

TỔNG HỢP VÀ HOẠT TÍNH KHÁNG VI SINH VẬT MỘT SỐ DẪN CHẤT CHALCON DỊ VÒNG

Trần Lê Ánh Thùy*, Nguyễn Thị Thảo Như*, Đỗ Tường Hạ**, Võ Thị Anh Thu***, Trần Thành Đạo*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: các dẫn chất chalcon đặc biệt chalcon dị vòng hiện nay được quan tâm nghiên cứu như là tác nhân kháng vi sinh vật tiềm năng.

Mục tiêu: sàng lọc những dẫn chất chalcon dị vòng mới có tác dụng kháng vi sinh vật có thể phát triển thành thuốc điều trị nhiễm khuẩn.

Phương pháp: phản ứng ngưng tụ Claisen Schmidt được dùng tổng hợp chalcon. Phương pháp vi pha loãng trong phiến 96 giếng được dùng để đánh giá tác dụng kháng vi sinh vật của chalcon dị vòng tổng hợp.

Kết quả: 12 dẫn chất chalcon dị vòng (pyridinyl chalcon, furfuranlyl chalcon và thiophenyl chalcon) đã được tổng hợp và khảo sát tác động kháng vi khuẩn *S. aureus*, *Strep. Faecalis*, *P. aeruginosae*, *E. coli* và vi nấm *C. albicans*. Các dẫn chất pyridinyl chalcon cho thấy có tác dụng mạnh hơn các chalcon dị vòng còn lại.

Kết luận: nhóm chất chalcon dị vòng, đặc biệt pyridinyl chalcon là nhóm tiềm năng để phát triển chất kháng vi sinh vật mới. Dẫn chất 1-pyridin-2-yl-3-(2-chlorophenyl)-2-propene-1-one (N5) có thể sử dụng làm chất "lead compound" để tổng hợp dãy dẫn chất mới có tác dụng kháng vi sinh vật.

Từ khóa: Chalcon dị vòng, hoạt tính kháng vi sinh vật.

ABSTRACT

SYNTHESIS AND EVALUATION OF ATANTI-MICROBIAL ACTIVITY OF SOME HETEROCYCLIC CHALCONES

Tran Le Anh Thuy, Nguyen Thi Thao Nhu, Do Truong Ha, Vo Thi Anh Thu, Tran Thanh Dao

* Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Vol. 14 - Supplement of No 1 - 2010: 110 – 115

Background: chalcones especially heterocyclic chalcones recently have reported as potential antibacterial agents.

Objectives: to screen for new like chalcone compounds named heterocyclic containing at least one heterocyclic ring instead of benzene in typical chalcone which may show inhibition against microbial germs.

Methods: Claisen Schmidt reaction is applied for synthesis of heterocyclic chalcone, and their antimicrobial activity is measured by micro-dilute method in 96 well plates.

Results: 12 new heterocyclic chalcones (pyridinyl chalcone, furfuranlyl chalcone and thiophenyl chalcone) were obtained with good yields and the results of antimicrobaterial activities on *S. aureus*, *Strep. Faecalis*, *P. aeruginosae*, *E. coli* and *C. albicans* showed that chalcones with pyridine as A ring are stronger than those of other tested heterocyclic chalcones.

Conclusions: The compound 1-pyridin-2-yl-3-(2-chlorophenyl)-2-propene-1-one (N5) shows significant activity against both *Staphylococcus aureus* (MRSA and MSSA) and *Candida albicans*. It may be consider as a lead compound for generation of new heterocyclic chalcone analogues for antimicrobial agents.

Keywords: heterocyclic chalcone, antimicrobial activity

* Khoa Dược - Đại học Y Dược Tp.HCM ** Khoa Công nghệ hóa - Đại học Tôn Đức Thắng

*** Khoa Hóa - Trường Đại học Bách Khoa Tp. HCM

Địa chỉ liên hệ: TS. Trần Thành Đạo

ĐT: 0903716482

Email: tranthanhdao@uphcm.edu.vn

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chalon tuy là một nhóm phụ của flavonoid nhưng gần đây có nhiều dẫn chất được báo cáo có tác dụng sinh học rất đa dạng như kháng khuẩn, kháng nấm, kháng ung thư, chống oxy hóa, trung hòa các gốc tự do, kháng viêm, giảm đau...^(3,4,5,6,7,8)

Bên cạnh nhóm chalon truyền thống, các nghiên cứu gần đây về hoạt tính sinh học của các dẫn chất chalon dị vòng như quinolinyl chalon, các chalon chứa vòng 1,4-dioxan đã thể hiện tác dụng kháng khuẩn, kháng nấm khá tốt.^(2,9)

Trong tổng hợp hữu cơ, chalon là tiền chất tổng hợp các flavonoid khác như flavon, isoflavon có hoạt tính sinh học đa dạng, các dẫn chất dị vòng như pyrazolin, isoxazolin, có tác dụng kháng vi sinh vật khá tốt.^[1,2,9,11,12] Khả năng giảm thương tổn gan của một số chalon chứa vòng 1,4-dioxan in vivo từ mức độ trung bình đến khá mạnh.⁽¹⁰⁾

Để góp phần làm phong phú thêm các hợp chất chalon cả về cấu trúc và hoạt tính sinh học, chúng tôi thực hiện đề tài tổng hợp và khảo sát tác dụng sinh học một số dẫn chất chalon dị vòng với vòng A thay nhân benzen bằng các nhân thơm khác như thiofen, furfural và pyridin.

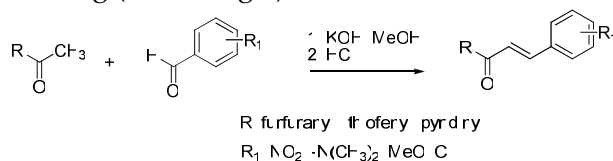
Báo cáo này trình bày quá trình tổng hợp và hoạt tính kháng vi sinh vật của các dẫn chất chalon dị vòng.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Hóa học

Tất cả nguyên liệu tổng hợp được mua từ công ty Aldrich và Merck, sử dụng trực tiếp không tinh chế lại. Xác định nhiệt độ nóng chảy trên máy Gallenkamp với nhiệt kế không hiệu chỉnh. Ghi phổ UV trên máy U-2010 (HITACHI) và phổ IR trên máy FTIR 8201 PC (SHIMADZU), phổ ¹H-NMR đo trên máy Bruker (500 MHz).

Phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt⁽¹⁵⁾ được dùng trong tổng hợp 12 dẫn chất chalon dị vòng (xem Bảng 1).



Sơ đồ 1. Phản ứng Claisen Schmidt dung tổng hợp chalon dị vòng

Cho vào erlen dẫn chất acetophenon và dẫn chất benzaldehyd với tỷ lệ mol (1:1). Hòa tan từ từ hỗn hợp nguyên liệu với một lượng tối thiểu methanol, cho từ từ lượng KOH tương đương 2 lần số mol vào. Tiến hành ở nhiệt độ phòng, theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng, dung môi khai triển n-hexan - acetone (5-2). Acid hóa từ từ hỗn hợp bằng HCl 10% đến pH khoảng 4. Tủa hình thành được lọc, rửa bằng nước lạnh, kết tinh lại trong hỗn hợp methanol thu sản phẩm. Sấy sản phẩm ở 40°C.

Phương pháp thử vi sinh

Định tính hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm dùng phương pháp khuếch tán trên thạch.⁽¹⁴⁾ Giá trị nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của các chất tổng hợp (có kết quả định tính sơ bộ dương tính) được khảo sát bằng phương pháp vi pha loãng trên phiên 96 giếng.⁽¹⁴⁾

Vi sinh vật thử nghiệm gồm các vi khuẩn đại diện gram dương như *Staphylococcus aureus* nhạy với methicillin ATCC 29213 (MSSA) và kháng methicillin ATCC 43300 (MRSA), vi khuẩn đại diện nhóm gram âm như *Pseudomonas aeruginosae*, *Escherichia coli*, vi nấm *Candida albicans* do Bộ môn vi - Ký sinh, khoa Dược, Đại học Y Dược thành Phố Hồ Chí Minh cung cấp.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Tổng hợp

1-(Pyridin-2-yl)-3-(3-nitrophenyl)-2-propen-1-on (N₁)

Hiệu suất: 65%. Điểm chảy: 179-180 °C. Phổ IR (ν, cm⁻¹, KBr): 1674 (ν_{C=O}), 1616 (ν_{C=C} nhân

thom). Phổ $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 8,83 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H, H_6'); 8,63 (s, 1H, H_2); 8,40 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H_β); 8,31 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, H_4); 8,29 (d, $J = 2$ Hz, 1H, H_3'); 8,14 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H_6); 8,10-8,06 (m, 1H, H_4'); 7,98 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H_α); 7,77 (t, 1H, H_5); 7,74-7,72 (m, 1H, H_5').

1-(Pyridin-2-yl)-3-(4-dimethylaminophenyl)-2-propen-1-on (N_2)

Hiệu suất: 58%. Điểm chảy: 136-137 °C. Phổ IR (ν , cm^{-1} , KBr): 1651 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1610 ($\nu_{\text{C=C}}$ nhân thom). Phổ $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 8,78 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H, H_6'); 8,08 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H_3'); 8,02 (t, 1H, H_4'); 8,01 (d, $J = 15,5$ Hz, H_β); 7,79 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H_α); 7,67-7,66 (m, 1H, H_5'); 7,65 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H_2 và H_6); 6,77 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H_3 và H_5); 3,02 (s, 6H, 2 x - CH_3).

1-(Pyridin-2-yl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-propen-1-on (N_3)

Hiệu suất: 76%. Điểm chảy: 158-160 °C. Phổ IR (ν , cm^{-1} , KBr): 1668 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1610 ($\nu_{\text{C=C}}$ nhân thom), 1124 ($\nu_{\text{C-O}}$). Phổ $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHCl_3 - d_1 , δ ppm): 8,76-8,75 (m, 1H, H_6'); 8,20 (s, 1H, H_3'); 8,17 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H_β); 7,89 (t, 1H, H_4'); 7,87 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H_α); 7,51-7,48 (m, 1H, H_5'); 6,96 (s, 2H, H_2 và H_6); 3,94 (s, 6H, 2 x - OCH_3); 3,91 (s, 3H, - OCH_3).

1-(Pyridin-2-yl)-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-2-propen-1-on (N_4)

Hiệu suất: 63%. Điểm chảy: 147-148 °C. Phổ IR (ν , cm^{-1} , KBr): 1656 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1606 ($\nu_{\text{C=C}}$ nhân thom), 1276 ($\nu_{\text{C-O}}$). Phổ $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 8,79-8,76 (m, 1H, H_6'); 8,16 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H_β); 8,08 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H_3'); 8,07 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H_α); 8,03 (t, 1H, H_4'); 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H_6); 7,68-7,65 (m, 1H, H_5'); 6,67 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H_3); 6,64 (d, $J = 2$ Hz, 8,5 Hz, 1H, H_5); 3,92 (s, 3H, - OCH_3); 3,85 (s, 3H, - OCH_3).

1-(Pyridin-2-yl)-3-(2-chlorophenyl)-2-propen-1-on (N_5)

Hiệu suất: 51%, Điểm chảy: 99-101 °C. Phổ IR (ν , cm^{-1} , KBr): 1674 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1600 ($\nu_{\text{C=C}}$ nhân thom).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHCl_3 - d_1 , δ ppm): 8,74 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H, H_6'); 8,36 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H_β); 8,28 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H_α); 8,20 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H_3'); 7,91-7,86 (m, 2H, H_4' và H_5'); 7,51-7,48 (m, 1H, H_3); 7,45-7,43 (m, 1H, H_6); 7,35-7,29 (m, 2H, H_4 và H_5).

1-(Thiophen-2-yl)-3-(3-nitrophenyl)-2-propen-1-on (N_6)

Hiệu suất: 52%. Điểm chảy: 157-158 °C. Phổ IR (ν , cm^{-1} , KBr): 1651 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1600 ($\nu_{\text{C=C}}$ nhân thom). Phổ $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 8,77 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, H_5'); 8,43 (d, $J = 5$ Hz, 1H, H_3'); 8,33 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H_4); 8,27 (d, $J = 2$ Hz, 8 Hz, 1H, H_6); 8,09 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H_β); 8,10 (d, $J = 1$ Hz, 1H, H_2); 7,85 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H_α); 7,77 (t, 1H, H_5); 7,54-7,34 (m, 1H, H_4').

1-(Thiophen-2-yl)-3-(4-dimethylaminophenyl)-2-propen-1-on (N_7)

Hiệu suất: 60%. Điểm chảy: 111-113 °C. Phổ IR (ν , cm^{-1} , KBr): 1633 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1612 ($\nu_{\text{C=C}}$ nhân thom). Phổ $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHCl_3 - d_1 , δ ppm): 7,83 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H_β); 7,83 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H_5'); 7,62 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H_3'); 7,55 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H_2 và H_6); 7,23 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H_α); 7,16 (t, 1H, H_4'); 6,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_3 và H_5); 3,04 (s, 6H, 2 x - CH_3).

1-(Thiophen-2-yl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-propen-1-on (N_8)

Hiệu suất: 74%. Điểm chảy: 155-156 °C. Phổ IR (ν , cm^{-1} , KBr): 1645 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1596 ($\nu_{\text{C=C}}$ nhân thom), 1124 ($\nu_{\text{C-O}}$). Phổ $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHCl_3 - d_1 , δ ppm): 7,88-7,87 (m, 1H, H_5'); 7,77 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H_β); 7,69 (d, $J = 1$ Hz, 5 Hz, 1H, H_3'); 7,30 (d, $J = 15$ Hz, 1H, H_α); 7,19 (t, 1H, H_4'); 6,87 (s, 2H, H_2 và H_6); 3,93 (s, 6H, 2 x - OCH_3); 3,91 (s, 3H, - OCH_3).

1-(Thiophen-2-yl)-3-(4-chlorophenyl)-2-propen-1-on (N_9)

Hiệu suất: 56%. Điểm chảy: 124-125 °C. Phổ IR (ν , cm^{-1} , KBr): 1643 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1583 ($\nu_{\text{C=C}}$ nhân thom). Phổ $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHCl_3 - d_1 , δ ppm): 7,87-7,86 (m, 1H, H_5'); 7,79 (d, $J = 16$ Hz,

1H, H_β); 7,70-7,69 (m, 1H, H_{3'}); 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H₂ và H₆); 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H₃ và H₅); 7,38 (d, J = 16 Hz, 1H, H_α); 7,19 (t, 1H, H_{4'}).

1-(Furfuran-2-yl)-3-(3-nitrophenyl)-2-propen-1-on (N₁₀)

Hiệu suất: 54%. Điểm chảy: 183-184 °C. Phổ IR (ν, cm⁻¹, KBr): 1656 (ν_{C=O}), 1604 (ν_{C=C} nhân thơm). Phổ ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,73 (s, 1H, H_{5'}); 8,31 (d, J = 8 Hz, 1H, H₄); 8,27 (d, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H, H₆); 8,10 (t, 1H, H₂); 7,94 (d, J = 3,5 Hz, 1H, H_{3'}); 7,91 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H_β); 7,85 (d, J = 16 Hz, 1H, H_α); 7,76 (t, 1H, H₅); 6,83-6,82 (m, 1H, H_{4'}).

1-(Furfuran-2-yl)-3-(4-dimethylaminophenyl)-2-propen-1-on (N₁₁)

Hiệu suất: 62%. Điểm chảy: 103-104 °C. Phổ IR (ν, cm⁻¹, KBr): 1643 (ν_{C=O}), 1612 (ν_{C=C} nhân thơm). Phổ ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,00 (d, J = 1 Hz, 1H, H_{5'}); 7,67 (d, J = 15 Hz, 1H, H_β); 7,66 (d, J = 9 Hz, 3H, H₂, H₆ và H_{3'}); 7,40 (d, J = 16 Hz, 1H, H_α); 6,76-6,74 (m, 3H, H₃, H₅ và H_{4'}); 3,00 (s, 6H, 2 x -CH₃).

1-(Furfuran-2-yl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-propen-1-on (N₁₂)

Hiệu suất: 68%. Điểm chảy: 157-158 °C. Phổ IR (ν, cm⁻¹, KBr): 1654 (ν_{C=O}), 1604 (ν_{C=C} nhân thơm), 1122 (ν_{C-O}). Phổ ¹H-NMR (500 MHz, CHCl₃-d₁, δ ppm): 7,80 (d, J = 16 Hz, 1H, H_β); 7,66 (d, J = 1 Hz, 1H, H_{5'}); 7,34 (d, J = 16 Hz, 1H, H_α); 7,34 (d, J = 3,5 Hz, 1H, H_{3'}); 6,88 (s, 2H, H₂ và H₆); 6,61-6,60 (m, 1H, H_{4'}); 3,93 (s, 6H, 2 x -OCH₃); 3,90 (s, 3H, -OCH₃).

Tác dụng kháng vi sinh vật

Định tính tác dụng kháng vi sinh vật của các chất tổng hợp ở nồng độ 1024 µg/ml theo phương pháp khuếch tán trên bản thạch, kết quả tóm tắt trong Bảng 1.

Bảng 1. Đường kính vùng ức chế vi sinh vật của các dẫn chất tổng hợp (mm)

Mẫu	Vi sinh vật thử nghiệm					
	MS SA	MRS A	S. faecalis	E. coli	P. aeruginosa	C. albicans

N ₁	-	-	-	-	-	3
N ₂	5	-	-	-	-	-
N ₃	-	-	-	-	-	-
N ₄	3	3	-	-	-	-
N ₅	9	7	-	-	-	10
N ₆	-	-	-	-	-	4
N ₇	4	3	-	-	-	-
N ₈	-	-	-	-	-	-
N ₉	-	-	-	-	-	3
N ₁₀	-	-	-	-	-	3
N ₁₁	4	3	-	-	-	-
N ₁₂	-	-	-	-	-	-

Giá trị MIC (µg/ml) được xác định theo phương pháp vi pha loãng trên plate 96 giếng, kết quả mô tả trong Bảng 2.

BÀN LUẬN

Dẫn chất N₅ ức chế các vi khuẩn gram dương MSSA, MRSA thử nghiệm và vi nấm Candida albicans với MIC lần lượt là 4 µg/ml, 8 µg/ml và 8 µg/ml. Từ kết quả xác định MIC cho thấy tác dụng kháng MSSA của N₅ tương đương với amoxicillin-acid clavulanic, ampicillin-sulbactam hay cefuroxim theo cách phân loại tài liệu⁽⁵⁾.

N₅ kháng MRSA với MIC = 8 µg/ml thể hiện khả năng kháng tương đương lomefloxacin hoặc fleroxacin⁽⁵⁾.

Trên Candida albicans, N₅ có MIC = 8 µg/ml cho thấy tác dụng kháng tương đương fluconazol và thấp hơn micafungin có MIC = 2 µg/ml⁽⁶⁾.

Bảng 2. Giá trị MIC (µg/ml) của các dẫn chất có hoạt tính

Mẫu	MIC (µg/ml)		
	MSSA	MRSA	Candida albicans
N ₁	-	-	1024
N ₂	128	-	-
N ₄	1024	1024	-
N ₅	4	8	8
N ₆	-	-	512
N ₇	512	1024	-
N ₉	-	-	1024

N ₁₀	-	-	1024
N ₁₁	256	1024	-
Gentamicin	2	4	-
Ketoconazol	-	-	16

(-): không có tác dụng ở nồng độ > 1024 µg/ml

Trên thị trường hiện đang có một số biệt dược như K-Genlozin, Maxgel... chứa 3 thành phần là gentamicin, clotrimazol và betamethasol dipropionat trị bệnh ngoài da. Trong đó gentamicin có tính kháng khuẩn, clotrimazol với tác dụng kháng nấm và corticoid chống viêm. Từ kết quả thử MIC ban đầu cho thấy tác dụng kháng tụ cầu của N₅ gần như tương đương với gentamicin, ngoài ra tác dụng kháng *Candida albicans* của N₅ cũng tương đương với fluconazol nên nhận định N₅ là một hoạt chất tiềm năng có thể thay thế gentamicin và clotrimazol trong các chế phẩm trên nếu được nghiên cứu đầy đủ hơn về tác dụng kháng vi sinh vật, dược lực, độc tính ... của chất này.

Liên quan cấu trúc và tác dụng

Có thể sơ bộ kết luận sự thay thế nhân thom benzen (vòng A) bằng nhân thom dị vòng khác như pyridin, thiophen, furfuran đã tạo nên dẫn chất tương tự chalcon tác dụng kháng MSSA và MRSA. Trong số chalcon dị vòng thử nghiệm, dẫn chất có nhân pyridin có tác dụng kháng MSSA và MRSA mạnh nhất.

Trong công thức của N₅, sự có mặt của nhóm thế Cl ở vị trí 2 trên vòng B làm gia tăng đáng kể đến khả năng kháng khuẩn, kháng nấm của hợp chất tổng hợp.

Nhóm N-dimethylamino ở vị trí 4 trên vòng B làm giảm tác dụng kháng vi sinh vật của các chalcon dị vòng tổng hợp.

KẾT LUẬN

Áp dụng phương pháp ngưng tụ Claisen Schmidt đã tổng hợp được 12 dẫn chất chalcon dị vòng. Các chất này đã được tinh khiết và xác định các thông số lý hóa đặc trưng, trong đó có các phổ IR, UV và H¹-NMR.

Trong 12 chất khảo sát có 10 chất có hoạt tính kháng vi sinh vật trong đó N₅ có tác dụng kháng MSSA mạnh với MIC = 4 µg/ml, kháng

MRSA với MIC = 8 µg/ml và kháng *Candida albicans* mạnh với MIC = 8 µg/ml. Đây là chất có tiềm năng kháng vi sinh vật tốt cả vi khuẩn tụ cầu và vi nấm, có thể dùng làm "lead compound" trong nghiên cứu tổng hợp và phát triển thành thuốc điều trị bội nhiễm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Al-Issa, S. A.; Andis, N. AL (2005). Solvent-Free Synthesis of Chalcones and N-Phenyl-2-Pyrazolines Under Microwave Irradiation. *J. Saudi Chem. Soc.*, 9 (3), 687-692.
2. Azad, M.; Munawar, M. A.; Siddiqui, H. L (2007). Antimicrobial Activity and Synthesis of Quinoline-Base Chalcones. *Journal of Applied Sciences*, 7 (17), 2485-2489.
3. Bohm, B. A. (1998). Introduction to Flavonoids, Volume 2; Harwood academic publishers: Bangalore, pp 375-376.
4. Bohm, B. A. (1998). Introduction to Flavonoids, Volume 2; Harwood academic publishers: Bangalore, pp 244-247.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (2008). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement. ISBN 1-56238-653-0.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (2008). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Third Informational Supplement. ISBN 1-56238-667-0.
7. Dimmock, J. R.; Elias, D. W.; Beazely, M. A.; Kandepu, N. M. (1999). Bioactivities of Chalcones. *Current Medicinal Chemistry*, 6, 1125-1149.
8. Hijiya, E. Bioavailability of chalcones (2006). *Bratisl Lek Listy*, 107(3), 80-84.
9. Kalirazan, R.; Sivakumar, S. U.; Jubie, S.; Gowramma, B.; Suresh, B. (2009). Synthesis and Biological evaluation of some heterocyclic derivatives of Chalcones. *International Journal of ChemTech Research*, 1(1), 27-34.
10. Khan, S. A.; Ahmed, B.; Alam, T. (2006). Synthesis and Antihepatotoxic Activity of Some New Chalcones Containing 1,4-Dioxane Ring System. *Pak. J. Pharm. Sci.*, 19 (4), 290-294.
11. Mistry, R. N.; Desai, K. R. (2005). Studies on Synthesis of Some Novel Heterocyclic Chalcone, Pyrazoline, Pyrimidine - 2 - One, Pyrimidine - 2 - Thione, para-Acetanilide Sulphonyl and Benzoyl Derivatives and their Antimicrobial Activity. *E-Journal of Chemistry*, 2 (6), 30-41.
12. Munawar, M. A.; Azad, M.; Siddiqui, H. L.; Nasim, F.-U.-H. Synthesis and Antimicrobial Studies of Some Quinolinylypyrimidine Derivatives. *Journal of the Chinese Society* 2008, 55, 394-400.
13. Manju, Y.K.; Sharma, M.; Chaturvedi, V.; Bhatnagar, S.; Srivastava, K.; Puri, S. K.; Chauhan, P. M. S. Substituted quinolinyly pyrimidines as a new class of anti-infective agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2008, 15, 1-11.
14. Nguyễn Văn Thanh, Trần Cát Đông (2002). Xây dựng mô hình đánh giá chất có tiềm năng kháng khuẩn, *Y học TP. Hồ Chí Minh* 6 (1), 309-313.
15. Smith, M. B.; March, J. (5th ed. 2001). *Advanced Organic Chemistry*. New York: Wiley Interscience. pp.1218-1223. ISBN 0-471-58589-0.
