

TỔNG HỢP CHẤT PHÁT HUỖNH QUANG CÓ NHÓM THỂ Ở VỊ TRÍ SỐ 5 CỦA NHÂN 4-HYDROXY-5-ALKYL-8,9,10,11-TETRAHYDROPYRIDO [3,2,1-JK]CARBAZOL-6-ONE

Đặng Văn Hoài^{1*}, Nguyễn Thị Ngọc Trang¹,
Nguyễn Thị Tuyết Trinh¹, Nguyễn Thành Trung¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Tổng hợp các dẫn chất có khung 4-hydroxy-5-alkyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one có chứa cấu trúc carbostyryl, có nhóm thế tại vị trí số 5 như là nhóm ảnh hưởng tính chất phát huỳnh quang.

Phương pháp nghiên cứu: Phản ứng đóng vòng tổng hợp các khung 4-hydroxy-5-alkyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one, 2a-b (Hình-2) theo phương pháp ngưng tụ nhiệt của carbazole với bis(dichlorophenyl) malonates hoặc với bis(2,4,6-trichlorophenyl) malonates ở 260°C không dung môi. Phản ứng thế ái điện tử nhóm 5-H-acidic của 2a-b đã tạo ra một số sản phẩm có nhóm thế tại vị trí số 5 của nhân tetrahydropyridocarbazonone có cấu trúc carbostyryl.

Kết quả: Tổng hợp được 6 dẫn chất phát huỳnh quang nhóm thế ở vị trí số 5, có nhân 4-hydroxy-5-alkyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one bao gồm 2a1 – 2a2, và 2b1 – 2b4 (Hình-2).

Từ khóa: *Tetrahydropyridocarbazonone, Carbostyryl, Phát huỳnh quang fluoressen*

SYNTHESIS OF FLUORESSEN COMPOUNDS CONTAINING SUBSTITUENTS AT POSITION 5 OF 4-HYDROXY-5-ALKYL-8,9,10,11-TETRAHYDROPYRIDO[3,2,1-JK]CARBAZOL-6-ONE

ABSTRACT

Objective: Synthesis of derivatives of 4-hydroxy-5-alkyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one containing carbostyryl structure, substituents at position 5 for fluoressen property.

Method: Ring closer reaction for synthesis of 4-hydroxy-5-alkyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one following

thermocondenser method of carbazole with bis(dichlorophenyl) malonates or bis(2,4,6-trichlorophenyl) malonates at 260 °C without solvent. Electrophile substitution reaction at 5-H-acidic gave derivatives containing substituents at position 5 of tetrahydropyridocarbazonone as carbostyryl structure.

Results: 6 fluoressen compounds synthesized containing substituents at position 5 of 4-hydroxy-5-alkyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one.

Key words: *Tetrahydropyridocarbazonone, Carbostyryl, fluoressen compounds*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Carbostyryl là một hợp chất dị vòng có hai vòng ngưng tụ và nhiều vị trí trên dị vòng có thể được thay thế bởi các nhóm thế khác nhau, nên carbostyryl được xem là cấu trúc trung gian trong tổng hợp thuốc mới [1]. Carbostyryl (2-quinolinone, 2-quinolone) (Hình-1) là một thành phần cấu trúc quan trọng trong các hợp chất tự nhiên và những chất có hoạt tính sinh học [2]. Khảo sát ảnh hưởng của các nhóm thế đến các đặc điểm quang phổ phát huỳnh quang của các dẫn chất có khung quinolin-2 (1H) -ones (carbostyryls) đã được nghiên cứu [3]. Nghiên cứu các hợp chất carbostyryl phát huỳnh quang có cấu trúc nhóm thế ở vị trí số 3 và đặc biệt là nhóm nhận điện tử ở vị trí số 4 (Hình-1) đã được nhóm nghiên cứu [4].

Nghiên cứu này tập trung tổng hợp các dẫn chất có khung 4-hydroxy-5-alkyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one (Hình-2), trong cấu trúc khung được tổng hợp có chứa cấu trúc carbostyryl có nhóm thế H-acidic tại vị trí số 5, thay thế nhóm H-acidic này bằng các nhóm thế khác nhau như là nhóm thế -OH, NO₂, dị vòng có nitơ cho thấy tính chất phát huỳnh quang, chất huỳnh quang này có thể gắn kết với các phân tử protein, DNA giúp phát hiện virus, vi khuẩn, DNA trong các xét nghiệm huỳnh quang. Đặc biệt, hiện nay các xét nghiệm virus novel Corona (nCovi-19) bằng kỹ thuật phản ứng khuếch đại

1. Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

*Chịu trách nhiệm chính: Đặng Văn Hoài

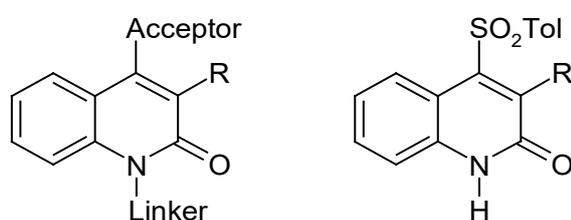
Email: dvhoai@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/09/2023

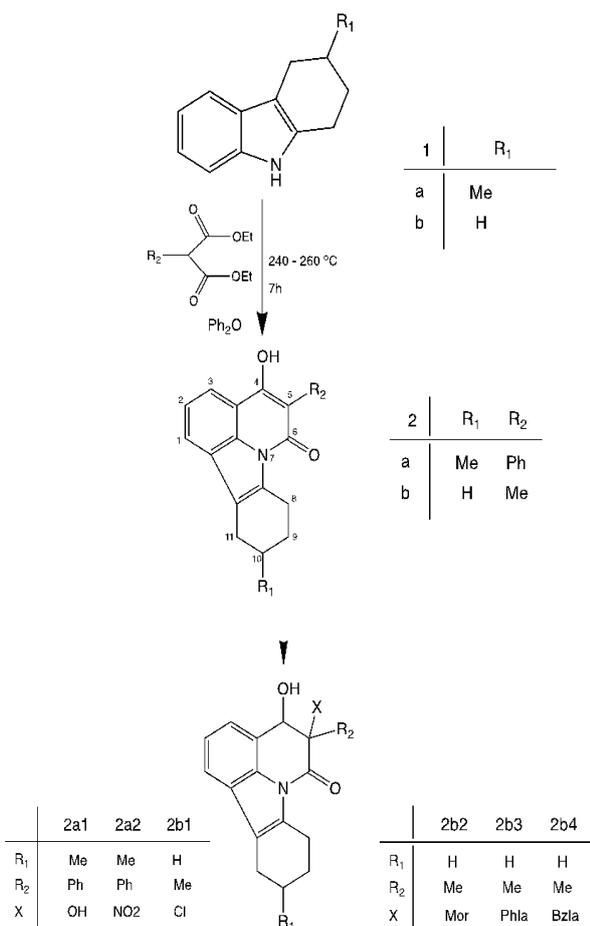
Ngày phản biện: 15/10/2023

Ngày duyệt bài: 20/10/2023

chuỗi gen phiên mã ngược reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT PCR) được đo phát hiện định lượng bằng sự phát huỳnh quang của chất đánh dấu phát huỳnh quang như phẩm màu cyanine SYBR Green I (*N,N'*-dimethyl-*N*-[4-[(*E*)-(3-methyl-1,3-benzothiazol-2-ylidene)methyl]-1-phenylquinolin-1-ium-2-yl]-*N*-propylpropane-1,3-diamine), hấp thu ánh sáng xanh blue tại $\lambda_{\max} = 497$ nm và phát ra huỳnh quang xanh green tại $\lambda_{\max} = 520$ nm [5, 6, 7]. 4-hydroxy-5-alkyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-6-one đã được dùng trong hoá phẩm nhuộm [8] như là chất phát huỳnh quang và phẩm nhuộm màu của một số sợi tổng hợp polyester.



Hình 1. Cấu trúc Carbofuran



Hình 2. Sơ đồ tổng hợp chất phát huỳnh quang nhóm thế ở vị trí số 5, có nhân 4-hydroxy-5-alkyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-6-one

Me: -CH₃; Ph: -C₆H₅; Mor: Morpholino;

Phla: Phenylamino; Bzla: Benzylamino

Mục tiêu nghiên cứu:

Tổng hợp các dẫn chất có khung 4-hydroxy-5-alkyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-6-one có chứa cấu trúc carbostyryl, có nhóm thế tại vị trí số 5 như là nhóm ảnh hưởng tính chất phát huỳnh quang, ngoài ra cấu trúc khung này là sự kết hợp của các nhân indole, quinolone và 2-pyridone có liên quan đến hoạt tính tác động sinh dược học.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phản ứng đóng vòng tổng hợp các khung 4-hydroxy-5-alkyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-6-one (2a-b; Hình 2) được mô tả trong một vài tài liệu theo phương pháp ngưng tụ nhiệt của carbazole với bis(dichlorophenyl) malonates (của Ziegler và cộng sự [9, 10, 11, 12]) hoặc với bis(2,4,6-trichlorophenyl) malonates (của Kappe và cộng sự [13]) ở 260 °C không dung môi.

Phản ứng thế ái điện tử nhóm 5-H-acidic của 2a-b đã tạo ra một số sản phẩm có nhóm thế tại vị trí số 5 của nhân tetrahydropyridocarbazolone có cấu trúc carbostyryl.

Điểm chảy của các chất mới được tổng hợp được xác định trên máy đo điểm chảy Gallenkamp, Mod. MFB-595 dùng ống mao quản mở. Phổ ¹H nmr được đo trên máy phổ cộng hưởng từ hạt nhân Bruker AMX 360 (tần số proton 360 MHz) và trên máy Asia Bruker 500 MHz (chất chuẩn là tetramethylsilan, dung môi là deuteriodimethylsulfoxid d₆-DMSO và CDCl₃). Phổ hồng ngoại IR được đo trên máy Galaxy Series FTIR 7000 phương pháp dập viên KBr. Phân tích nguyên tố (giá trị cho phép trong khoảng ± 0,4 so với phần trăm lý thuyết) được đo trên máy phân tích nguyên tố Fisons elemental analyzer, Mod. EA 1108. Các dẫn chất tổng hợp được phản ứng được theo dõi và huỳnh quang bằng sắc ký lớp mỏng trên bản silica gel 60 F-254 (Merck) dày 2 mm, dùng đèn UV có bước sóng 254 nm và 366 nm.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tổng hợp được 6 dẫn chất phát huỳnh quang nhóm thế ở vị trí số 5, có nhân 4-hydroxy-5-alkyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-6-one bao gồm 2a1 – 2a2, và 2b1 – 2b4 (Hình 2).

Kết quả phân tích phổ IR và H-nmr của 6 chất thu được cho kết quả như sau:

Tổng hợp 4-hydroxy-10-methyl-5-phenyl-8,9,10,11-tetrahydro pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-6-one (2a)

Khuấy hỗn hợp gồm 1a (3,0 g, 16 mmol) và diethyl phenylmalonate (7.55 ml, 32 mmol) trong diphenylether (30 mL) đun hồi lưu 250°C trong 12 giờ. Làm nguội đến nhiệt độ phòng, thêm hexan (70 ml). Tủa sẽ xuất hiện, tủa được lọc và rửa với hexan, sản phẩm hòa tan trong dung dịch NaOH (0,25 M, 200 ml) trung hòa dịch lọc bằng HCl đặc, sản phẩm thu được qua lọc được rửa với nước tới trung tính, làm khô.

Thu được 3,19 g (61 %), bột mịn màu vàng, mp 221°C (ethanol).

IR: 3676 s, 1616 s cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,20 (s, 3 H, CH_3), 1,51 (m, 1 H, 10-H), 1,95 (m, 2 H, CH_2), 2,31 (m, 1 H, 11-H), 2,87 (d, 1 H, 11-H), 3,08 (m, 1 H, 8-H), 3,38 (d, 1 H, 8-H), 7,38 (m, J = 6,5, 2 H, Ar-H), 7,46 (d, J = 6,5, 2 H, Ar-H), 7,51 (t, J = 7,5, 2 H, 2-H, Ar-H), 7,65 (d, J = 7,5, 1 H, 1-H), 7,80 (d, J = 7,5, 1 H, 3-H), 6,2 (s, 1 H, O-H).

Tổng hợp 4-hydroxy-5-methyl-8,9,10,11-tetrahydro pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-6-one (2b)

Khuấy hỗn hợp gồm 1b (6,0 g, 35 mmol) và diethyl methylmalonate (12.0 ml, 70 mmol) trong diphenylether (50 mL) đun hồi lưu 250°C trong 9 giờ. Làm nguội đến nhiệt độ phòng, thêm diethylether (100 ml). Tủa sẽ xuất hiện, tủa được lọc và rửa với diethylether, làm khô. Lấy 6,7 g sản phẩm hòa tan trong dung dịch NaOH (0,25 M, 200 ml) dịch lọc được trung hòa bằng HCl đặc (3 ml), sản phẩm thu được qua lọc được rửa với nước tới trung tính, làm khô.

Thu được 6,39 g (77 %), bột mịn màu vàng, mp 144°C (ethanol).

IR: 3435 s, 2934 s, 1649 s, 1610 s, 1591 s, 1562 s cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,85 (m, 4 H, CH_2), 2,03 (s, 3 H, CH_3), 2,67 (m, 2 H, CH_2), 3,08 (m, 2 H, CH_2), 7,39 (t, J = 7,7, 1 H, 2-H), 7,66 (d, J = 7,5, 1 H, 1-H), 7,85 (d, J = 7,7, 1 H, 3-H), 10,69 (s, 1 H, O-H).

Phân tích nguyên tố $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (253.30).

Lý thuyết: C, 75,87; H, 5,97; N, 5,53

Thực nghiệm: C, 75,59; H, 5,91; N, 5,57

Tổng hợp 5-hydroxy-10-methyl-5-phenyl-8,9,10,11-tetrahydro pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4,6-dion (2a1)

Khuấy hỗn hợp gồm 2a (0,5 g, 1,52 mmol) trong dung dịch natri hydroxid (0,25 M; 40 mL) đến khi 2a tan hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được đun đến 600°C. Sau đó thêm hydrogenperoxid (30%, 15 mL), phản ứng được đun trong 4 giờ ở 100°C. Tủa sẽ xuất hiện.

Để nguội hỗn hợp đến nhiệt độ phòng sau đó lọc tủa và rửa với nước.

Thu được 0,35 g (67 %), bột mịn màu vàng, mp 156-157°C (ethanol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,13-1,17 (m, 3 H, CH_3), 1,60-1,66 (m, 1 H, 10-H), 1,97-2,04 (m, 2 H, CH_2), 2,30-2,35 (m, 1 H, 11-H), 2,87-2,91 (m, 3 H, CH_2 , 11-H), 7,04-8,00 (m, 8 H, Ar-H), 10 (s, 1 H, OH).

Tổng hợp 10-methyl-5-nitro-5-phenyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido [3,2,1-*jk*]carbazol-4,6-dion (2a2)

Khuấy hỗn hợp 2a (1 g, 3,04 mmol), NaNO_2 (0,2 g, 2,9 mmol), acid acetic băng (10 mL), sau đó thêm từ từ HNO_3 đậm đặc (1 mL) khuấy 6 giờ ở 60°C. Kiểm tra phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng.

Để nguội hỗn hợp đến nhiệt độ phòng sau đó lọc tủa và rửa với nước.

Thu được 0,59 g (52 %), bột mịn màu vàng cam, mp 164°C (ethanol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,2 (s, 3 H, CH_3), 1,53-1,70 (m, 1 H, 10-H), 1,95-2,11 (m, 3 H, CH_2 , H-11), 2,20-2,38 (m, 1 H, 11-H), 2,75-2,90 (m, 1 H, 8-H), 3,16-3,30 (m, 1 H, 8-H), 7,41-7,90 (m, 8 H, Ar-H).

Tổng hợp 5-Chloro-5-methyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido [3,2,1-*jk*]carbazol-4,6-dion (2b1)

Khuấy hỗn hợp 2b (2 g, 8,0 mmol), được khuấy trong dioxane (50 ml) thêm từ từ sulfuryl chloride (0,8 ml, 10 mmol), khuấy 5 giờ ở nhiệt độ phòng.

Để nguội hỗn hợp đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được đổ vào trong nước đá vụn (200 ml). sau đó lọc tủa và rửa với nước.

Thu được 2,0 g (76 %), tinh thể kim màu vàng, mp 282°C (ethanol).

IR: 3432 s, 2936 s, 1722 s, 1689 s cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,89-1,74 (m, 4 H, CH_2), 1,98 (s, 3 H, CH_3), 2,70 (m, 2 H, CH_2), 3,14 (m, 2 H, CH_2), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1 H, 2-H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1 H, 1-H), 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1 H, 3-H).

Phân tích nguyên tố $C_{16}H_{14}ClNO_2$ (287,75).

Lý thuyết: C, 66,79; H, 4,90; N, 4,87

Thực nghiệm: C, 66,90; H, 4,92; N, 4,85

Tổng hợp 5-Methyl-5-morpholino-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-jk]carbazol-4,6-dione (2b2)

Khuấy hỗn hợp gồm 2b1 (1,60 g, 5,5 mmol) trong morpholine (0,5 ml; 5,7 mmol) và dimethylformamide (20 ml). Hỗn hợp phản ứng được đun đến 50°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được đổ vào trong nước đá vụn (100 ml). Tủa được lọc và rửa với nước, làm khô ở nhiệt độ phòng trong bình hút ẩm.

Thu được 1,40 g (75 %), tinh thể màu vàng, mp 72°C (ethanol).

IR: 3425 s, 2936 s, 2853 s, 1713 s, 1681 s, 1591 s cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1,49 (s, 3 H, CH_3), 1,87-1,78 (m, 4 H, CH_2), 2,62-2,53 (m, 4 H, CH_2), 2,67 (m, 2 H, CH_2), 3,09 (m, 2 H, CH_2), 3,49 (t, J= 4,2 Hz, 4 H, CH_2), 7,42 (t, J= 7,6 Hz, 1 H, 2-H), 7,67 (d, J= 7,6 Hz, 1 H, 1-H), 7,82 (d, J= 7,6 Hz, 1 H, 3-H).

Tổng hợp 5-Methyl-5-phenylamino-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-jk]carbazol-4,6-dione (2b3)

Khuấy hỗn hợp gồm 2b1 (1,00 g, 3,4 mmol) trong aniline (0,5 ml; 5,5 mmol) và dimethylformamide (20 ml). Hỗn hợp phản ứng được đun đến 50°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được đổ vào trong nước đá vụn (100 ml). Tủa được lọc và rửa với nước, làm khô ở nhiệt độ phòng trong bình hút ẩm.

Thu được 0,63 g (54 %), tinh thể màu vàng, mp 115°C (ethanol).

IR: 3395 s, 2932 s, 2853 s, 1724 s, 1686 s, 1603 s, 1500 s cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1,65 (s, 3 H, CH_3), 1,91-1,83 (m, 4 H, CH_2), 2,73 (m, 2 H, CH_2), 3,06 (m, 2 H, CH_2), 6,12 (d, J= 8,0 Hz, 2 H, PhH), 6,51 (t, J= 7,3 Hz, 1 H, PhH), 6,86 (s, 1 H, NH), 6,96 (t, J= 7,8 Hz, 2 H, PhH), 7,51 (t, J= 7,6 Hz, 1 H, 2-H), 7,76 (d, J= 7,6 Hz, 1 H, 1-H), 7,93 (d, J= 7,6 Hz, 1 H, 3-H).

Tổng hợp 5-Benzylamino-5-methyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-jk]carbazol-4,6-dione (2b4)

Khuấy hỗn hợp gồm 2b1 (1,20 g, 4,2 mmol) trong bezylamine (0,5 ml; 4,5 mmol) và

dimethylformamide (3 ml). Hỗn hợp phản ứng được đun đến 50°C trong 15 giờ. Hỗn hợp được đổ vào trong nước đá vụn (100 ml). Tủa được lọc và rửa với nước, làm khô ở nhiệt độ phòng trong bình hút ẩm.

Thu được 1,22 g (81 %), tinh thể màu vàng, mp 73°C (ethanol).

IR: 3395 s, 2932 s, 2853 s, 1720 s, 1681 s, 1591 s cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1,50 (s, 3 H, CH_3), 1,86-1,79 (m, 4 H, CH_2), 2,67 (m, 2 H, CH_2), 3,04 (m, 2 H, CH_2), 3,51 (s, 2 H, CH_2), 7,26-7,17 (m, 5 H, PhH), 7,43 (t, J= 7,7 Hz, 1 H, 2-H), 7,71 (d, J= 7,5 Hz, 1 H, 1-H), 7,82 (d, J= 7,6 Hz, 1 H, 3-H).

IV. BÀN LUẬN

Phản ứng đóng vòng tổng hợp nhân 4-hydroxy-5-alkyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one 2a-b có mang phần cấu trúc carbostyryl được tiến hành bằng phản ứng của các ester diethyl malonate có nhóm thế methyl, phenyl, ngưng tụ với carbazole 1c hoặc tetrahydrocarbazole 1a-b ở nhiệt độ 250 0C dùng diphenylether làm dung môi [14] cho sản phẩm ở dạng tinh thể hoặc bột dễ tinh chế, điểm chảy xác định và phổ, phân tích nguyên tố đáng tin cậy. Dẫn chất tetrahydrocarbazol 1a-b được tổng hợp bằng phản ứng đóng vòng của dẫn chất phenylhydrazine hydrochloride phản ứng với dẫn chất methylcyclohexanone trong dung môi acid acetic và muối natri acetate khan làm xúc tác.

Phản ứng thế ái điện tử nhóm 5-H-acidic của 2a đã tạo ra 2 sản phẩm 2a1, 2a2 và từ 2b tạo ra 1 sản phẩm 2b1, từ 2b1 tổng hợp ra các dẫn chất 2b2, 2b3, 2b4 (Hình-2). Tuy nhiên, các sản phẩm 2a1, 2a2, 2b1, 2b2, 2b3, 2b4 có nhân 4-hydroxy-5-alkyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one qua quá trình tinh chế chưa cho độ tinh khiết cao được quan sát trên TLC để có thể được tin cậy thực hiện phân tích nguyên tố. Các dẫn chất đều cho kết quả phát huỳnh quang đáng quan tâm, mở ra hướng nghiên cứu về tính chất quang sinh lý học để tạo ra chất liệu sinh học phân tử đánh dấu.

V. KẾT LUẬN

Thực hiện phản ứng đóng vòng ngưng tụ của ester diethyl malonate có nhóm thế methyl, phenyl, với tetrahydrocarbazole 1a-b ở nhiệt độ 2600C trong diphenylether đã cho các hợp chất có nhân 4-hydroxy-5-alkyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one 2a-b

chứa phần cấu trúc carbostyryl. Phản ứng thế ái điện tử nhóm 5-H-acidic của 2a đã tạo ra 2 sản phẩm 2a1, 2a2 và từ 2b tạo ra 1 sản phẩm 2b1, từ 2b1 tổng hợp ra các dẫn chất 2b2, 2b3, 2b4 (Hình-2). Các dẫn chất đều cho kết quả phát huỳnh quang đáng quan tâm, mở ra hướng nghiên cứu về tính chất quang sinh lý học để tạo ra chất liệu sinh học phân tử đánh dấu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Badgujar NS, Pazicky M, Stadlbauer W, Terec A, Traar P, Uray G, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 2715-2722.
2. Tashima T, *Bioorg. Med, Chem. Lett.*, 2015, 17, 25.
3. Georg Uray, Karlheinz S. Niederreiter, Ferdinand Belaj, and Walter M. F. Fabiana. "Long-Wavelength-Absorbing and -Emitting Carbostyryls with High Fluorescence Quantum Yields" *Helvetica Chimica Acta*, 1999, Vol. 82: 1408 – 1417.
4. Badgujar NS, Kováčková S, Stadlbauer W, Uray G, *J. Heterocyclic, Chem.*, 2008, 45, 165-172.
5. Zipper H; Brunner H; Bernhagen J; Vitzthum F, "Investigations on DNA intercalation and surface binding by SYBR Green I, its structure determination and methodological implications", *Nucleic Acids Research*, 2004, 32 (12).
6. Mackay IM; Arden KE; Nitsche A, Real-time PCR in virology, *Nucleic Acids Res*, 2002, 30 (6): 1292–305.
7. Singer VL; Lawlor TE; Yue S, Comparison of SYBR Green I nucleic acid gel stain mutagenicity and ethidium bromide mutagenicity in the Salmonella/mammalian microsome reverse mutation assay (Ames test), *Mutation Research*, 1999, 439 (1): 37–47.
8. Dang HV, Habib NS, Kappe Th, Knobloch B, Stadlbauer W, *J. Heterocyclic Chem.*, 2005, 42, 85-91.
9. Dang Van Hoai, Doctoral Thesis, 2006, chapter 9, 93-105.
10. Đặng Văn Hoài, Stadlbauer W, *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 2007, 11, 1-7.
11. Junek H, Rossmann U, Ziegler E, *Monatsh, Chem*, 1961, 92, 809.
12. Litvan F, Meier H, Rossmann U, Ziegler E, *Monatsh. Chem.*, 1962, 93, 26.
13. Kappe Th., *Encyclopedia of reagents for organic synthesis*, 1995, 1, 577.
14. Knierzinger A, Trummer I, Wolfbeis OS, Wipfler H, Ziegler E, *Monatsh. Chem.*, 1980, 111, 93.