinolin, cũng như trong vòng indol [58,59].

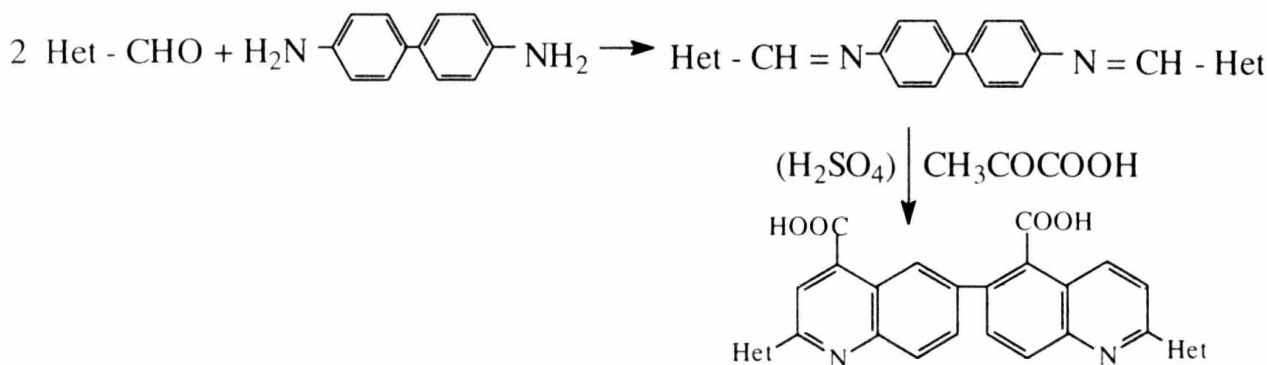


Ở đây: R = H, 6- Cl, 6- Br, 6- NO<sub>2</sub>, 7- NO<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> = H, PhCH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = H, CH<sub>3</sub>, Ph;

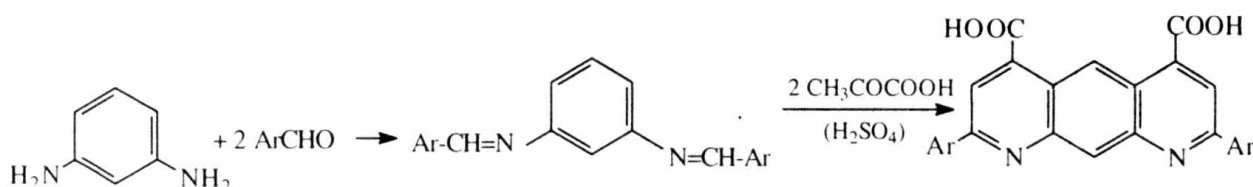
R<sup>3</sup> = 5-NO<sub>2</sub>, 6-NO<sub>2</sub>.

Vào những năm sau này phản ứng Dobner còn được sử dụng để tổng hợp các axit kiểu bis (2- hetaryl- xinchoninic) [60, 61] khi đi từ 4, 4- benziđin hoặc *m*-phenylendiamin với các anđehit dị vòng:





Ở đây Het là các furyl- 2, arylfuryl- 2, thienyl- 2 và các indolyl- 3



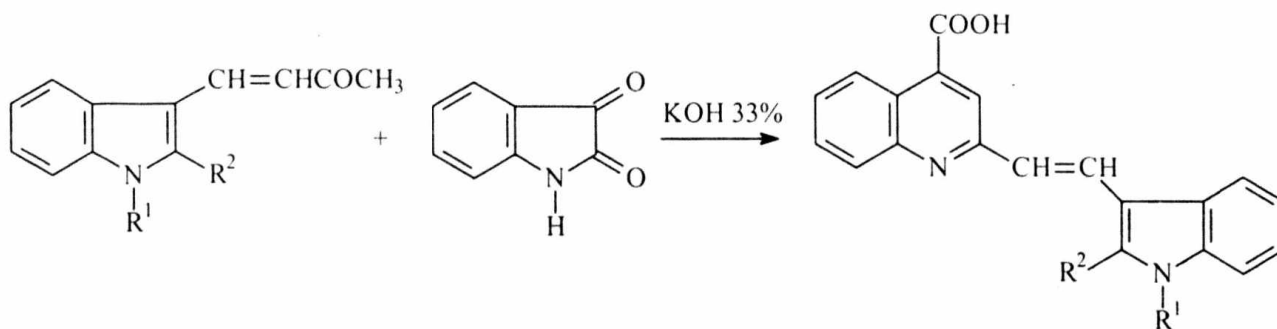
Ở đây Ar là piperonyl và các indolyl- 3

Mặc dù phương pháp này cho sản phẩm kiểu axit 2- hetarylxinchoninic với hiệu suất không cao do có thể phản ứng còn tạo ra sản phẩm phụ kiểu pirolidindion[54,62], nhưng phản ứng Dobner đã được ứng dụng nhanh chóng và rộng rãi do có ưu điểm dựa trên các chất khởi đầu dễ kiếm.

#### 1.4. Tổng hợp các axit 2- hetarylvinyl- và 2- hetarylbutadienylquinolin-4- cacboxylic

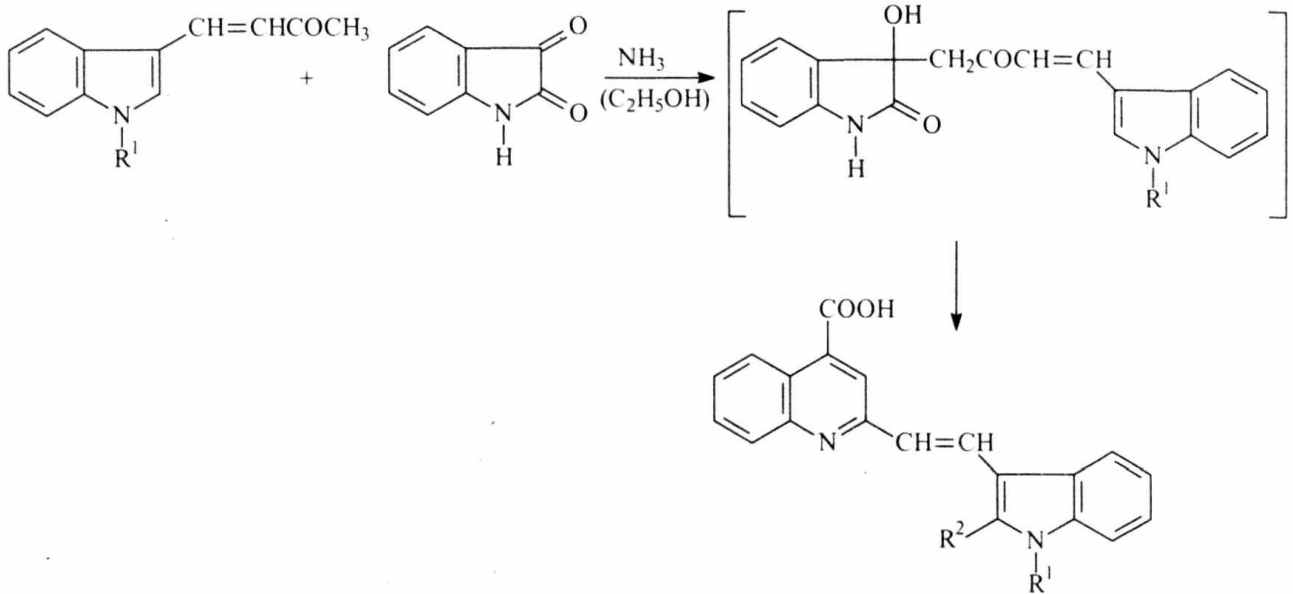
Như đã chỉ ra ở trên, nhiều dẫn xuất của nitrofurylvinylquinolin có hoạt tính kháng khuẩn và chống ung thư [11-13]. Điều này đã được dùng làm tiền đề cho sự khởi thảo các phương pháp điều chế các axit 2- hetarylvinylxinchoninic với mục đích tìm kiếm trong số chúng các hợp chất có hoạt tính sinh học quý giá.

Đã có thông báo về sự vận dụng phản ứng Pfitzinger để tổng hợp các axit 2-indolylvinylxinchoninic, cũng như sự tổng hợp các axit này qua con đường tạo dẫn xuất oxindol trung gian khi đi từ metylindolylvinylxeton[63].



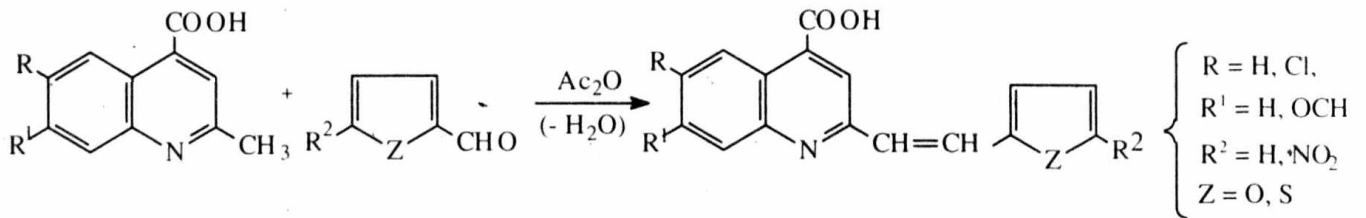
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{PhCH}_2;$

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3.$

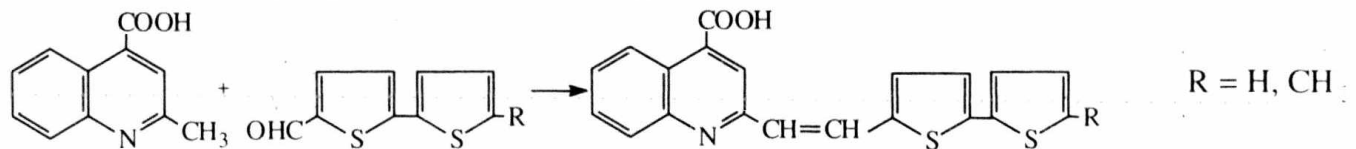


Tuy nhiên con đường chủ yếu để tổng hợp các axit 2- hetarylvinyloxindol-3-carboxylic là phản ứng của nhóm  $\alpha$ -metyl trong vòng azin với các anđehit dây dị vòng. Sự có mặt nhóm cacboxyl hút eletron ở các axit 2- metyloxindol-3-carboxylic đã làm dễ dàng hơn cho sự ngưng tụ với hợp chất cacbonyl.

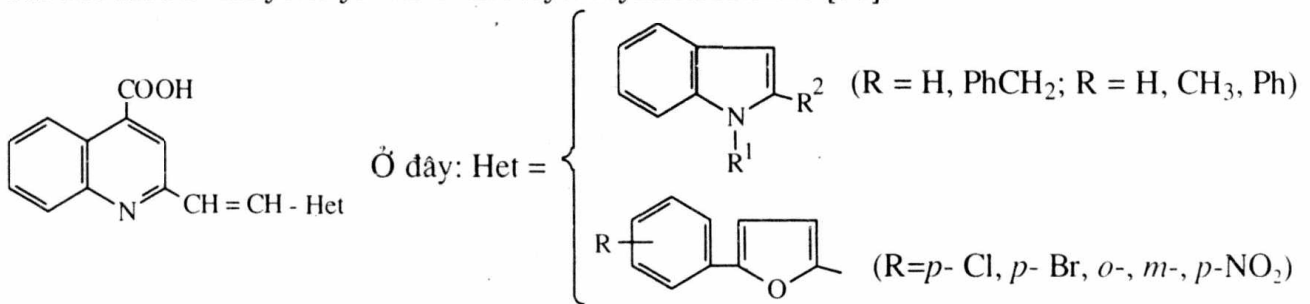
Trong tài liệu tham khảo đã mô tả việc tổng hợp các axit 2- (furyl- 2)- và 2-(thienyl- 2) vinyloxindol-3-carboxylic bằng phản ứng ngưng tụ giữa axit 2- metyloxindol-3-carboxylic với các anđehit dị vòng tương ứng trong anhidrit axetic ở nhiệt độ và áp suất cao[64-68].



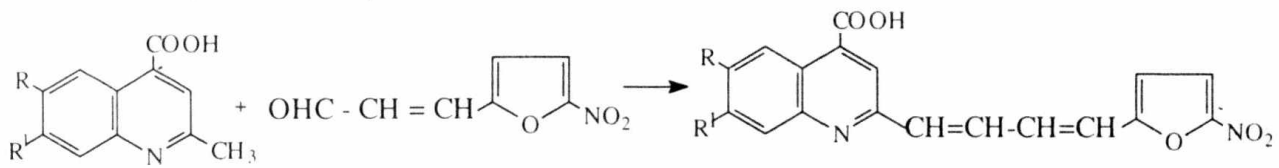
Trong điều kiện tương tự đã nhận được cả các axit 2-bithienylvinyloxindol-3-carboxylic [68,69]. Phản ứng này cũng xảy ra khi đun sôi trong axit axelic băng [64].



Cả hai cách thực hiện phản ứng này đã được vận dụng để tổng hợp một dãy rộng rãi các axit 2- furylvinyl- và 2- indolylvinyloxindol-3-carboxylic [70].



Đã được biết chỉ một ví dụ duy nhất về sự tổng hợp các axit 2- hetarylbutadienylxinchoninic, đó là sự ngưng tụ của các axit 2- metylxinchoninic với 5- nitro-2-furylacrolein trong các điều kiện thông thường [71].

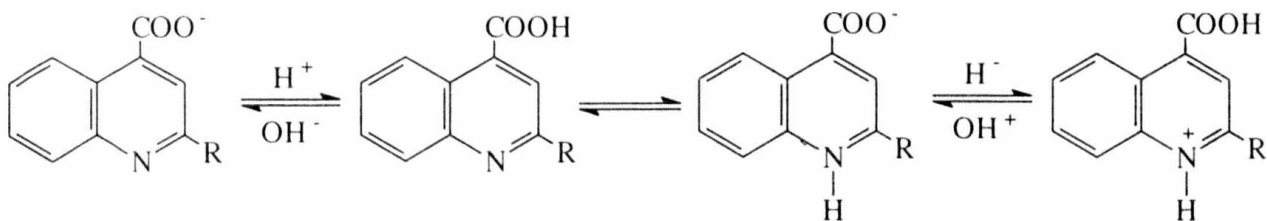


Ở đây: R = H, Cl; R<sup>1</sup> = H, OCH<sub>3</sub>

## II. CẤU TẠO VÀ ĐẶC TÍNH HOÁ LÝ CỦA CÁC AXIT 2-HETARYLXINCHONINIC

Các axit 2- hetaryl- và 2- hetarylvinyloxinchoninic là những hợp chất tồn tại ở dạng tinh thể bền vững và có điểm nóng chảy cao, thường ở khoảng 250- 300°C.

Trên phổ hồng ngoại của tất cả các axit 2- hetarylxinchoninic [39, 40] đều thấy xuất hiện các vạch dao động hoá trị của nhóm hydroxyl ở khoảng 3400- 3450 và 2400- 2500 $cm^{-1}$ , cũng như của nhóm cacbonyl ở khoảng 1600- 1700 $cm^{-1}$  (trong nhóm cacboxyl), trong đó vạch có số sóng thấp hơn đặc trưng cho dao động hoá trị của nhóm CO tương ứng với ion cacboxylat (CO<sub>2</sub>). Sự có mặt của các vạch này trong sự tập hợp với sự hấp thụ của nhóm NH<sup>+</sup> trong vùng 1918- 2200 $cm^{-1}$  chứng minh sự có mặt ở trạng thái rắn một lượng nhỏ dạng lưỡng cực mà dạng này cho thấy cân bằng tồn tại trong dung dịch:



Sự tồn tại cân bằng tương tự trong dung dịch cũng nói lên sự có mặt tín hiệu của nhóm NH<sup>+</sup> trong phổ cộng hưởng từ proton của các axit xinchoninic [39,40,69,72].

Trong trường hợp của các axit 2- hetarylvinyloxinchoninic trên phổ hồng ngoại ngoài vạch dao động của nhóm cacboxyl và liên kết đôi của vòng thơm còn thấy vạch dao động biến dạng của nhóm vinyl ở khoảng 950 - 970 $cm^{-1}$  mà vạch này chứng minh cho cấu hình *trans*- của nó [66, 69]. Kết luận này cũng được xác nhận bởi các dữ kiện của phổ cộng hưởng từ proton của 5- [2- (4- cacboxiquinolinyl- 2) vinyl]- 2,2'- bithienyl, mà trong đó hằng số tương tác spin-spin của các proton vinyl ở dạng đuplet trong khoảng 7,25ppm bằng 15,5Hz [69].

Đặc trưng đối với phổ tử ngoại của các axit 2- hetarylxinchoninic (trong rượu, cũng như trong đioxan) là các cực đại hấp thụ trong vùng 260- 300 và 330- 380nm [39,40]. Chẳng hạn phổ tử ngoại của các axit 2- (indolyl- 3)- 4- cacboxiquinolinyl- 3-ankancacboxylic có 2 cực đại với cường độ mạnh trong vùng 268- 275 và 330 - 347nm

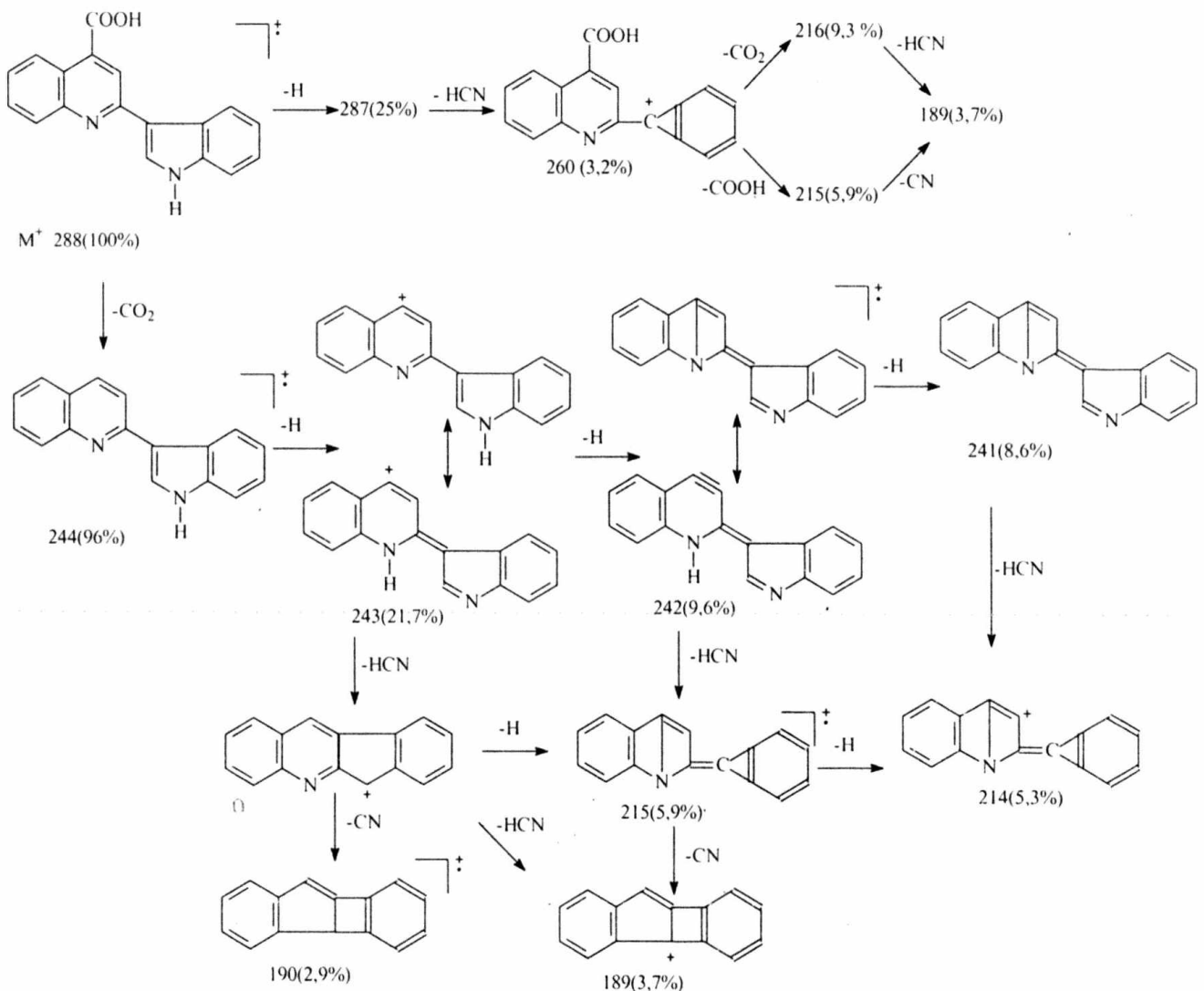
và cũng tương tự phổ tử ngoại của các axit 2- (indolyl- 3)xinchoninic[34, 52, 58, 59] hay các hệ 2- (indolyl- 3)quinolin[73].

Trên phổ tử ngoại của các axit 2- (indolyl- 3) xinchoninic ghi trong dung dịch kiềm nước cho thấy sự chuyển dịch hipocrom của cực đại sóng dài ở vùng 300 -310nm[34].

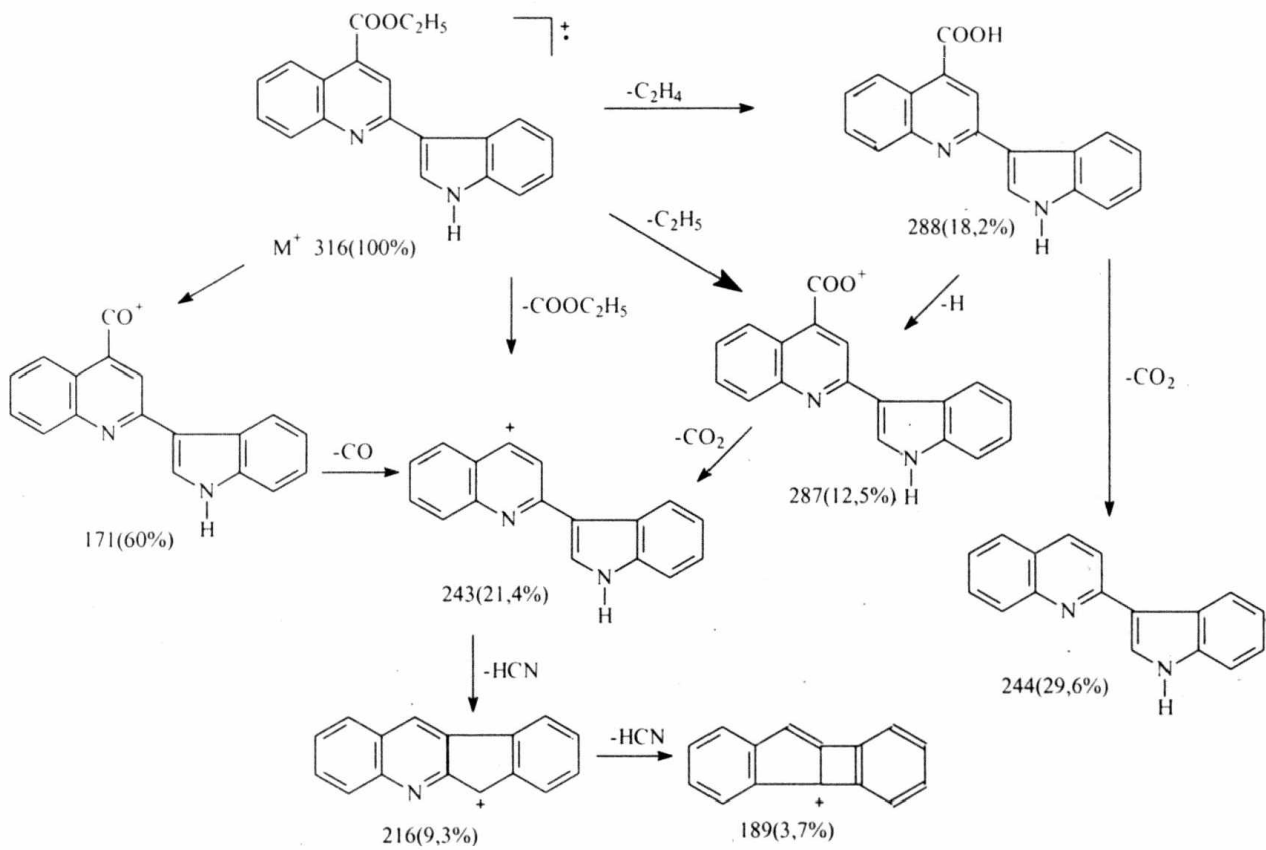
Sự kéo dài mạch liên hợp, thí dụ trong trường hợp của 2, 2- đi (4-cacboxiquinolinyl- 2)bisthiophen dẫn tới sự thay đổi batocrom của cực đại sóng dài đến 429nm[28]. Hiệu ứng tương tự cũng được quan sát thấy trong trường hợp của các axit 2- hetarylvinylxinchoninic, mà đối với chúng các cực đại hấp thụ nằm trong vùng 240-270, 280- 340 và 380- 450nm[69, 70].

Cũng có các dữ kiện về phổ khối lượng của axit 2- (indolyl- 3)xinchoninic và etyl este của nó[74], cũng như của metyl este của axit 2- (indolyl- 3)vinylxinchoninic [63]. Ở đây các sơ đồ phân mảnh được dẫn ra như sau:

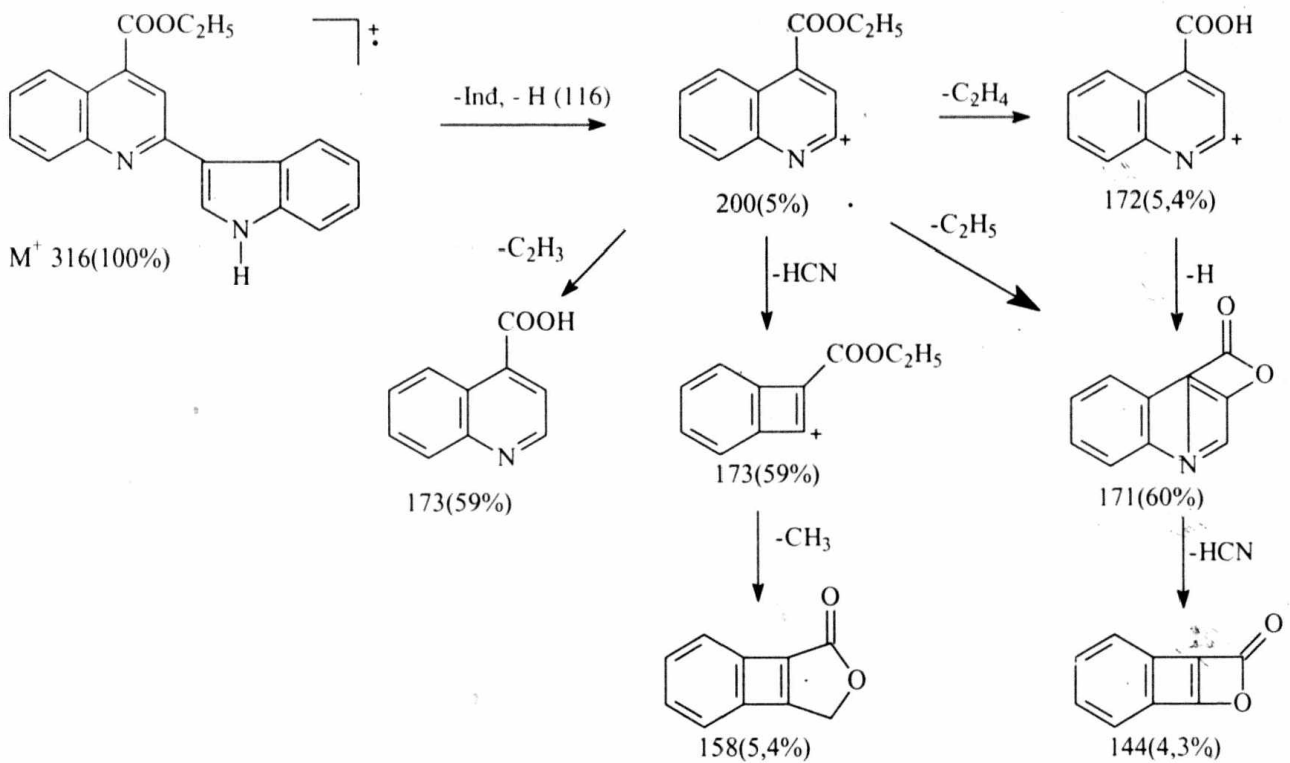
### SƠ ĐỒ 1



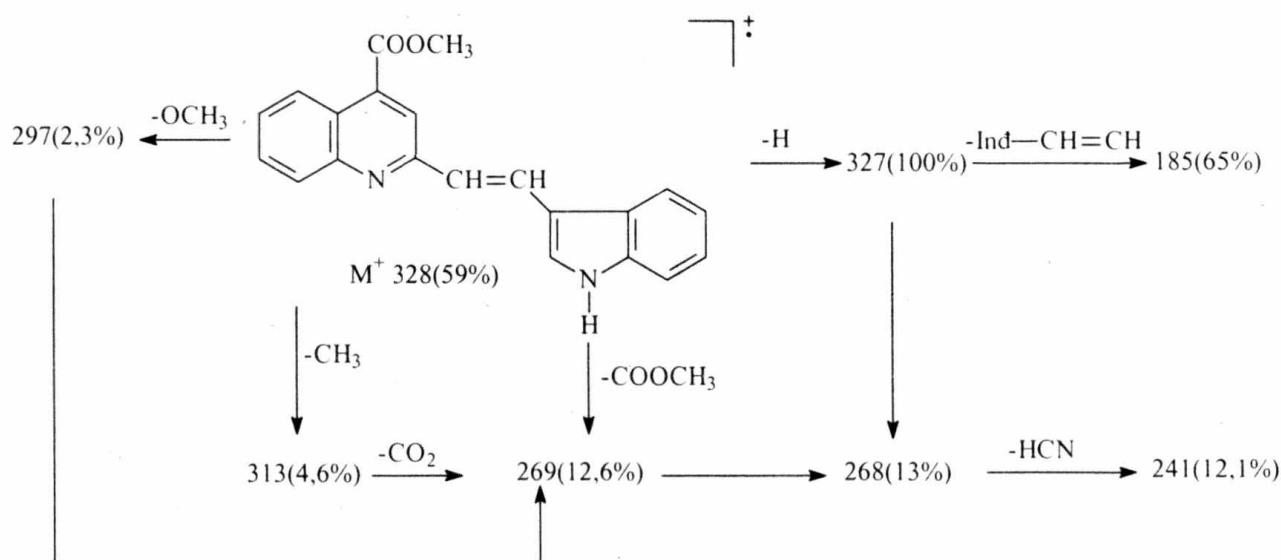
SƠ ĐỒ 2



Mặt khác có thể:



## SƠ ĐỒ 3



Bằng sự chuẩn độ điện thế dung dịch nước của các axit 2- (indolyl- 3)- 4- cacboxiquinolinyl- 3- ankancacboxylic cũng đã tìm thấy giá trị đại lượng  $pK_a$  của các nhóm chức axit có bản chất khác nhau: 5,5 - 5,8 (nhóm cacboxyl béo) và 7,9 - 8,2 (nhóm cacboxyl thơm)[36].

### III. TÍNH CHẤT HOÁ HỌC CỦA CÁC AXIT 2 - HETARYLXINCHONINIC

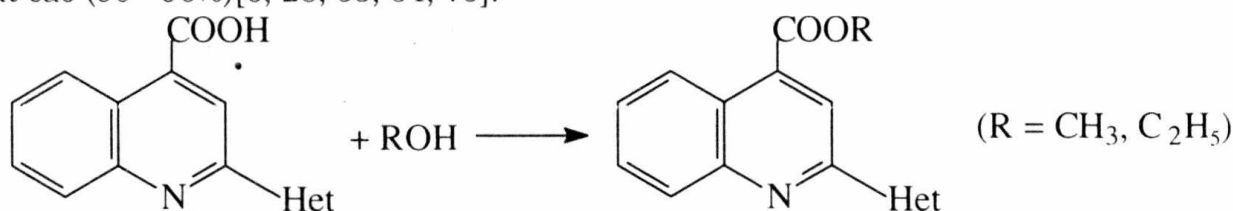
#### 3.1. Phản ứng trên nhóm cacboxyl

Đã được biết rằng các dẫn xuất của các axit thơm thường có hoạt tính sinh học cao hơn so với bản thân axit đó. Bởi thế cho nên bằng các chiều hướng cơ bản đã biết sự cải tiến của các axit 2- hetarylxinchoninic là các phản ứng trên nhóm cacboxyl, mà các phản ứng này hoàn toàn giống nhau đối với tất cả các axit thơm.

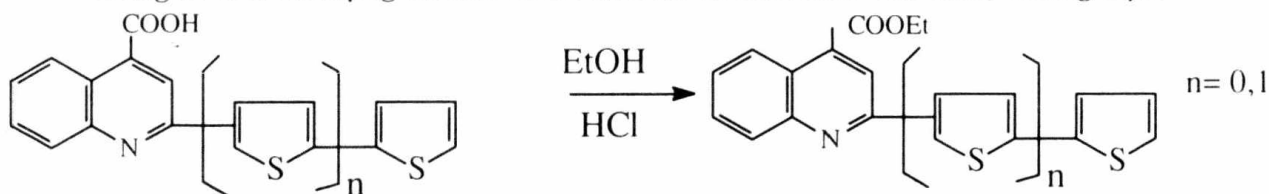
Trong các dung dịch kiềm nước hay kiềm rượu, các axit 2- hetarylxinchoninic dễ dạng tạo muối[25, 26, 31]. Các muối natri nóng chảy cao của 2, 2- đi(4- cacboxiquinolinyl- 2) bistiophen thường phát huỳnh quang trong dung dịch [26].

Các muối của axit 2- hetarylxinchoninic cũng như bản thân axit cũng có thể được decacboxyl hoá ở nhiệt độ cao (320-350 $^{\circ}$ C) để tạo thành 2-hetarylquinolin[26, 29, 31, 42, 44].

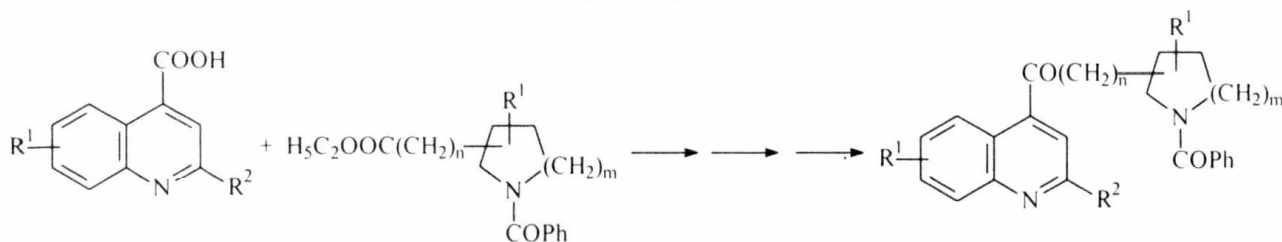
Việc đun sôi lâu dài (20 - 25 giờ) các axit 2- hetarylxinchoninic với lượng dư lớn ancol khi có mặt một lượng  $H_2SO_4$  đặc làm xúc tác sẽ dẫn tới sự tạo thành este với hiệu suất cao (90 - 96%)[6, 28, 33, 34, 75].



Cũng có thể sử dụng cả khí hidro clorua để làm xúc tác axit, chẳng hạn:

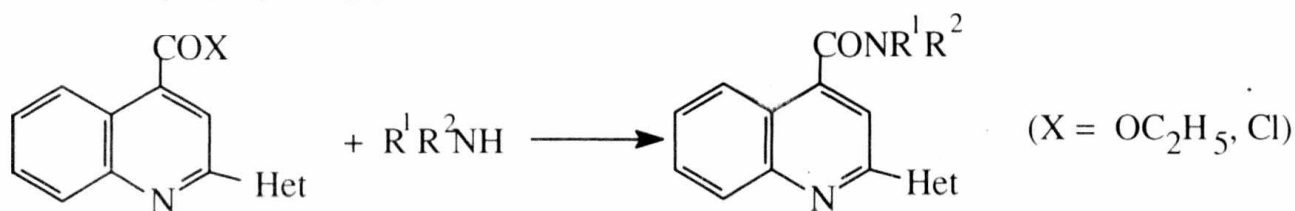


Các este của axit 2- hetarylxinchoninic có khả năng tham gia vào phản ứng ngưng tụ este được ứng dụng để điều chế (sau phản ứng phân huỷ và đecarboxyl hoá) các xeton có hoạt tính an thần và chống co giật[76, 77].



Ở đây n= 1, 2; m= 1, 2; R = H, anky, ankenyl; R<sup>1</sup> = H, anky, ankenyl;  
R<sup>2</sup> = thienyl, piridyl; R<sup>3</sup> = H, Hal, O- anky, anky, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>.

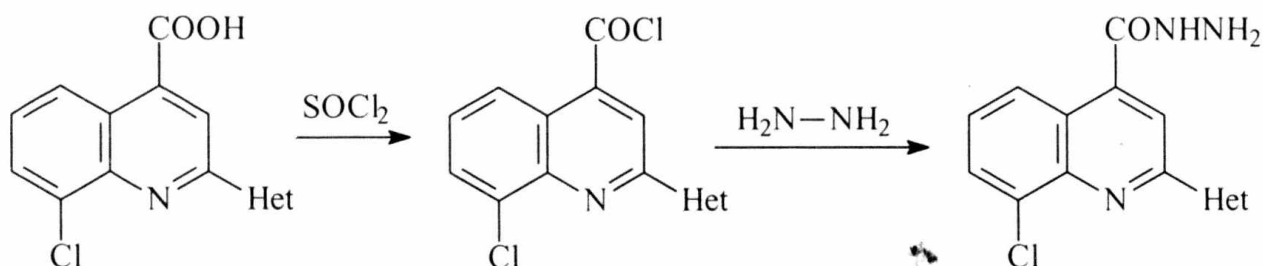
Sự tương tác của 2- hetaryl- 4- ankoxicacbonylquinolin với các amin khác nhau trong rượu hoặc trong dioxa tạo thành các amit tương ứng[6, 23, 33, 75, 78, 79] cũng được dùng để điều chế các amit của các dãy hợp chất sau đó qua sự tạo thành các cloanhidrit[80, 81] trung gian.



Het = 5- nitrofuryl- 2, (5- nitrofuryl- 2)vinyl, thienyl- 2, nitrothienyl, indolyl- 3, (indolyl- 3)vinyl, bithienyl, thiazolyl.

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, anky, aryl, arankyl, xicloankyl, thiazolyl, benzothiazolyl.

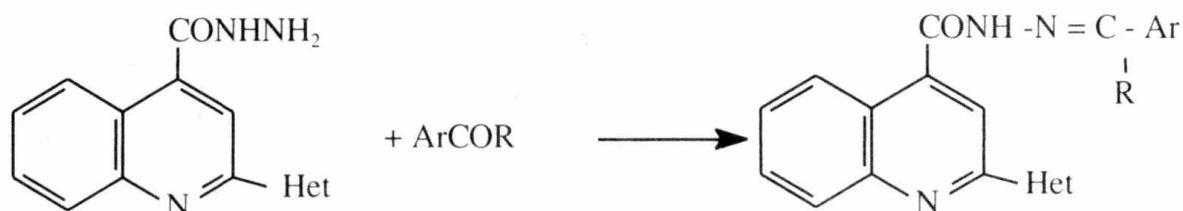
Tương tự cũng tạo ra được các hidrazit của các axit 2- hetarylxinchoninic[21].



R= 2- furyl, 2- thionyl, 2- piridyl.

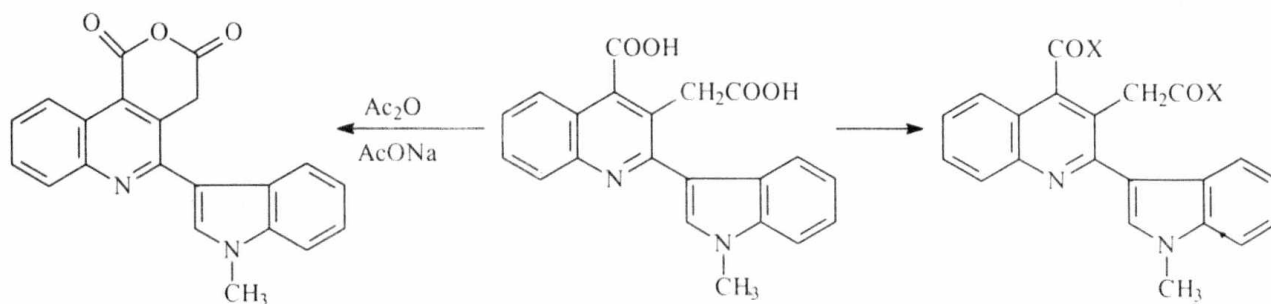
Kết quả sẽ tốt hơn nhiều khi đun sôi (2-5 giờ) este của các axit tương ứng với sự dư hidrazin hidrat trong rượu[33, 38, 75, 78, 79]. Bằng phương pháp này đã nhận được các hidrazit chứa trong vòng benzen của vòng quinolin các nhóm H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> và Br, còn ở vị trí 2 là piridyl, indolyl và (indolyl- 3)vinyl. Hiệu suất của các hidrazit có thể tới 40 - 90%.

Các hidrazit không thể của các axit 2- hetarylxinchoninic phản ứng với các andehit thơm hoặc dị vòng thơm và với các aryl - hay hetaryl ankyt xeton để tạo ra các aryl - hay hetarylidenhidrazit tương ứng[33, 68, 75, 79, 82, 83].



Ở đây: R= H, CH<sub>3</sub>; Het= thienyl, bithienyl, indolyl, (indolyl- 3)vinyl.

Trong các điều kiện thông thường axit [2- (1- metylindolyl- 3)- 4-cacboxiquinolinyl-3]-axetic có khả năng tạo ra anhidrit axit nội phân tử, các dieste hoặc dihidrazit[37].



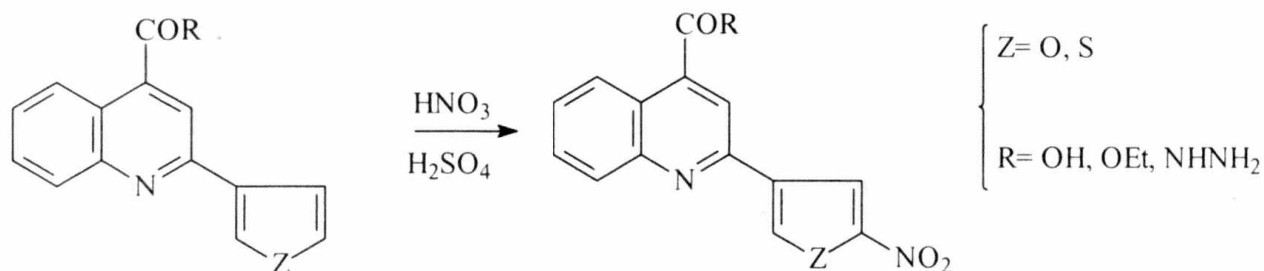
### 3.2. Các phản ứng ở vòng thơm

Hiển nhiên đối với các hệ phân tử chứa đồng thời các hợp phần thiếu hụt e<sub>π</sub> (chẳng hạn 4- cacboxiquinolin) và các hợp phần dư thừa e<sub>π</sub> (vòng furan hay thiophen chẳng hạn) liên kết trực tiếp với nhau thì phản ứng thế electrophin sẽ xảy ra trên các nguyên tử của các hợp phần dư thừa e<sub>π</sub>.

Để giải thích đặc trưng ảnh hưởng của hợp phần quinolin đến định hướng thế electrophin trong các axit 2- hetarylxinchoninic người ta đã sử dụng các phản ứng nitro hoá và axyl hoá vào các axit 2- furyl-, 2- thienyl-, bithienylxinchoninic và các hợp chất tương tự chúng chứa nhóm vinyl. Rõ ràng, sự có mặt nhóm 2- quinolin hút electron ở vị trí 2 của vòng furan hay thiophen (đặc biệt ở dạng đã được proton hoá) đã làm giảm độ hoạt động đối với sự tấn công của tác nhân electrophin, nhưng tác nhân electrophin vẫn ưu tiên vào vị trí α (tức vị trí 5) của dị vòng 5 cạnh. Thực tế, sự nitro hoá các axit 2-

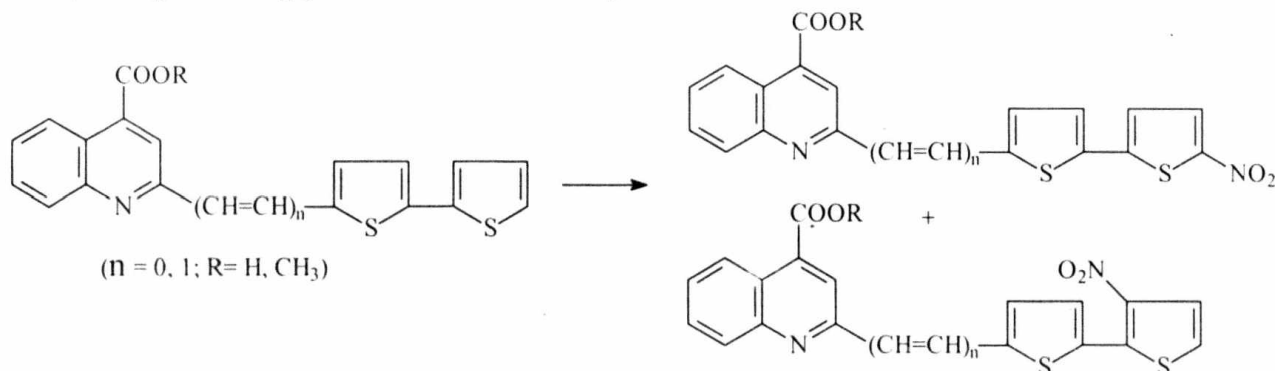


(furyl- 2)- và 2- (thienyl- 2)xinchoninic, cũng như các este và hidrazit của chúng bằng hỗn hợp của axit nitric (d= 1,5) và axit sunfuric đậm đặc dẫn tới sự tạo thành hợp chất 5- nitro tương ứng [6, 52, 84, 85].



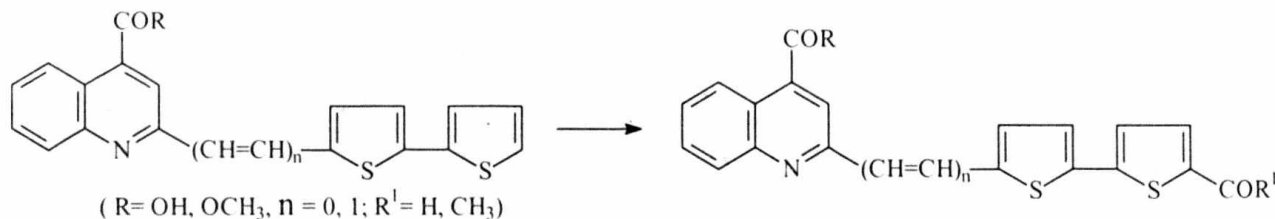
Kết quả tương tự cũng nhận được cả khi nitro hoá các axit 2- (thienyl-2) vinylxinchoninic bằng axit nitric (d = 1,5) trong anhidrit axetic[69].

Trong các dẫn xuất của các axit 2- (bithienyl- 2) xinchoninic và các hợp chất tương tự chúng có chứa nhóm vinyl, do ảnh hưởng hoạt hoá của vòng thiophen thứ hai nên cùng với sự nitro hoá ở vị trí 5 còn có khả năng tác nhân electrophin tấn công vào cả vị trí 3. Chẳng hạn khi sử dụng tác nhân nitro hoá là các nitrat nhôm[86] hay đồng[29] và axit nitric trong anhidrit axetic[69] sẽ tạo ra hỗn hợp đồng phân 3- và 5-nitro, trong đó đồng phân 5- nitro là chủ yếu.



Qui luật thực nghiệm xác định đã hoàn toàn xác nhận các dữ liệu tính toán hoá lượng tử của các cấu trúc tương tự khác[69].

Khác với nitro hoá, phản ứng formyl hoá các axit 2- bithienyl- và 2- bithienylvinylxinchoninic và các este của chúng theo Vilsmeier [28, 69] và axetyl hoá[28] chỉ xảy ra ở vị trí 5 của vòng thiophen.



Các anđehit nhận được lại dễ dàng phản ứng với các amin thơm để tạo ra các azometin tương ứng [87], còn các dẫn xuất axetyl tham gia dễ dàng vào các phản ứng thông thường cũng như tạo ra các dẫn xuất oxim, semicacbazon, thiosemicacbazon [88] và tham gia cả vào phản ứng Pfitzinger[28].

#### IV. HOẠT TÍNH SINH HỌC CỦA CÁC AXIT 2-HETARYL- VÀ 2 HETARYLVINYLYNCHONINIC

Các axit 2- hetaryl- và 2- hetarylvinylynchoninic cũng như nhiều dẫn xuất của chúng có phổ tác dụng sinh học rất rộng rãi, được quyết định bởi bản chất của phần gốc dị vòng ở vị trí 2, cũng như bởi bản chất các nhóm thế trong vòng benzen của quinolin và cũng bởi đặc tính loại dẫn xuất của nhóm cacboxyl.

Trong số các dẫn xuất của các axit 2- hetarylynchoninic đã được giới thiệu rộng rãi nhất các hợp chất có tác dụng chống vi trùng. Chẳng hạn, axit 2- (5- nitrofuryl- 2) xinchoninic, các dẫn xuất 6- clo, các este và các amit của nó đều có hoạt tính chống vi khuẩn cả gam dương và gam âm[6].

Các axit 2- (furyl- 2)- và 2- (thienyl- 2)vinylynchoninic hoạt động chống các vi khuẩn đường ruột[67]. Các dẫn xuất 5- nitro ở dạng bản thân axit, arylidenhidrazit hay amit[68, 71, 81, 89] cũng có tác dụng kháng khuẩn. Hoạt tính kháng khuẩn của các axit 2-(indolyl- 3)xinchoninic, các amit và arylidenhidrazit của chúng được tăng cao một cách đáng kể khi đưa nhóm nitro hay halogen vào vị trí số 5 và 6 ở vòng benzen của hợp phần indol[90]. Hợp chất duy nhất của dãy này, N- (6- metylbenzothiazolyl- 2)amit của axit 2- (indolyl- 3)xinchoninic, chẳng những có hoạt tính chung giống như tất cả các nhóm hợp chất kháng các loại khuẩn *Bacillus pumilus*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* mà còn có hoạt tính cao chống *Pseudomonas pyloceaneus* (tụ trùng gây mụn xanh)[90].

Các axit xinchoninic chứa vòng phenothiazin ở vị trí 2 cũng có hoạt tính chống viêm, chống vi khuẩn và chống amip[45- 47]. Các axit 2- piridylquinolin- 4- cacboxylic tỏ ra có hoạt tính chống liên cầu khuẩn[22]. Chúng [37] cũng như các dẫn xuất 2- mopholin [91, 92] còn có hoạt tính chống lao. Semicacbazon của axit 2- (5- axetyl- 2, 2- bithienyl- 5)xinchoninic cũng thể hiện hoạt tính chống khuẩn *Staphylococcus aureus*[88]. Ngoài ra, các axit xinchoninic và các hidrazit của chúng có chứa các gốc thienyl, nitrothienyl và bithienyl ở vị trí 2 của vòng quinolin cũng tìm thấy hoạt tính cao chống virus[49, 89], cũng như chống nôn[84].

Các amit của các axit 2- (thienyl- 2)-, 2- (thiazolyl- 2)xinchoninic chứa các nhóm halogen, ankyl, ankoxyl, nitro hay triflometyl ở vòng bezen của quinolin cũng có hoạt tính giảm sốt[80]. Các axit 2- (phenothiazinyl- 2)xinchoninic, các este và các muối của chúng biểu hiện các hoạt tính antihistamin và an thần[45- 47].

Các axit 2- (5- nitrofuryl- 2)vinylynchoninic và các amit của chúng có hoạt tính chống ung thư rõ rệt[64, 67, 93- 96]; còn axit 6- flo- 2- (5- nitrofuryl- 2)quinolin- 4- cacboxylic, các este và amit của chúng kìm hãm sự phát triển các tế bào ung thư ở đường ruột[25].

Ngoài các tính chất được học đáng chú ý, các axit xinchoninic có chứa nhóm furyl, benzofuryl hay pirolyl ở vị trí 2 của vòng quinolin còn có khả năng kích thích sinh trưởng của thực vật [7, 8].

Như vậy tất cả các dữ kiện được dẫn ra ở đây đã chứng minh rõ ràng về viên cảnh tìm kiếm các chất có hoạt tính sinh học nói chung và các hoạt chất có hiệu quả mới trong dãy các axit 2- hetarylynchoninic.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. G. M. Bager, *The chemistry of heterocyclic compounds*, New York- London, 1961, p. 321.
2. M. D. Maskovskii, *Lekarstvennute sredstva*, Meditsina, M- 1984, T.1, tr. 502 (tiếng Nga).
3. M. Martin - Smith, S. Reid, *J. Med. Pharm. Chem*, 1, 1959, p. 515.
4. E. M. Bavin, D. J. Drain, O. E. Seymour, *J. Pharm. and Pharmacol*, 4, 1952, p. 884.
5. S. M. El - Khawass, S. Habib, *Seii. Pharm*, 46, 1978, p.49.
6. H.A. Burch, *J. Med. Chem*, 12, 1969, p. 535.
7. B. I. Ardasev, V. P. Gaidzhurova, *Khim. Heterocycl. Soedin*, No. 2, 1968, tr. 202 (tiếng Nga).
8. B. I. Ardasev, A. X. Zarifian, *Khim. Heterocycl. Soedin*, No. 5, 1968, tr. 831 (tiếng Nga).
9. N. X. Poluektov, X. B. Meskov, X. V. Beltiukova, *Phyz.-Khim., Metodur anali. Kontrolia proizvodstva*, Mater. Konf. Rab. Vuzov., No. 3, 1971, tr. 30 (tiếng Nga) C.A, 1974, 80, 103518.
10. C. M. Harris, S. Kokot, H. R. H. Patil, E. Sinn, H. Wong, *Austr. J. Chem*, 25, 1972, p, 1631.
11. K. Miura, T. Ohashi, S. Matsuda, Y. Igarashi, *Yakugaku Zasshi*, 83, 1963, p. 771.
12. K. Miura, T. Ohashi, I. Okada, Y. Igarashi, *Yakugaku Zasshi*, 83, 1963, p. 1129.
13. K. Miura, M. Ikeda, *Yakugaku Zasshi*, 84, 1964, p. 537.
14. W. Pfitzinger, *J. prakt. Chem*, 56, 1897, s. 284.
15. W. Borsche, M. Wagner- Roemmich, *Ann.* 544, 1940, s. 272.
16. C. R. Hauser, J. G. Murray, *J. Am. Chem. Soc*, 77, 1995, p. 3858.
17. P. Panculescu, A. Seper, A. Seper, *Rev. Chim. (Bucharest)*, 24, 1973, p. 325.
18. S. A. Avetian, A. X. Azarian, A. A. Aroian, *Arm. Khim. Zh.*, 26, 1973, tr. 763 (Tiếng Nga).
19. E. H. Sund, E. A. McDonald, T. H. Gillespie, *Tex. J. Sci.*, 33, 1981, p. 308.
20. E. H. Sund, R. E. Cashon, R. L. Taylor, *Tex. J. Sci.*, 32, 1980, p.93.
21. K. V. Vatsuro, V. L. Misenko, *Imennue reaktsii v opr. Khimii*, Khimia, M.1976, tr. 334 (Tiếng Nga).
22. R. E. Holmes, *US pat. 3870712 (1975)*; C. A., 1975, 83, 9822.
23. R. E. Holmes, *US pat. 3799929 (1974)*; C. A. 1974, 81, 13402
24. M. Bisugni. Ng. Ph. Bửu Hội, R. Royer, *J. chem. Soc.*, 1975, p.3588.
25. D. P. Hesson, *Eur. Pat. 1333244 (1984)*; C. A. 1985,102,191177.
26. W. Steinkopf, H. J. Petersdorff, *Ann.*, 543, 1940, s. 119.
27. P. L. Trakhtenberg, A. E. Lipkin, X. I. Revtsova, trong sách "*Stroienhie i svoistva molekul*", Quibusev, 1977, No. 2, tr. 84 (Tiếng Nga).
28. P. L. Trakhtenberg, A. E. Lipkin, Z. I. Nuzhdina, *Khim. Heterocycl. Soedin.*, 1972, No.6, tr. 773 (tiếng Nga).
29. M. N. Zemtsova, E. Likin, *Khim. Heterocycl. Soedin.*, 1972, No. 6, tr. 770 (tiếng Nga).
30. R. Royer, P. Demerseman, A. Cheutin, *Bull. Soc. Chim. France*, 1961, p. 1534.
31. V. M. Zubarovskii, G. P. Khodot, *Ucr. Khim. Zh.*, 1977, 43, tr. 957 (tiếng Nga).

32. A. H. Kost, M. A. Iurovskaya, Nguyễn Minh Thảo, *Khim. Heterocycl. Soedin*, 1975, No. 5, tr. 659 (tiếng Nga).
33. Nguyễn Minh Thảo, Phạm Văn Cường, Lê Trọng Huệ, *Báo cáo tại Hội nghị Hoá học toàn quốc lần thứ nhất tại Hà Nội*, năm 1981, tr.35.
34. Nguyễn Minh Thảo, Phạm Văn Cường, Lê Trọng Huệ, Trương Như No, *Tạp chí Hoá học*, 21, No. 3, 1983, tr.27.
35. A. N. Kost, M. A. Iurovskaya, Nguyễn Minh Thảo, *SSSR A. S. 513032 (1976)*; B. I. 53, No. 17, 1976, tr. 82 (tiếng Nga).
36. A. N. Kost, M. A. Iurovskaya, Nguyễn Minh Thảo, *Khim. Heterocycl. Soedin*, No. 11, 1975, tr. 1512 (tiếng Nga).
37. Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Thị Hiền, Sômcôt Măngnômêch, *Tạp chí Hoá học*, 22, No. 3, 1984, tr.12.
38. J. Durinda, R. Medvecký, L. Szues, E. Matsukova, *Acta Fac. Pharm. Bohemoslov.*, 10, 1965, s. 49.
39. G. Y. Sarkis, *J. Chem. Eng. Data*, 1972, 17, p. 388.
40. G. Y. Sarkis, *J. Chem. Eng. Data*, 1978, 23, p. 261.
41. S. G. Waley, *J. Chem. Soc.*, 1948, p. 2008.
42. G. Sarodnick, G. Kempter, A. Jumar, M. Klepel, *DBR pat. 204923 (1984)*; C. A. 1984, 101, 130715.
43. G. Sarodnick, G. Kempter, *Pharmazie*, 1985, 40, s. 384.
44. M. Jancevska, V. Prisaganec, *Croat. Chem. Acta.*, 1974, 46, s. 65.
45. F. Savelli, F. Spartore, G. Cordella, *Studi Sassaz.*, Ser.2, 1976, 54, p.3; C. A. 1980, 92, 110941.
46. F. Sparatore, F. Savelli, G. Cordella, *Studi Sassaz.*, Ser.2, 1976, 54, p. 39; C. A. 1980, 92, 33978.
47. F. Sparatore, F. Savelli, G. Cordella, *Farmaco. Ed. Sci.*, 1980, 35, p. 735; C. A. 1980, 93, 215405.
48. E. R. Buchman, C. M. McCloskey, J. A. Seneker, *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, 69, p. 380.
49. R. X. Belenkaia, E. N. Boreko, M. N. Zemtsva, M. I. Kalinina, M. M. Timofeeva, P. L. Trakhtenberg, V. M. Trlenov, A. E. Lipkin, B. I. Votikov, *Khim.- Pharm. Zh.*, 1981, No. 3, tr. 29 (Tiếng Nga).
50. H. G. Lindwall, J. S. MacLennan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1932, 54, p. 4739.
51. F. Braude, H. G. MacLennan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, 55, p. 325
52. Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Đình Triệu, Sômcôt Măngnômêch, Bùi Quang Tùng, *Tạp chí hoá học*, 24, No. 4, 1986, p.7.
53. R. M. Acheson, *An introduction to the chemistry of heterocyclic compounds*, London - 1962, p.225.
54. W. Borsche, *Ber.*, 1908, 41, s. 3884.
55. W. Borsche, M. Wagner-Roemmich, *Ann.*, 1940, 544, s. 280.

56. N. X. Kozlov, V. V. Mixenzhnikov, V. I. Letunov, L. M. Dric, V. M. Seltrkova, *Katalititr. prevraseniia org. Soedin.*, Piern', 1973, tr. 73.
57. M. N. Zemtsova, A. E. Lipkin, *Khim. Heterocycl. Soedin.*, 1973, No.2, tr.183.
58. Nguyễn Minh Thảo, Đặng Như Tại, Nguyễn Đình Triệu, Sômcôt Măngnômêch, Đinh Văn Kha, *Tạp chí Hoá học*, 24, No. 2, 1986, tr 23.
59. Nguyễn Minh Thảo, Đặng Như Tại, Nguyễn Đình Triệu, Sômcôt Măngnômêch, Nguyễn Văn Hiền, *Tạp chí hoá học*, 26, No. 1, 1988, tr. 1.
60. Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Thu Lan, Hàn Tuyết Mai, Nguyễn Đình Thành, Đặng Như Tại, *Tạp chí Hoá học*, 30, No. 1, 1992, tr. 43.
61. Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Thu Lan, Nguyễn Đình Thành, Đặng Như Tại, *Tạp chí Hoá học*, 1993, 31, No. 4<sup>B</sup>, (Số đặc biệt) tr. 10.
62. R. E. Lutz, Ph. S. Bailey, M. T. Clark, *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, 68, p.1813.
63. Nguyễn Minh Thảo, *Tạp chí Khoa học - Trường Đại học Tổng hợp Hà Nội*, số 4, 1989, tr.39.
64. M. Ikeda, T. Okhashi, K. Miura, *Jap. Pat. 19547; Rzh. Khim.*, 1975, 21, 74 (Tiếng Nga).
65. X. A. Giller, M. Iu. Lidak, N. M. Xukhova, K. K. Venter, *Khim. Heterocycl. Soedin.*, No. 2, 1976, tr. 253 (Tiếng Nga).
66. Chen Baorhen, Zhang Lizhu, Xu Muli, *Yiyao Gongye.*, 1985, p. 66; C. A. 1985, 103, 87754.
67. A. E. Lipkin, Zh. P. Bepalova, *Khim. Pharm. Zh.*, 1970, 4, tr. 24(Tiếng Nga).
68. R. X. Belenkaia, V. V. Lapatrev, A. E. Lipkin, *Khim. Pharm. Zh.*, 1875, 9, tr. 13 (Tiếng Nga).
69. P. L. Trakhtenberg, M. N. Zemtsova, V. F. Zakharov, V. F. Zakharov, V. P. Zolinskii, A. N. Guxarov, A. E. Lipkin, *Khim. Heterocycl. Soedin.*, 1979, No. 9, tr. 1194 (Tiếng Nga).
70. Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Đình Triệu, Sômcôt Măngnômêch, Nguyễn Anh Tuấn, *Tạp chí Hoá học*, 23, No. 3, 1985, tr. 9.
71. N. M. Sukhova, M. Iu. Lidak, L. V. Kruzmetra, A. Ia. Zile, *Khim.- Pharm. Zh.*, 1982, 16, tr. 55 (Tiếng Nga).
72. A. L. Gersuns, V. L. Koval', *Izv.Vuts. Utreb, Zaved., Khim., Khim. Tekhnol.*, 1975, 18, tr. 1543 (tiếng Nga).
73. M. Colona, *Gazz. Chim. Ital.*, 1966, 96, p. 1410.
74. Nguyễn Minh Thảo, *Luận án tiến sỹ khoa học - Trường Đại học Tổng hợp Hà Nội*, 1994, các trang 88, 89.
75. Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Đình Triệu, Sômcôt Măngnômêch, Nguyễn Anh Tuấn, *Tạp chí Hoá học*, 26, No.3, 1988, tr.15.
76. A. A. Champseix, G. R. Le. Fur, Ch. L. A. Renault, *Eur. Pat. 31753* (1982); C. A., 1982, 96, 122650.
77. M. Ch. Dubroeuq, C. G. A. Gueremy, G. R. Le. Fur, J. Mizoul, *Eur. Pat. 42781* (1982); C. A., 1982, 96, 162553.
78. Nguyễn Minh Thảo, Lê Trọng Huê, *Tạp chí Hoá học*, 21, No. 4, 1983, tr. 30.
79. Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Thu Lan, *Tạp chí Hoá học*, 22, No.1, 1984, tr. 26.

80. M. Ch. Dubroeuq, G. R. Le Fur, Ch. Renault, *Eur. Pat.* 112776(1984); C. A., 1984, 101, 191716.
81. N. M. Sukhova, M. Lidak, V. A. Voronova, A. Zidermane, I. M. Kravchenko, A. Dauvarte, J. Preise, D. Meirena, *Pat.2839224 Ger. Offen.*; C. A., 1979, 91, 56837
82. R. X. Belenhkaia, A. E. Lipkin, V. M. Ostriakov, *Khim. Pharm. Zh.*, 1972, 6, tr.13.
83. R. X. Belenhkaia, A. E. Lipkin, V. M. Ostriakov, M. N. Zemtsova, *Khim.- Pharm. Zh.*, 1974, 8, tr.19 (tiếng Nga).
84. R.X. Belanhkaia, A. E. Lipkin, *Avt. Svid.* 542391 SSSR (SSSR Pat); *Biull, Izobr.*, 1979, No. 14 , tr. 290 (tiếng Nga)
85. M. N. Zemtova, A. V. Zimitrev, A. E. Lipkin, P. L. Trakhtenberg, *Khimiai Nheftekhimia*, Quibusev, 1974, tr. 39 (tiếng nga).
86. K. I. Vakhreeva, A. N. Guxarov, V. P. Z. Volinskii, M. H. Zemtsova, A. B. Zimitrev, A. E. Lipkin, K. G. Saronov, A. V. Iudaskin, *Tezisu dokl, nautrnoi sesxii, Khim. Tekhnolgiia org. Soedin.*, Seria sernhituc nheftei, Riga. "Zinatne", 1975, tr. 192 (tiếng nga).
87. P. L. Trakhtenberg, A. E. Lipkin, *Khim. Heterocycl. Soedin.*, No. 1, 1974, tr. 61 (tiếng Nga).
88. M. N. Zemtsova, P. L. Trakhtenberg, M. N. Kalinina, T. Iu. Golovanova, E. L. Zudina, *Khimia i tekhnologiia elementorganitreskikh poluproduktov i Krasitelei*, Volgograd-1984, tr. 20(tiếng Nga).
89. M. M. Timofeevo, I. V. Bruskoa, V. I. Votiakov, O. T. Andreieva, E. A. Izergina, R. X. Belenhkaia, A. E. Lipkin, *Avt. Svid.* 600758 SSSR (SSSR Pat.); B. I. 1978, 55, No. 45, tr. 253 (tiếng Nga).
90. Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Đình Triệu, Sômcôt Măngnômêch, *Tap chí Hoá học*, 27, No. 1, 1989, tr .27.
91. M. Movrin, D. Maysinger, M. Medic- Saric, *Sci. Pharm.*, 46, 1978, p. 89.
92. M. Medic- Saric, D. Maysinger, M. Movrin, *Acta Pharm. Jugosl.*, 33, 1983, p. 199.
93. K. Miura, I. Okada, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 13, 1965, p. 525.
94. T. Ujiie, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 14, 1966, p. 461.
95. N. M. Sukhova, M. Lidak, A. Zidermane, V. A. Voronova, V. Kayss, I. Katlaps, *Tezisu dokl., Vsesoiuz. nautr. Konferentsii Khim. i tekhn. Furanovukh Soedin.*, Riga- "Zinatne"- 1978, tr.97 (tiếng Nga).
96. L. Baumane, R. Gavar, Ia. P. Stradunh, M. Lidak, N. M. Sukhova, *Khim.- Pharm. Zh.*, 16, 1982, tr. 1216 (tiếng Nga).

VNU. JOURNAL OF SCIENCE, Nat., Sci., & Tech., T.XX, N<sub>o</sub>2, 2004

## 2- HETARYLCINCHONINIC ACIDS

**Nguyen Minh Thao**

*College of Science, VNU*

This review presents the 2- hetarylcinchoninic acids (quinoline- 4- carboxylic acids) having heterocycles at the 2<sup>nd</sup> possition of quinoline ring .