

TỔNG HỢP, HOẠT TÍNH ĐỘC TẾ BÀO MỘT SỐ HỢP CHẤT LAI PYRAZOLINE-QUINOLINE

Đến tòa soạn: 24-04-2023

Dương Ngọc Toàn^{1*}, Nguyễn Đình Thành², Đinh Thúy Vân³

^{1,3}Khoa Hóa học, Trường Đại học Sư phạm – Đại học Thái Nguyên

²Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia Hà Nội

* Email: toandan@tnue.edu.vn

SUMMARY

SYNTHESIS, CYTOTOXIC ACTIVITY OF SOME HYBRID COMPOUNDS PYRAZOLINE-QUINOLINE

Many derivatives of quinoline-2-one have been considered to synthesize and evaluate their biological properties due to their various biological effects, including antibacterial, antioxidant, anti-inflammatory, and anticancer activities. The connection of 4-hydroxyquinoline-2-one with 2-pyrazoline rings could make its the new remarkable activities. In this work, some 2-pyrazoline compounds were synthesized from α,β -unsaturated ketones containing quinoline ring. 2-Pyrazoline derivatives was synthesized by reaction of α,β -unsaturated ketones with 4-nitrophenylhydrazine with yields of 48–62%. Their structure was confirmed by IR, NMR and MS spectroscopic methods. Their anticancer activities were scanned by the standard methods. These compounds exhibited low toxicity to two cancer cell lines KB and HepG2.

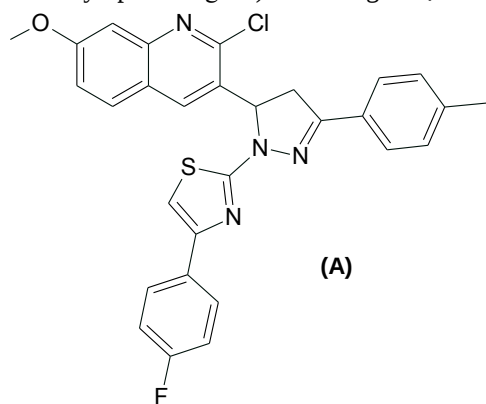
Keywords: antibacterial, anticancer, pyrazoline, quinoline-2-one, α,β -unsaturated ketones.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Pyrazoline và dẫn xuất của nó chiếm một vị trí quan trọng trong tổng hợp hữu cơ nói chung và hóa dược nói riêng. Đa số chúng có phổ hoạt tính sinh học rất rộng như: ức chế sự phát triển của khối u [12], thuốc làm giảm hoạt động hệ miễn dịch của cơ thể [8], kháng nhiều loại vi khuẩn, nấm, chống co giật [10], chống viêm [2], chống ung thư [6], chống đái tháo đường, chống trầm cảm [9], hạ huyết áp [13], chất chống oxy hóa [1], hoạt động ức chế cholesterol [7]... Một số hợp chất lai quinoline-pyrazoline mang vòng thiazole đã được tổng hợp và đánh giá là tác nhân chống ung thư và chất ức chế EGFR bởi George và các cộng sự [5], đi từ các tiền chất pyrazoline và chalcone của chúng. Hợp chất **A** (Hình 1) cho thấy hoạt tính đáng chú ý ở mức nanomol (ức chế EGFR IC₅₀ = 31,80 nM so với gefitinib đối

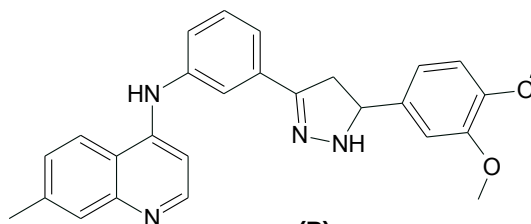
chúng có IC₅₀ = 29,16 nM). Về khả năng gây độc tế bào đối với các dòng tế bào ung thư, hợp chất **A** có giá trị IC₅₀ hiển thị lần lượt là 0,227, 0,136 và 1,277 μ M đối với MCF-7, HeLa và DLD1. Các giá trị này thấp hơn đáng kể so với giá trị của cả tiền chất pyrazoline (1,155, 0,231 và 121,67 μ M cho cùng một dòng tế bào) và tiền chất chalcone (tương ứng là 3,155, 2,100, 1,263 μ M). Tuy nhiên, điều đáng nói là hoạt tính ức chế EGFR của tiền chất chalcone kém hơn một chút so với 22 (IC₅₀ = 37,07 nM), trong khi hoạt tính ức chế của tiền chất pyrazoline không được báo cáo. Gần đây, Charris và các cộng sự đã tổng hợp và sàng lọc 20 hợp chất lai quinoline-pyrazoline với sự khác biệt chính là không có nhóm thế ở nguyên tử nitơ vị trí số 1 của vòng pyrazoline [3]. Hợp chất **B** (Hình 1) thể hiện đặc tính chọn lọc

tốt nhất (tế bào ung thư bạch cầu ở người so với tế bào lympho ở người) với các giá trị IC₅₀ là



(A)

3,17, 0,94 và 45,92 μ M (24 giờ) so với Jurkat E6.1, HL60 và các tế bào lympho bình thường.



(B)

Hình 1. Một số hợp chất lai quinoline-pyrazoline có hoạt tính ức chế tế bào ung thư

Sự kết hợp của hai dị vòng, bao gồm quinoline và pyrazoline, vào phân tử lai có thể tạo ra phân tử mới có hoạt tính kháng ung thư. Do đó, trong nghiên cứu này, chúng tôi đã thiết kế khung phân tử mới có chứa cả vòng quinoline và pyrazoline. Khung này được xây dựng bằng phản ứng đóng vòng của ketone α,β -không no với 4-nitrophenylhydrazine. Hoạt tính gây độc tế bào của chúng đã thử nghiệm với hai dòng tế bào ung thư, bao gồm ung thư biểu mô KB và ung thư gan HepG2.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Quy trình tổng hợp các hợp chất

Nhiệt độ nóng chảy của các sản phẩm tổng hợp được đo trên máy STUART SMP3. Sắc ký bản mỏng thực hiện trên bản mỏng silicagel 60 F₂₅₄ tráng trên lá nhôm của hãng Merck. Phổ hồng ngoại đo dưới dạng viên nén với KBr trên máy FTS-6000; Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được đo trong dung môi DMSO trên máy BRUKER XL-500 tại Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Phổ khối lượng của các hợp chất nghiên cứu được ghi trên máy AutoSpec Premier (USA). Dữ liệu tổng hợp của các hợp chất lai pyrazoline-quinoline (**1**), (**2**), (**3**) đã được chúng tôi công bố trước đây [15]. Hợp chất (**4**) được công bố tại tài liệu [17]. Các hợp chất lai pyrazoline-quinoline được tổng hợp đi từ *N*-methylaniline theo Sơ đồ 1. Các giai đoạn (a), (b) và (c) được thực hiện theo tài liệu [16]. Giai đoạn (d) được thực hiện theo phương pháp chung như sau: Đun hồi lưu 30-40 giờ hỗn hợp gồm 10^{-3}

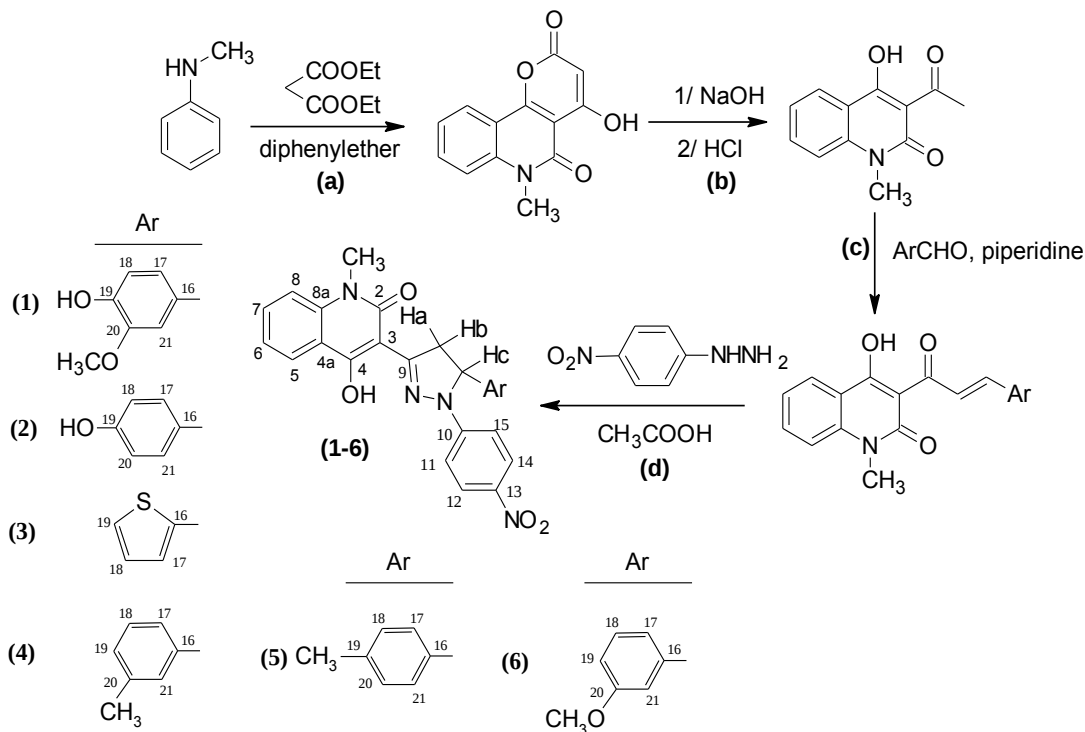
mol ketone α,β - không no với 10^{-3} mol *p*-nitrophenylhydrazine trong dung môi ethanol tuyệt đối và xúc tác là 5 - 7 giọt acid acetic băng. Sản phẩm tách ra được lọc hút và kết tinh lại trong dung môi thích hợp đến khi trên bản mỏng silicagel chỉ cho một vết gọn và tròn. Các sản phẩm nhận được đều là các chất rắn có màu nâu, trên bản mỏng silicagel cho một vết tròn và phát quang mạnh dưới bức xạ 254 nm với R_f ở 0,69-0,74.

Các dữ kiện tổng hợp của các hợp chất *5-aryl-3-(4'-hydroxy-N-methyl-2'(1H)-quinolone-3'-yl)-1-(4''-nitrophenyl)-2-pyrazoline* (**5**), (**6**)

Hợp chất (5) Hiệu suất phản ứng 54%, t^0_{nc} = 252-253°C, R_f = 0.74 (ethyl acetate:chloroform, 5:2). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm), *J* (Hz): 3.55 (s, 3H, CH₃), 3.61 (s, 3H, *N*-CH₃), 3.66 (1H, dd, Ha), 4.28 (1H, dd, *J*: 15.0 và 10.0 Hz Hb), 5.68 (1H, dd, *J*: 10.0 và 4.0 Hz, Hc), 8.06-8.10 (3H, m, H-5, H-12, H-14), 7.71 (1H, td, *J*: 7.0 và 1.0, H-7), 7.53 (1H, d, *J*: 7.0, H-8), 7.36 (1H, m, H-6), 7.36 (2H, d, H-17, H-21), 7.28 (2H, m, H-18, H-20), 7.00 (1H, d, *J*: 7.5, H-11, H-15), 12.93 (1H, s, C4-OH). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 160.4 (C-2), 100.7 (C-3), 140.9 (C-4), 114.9 (C-4a), 123.4 (C-5), 122.2 (C-6), 133.0 (C-7), 115.2 (C-8), 140.8 (C-8a), 156.6 (C-9), 146.9 (C-10), 111.8 (C-11, C-15), 125.9 (C-12, C-14), 138.3 (C-13), 133.5 (C-16), 129.2 (C-17), 125.5 (C-18), 113.7 (C-19), 125.5 (C-20), 129.2 (C-21), 29.0 (*N*-CH₃), 46.9 (C-a,b), 60.3 (C-c). ESI-MS: M_{tt} = 454.47 Da, found: *m/z* 455 [M+H]⁺.

Hợp chất (6) Hiệu suất phản ứng 48%, $t_{nc}^0 = 261-262^\circ\text{C}$, $R_f = 0.69$ (ethyl acetate:chloroform, 5:3). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm), J (Hz): 3.57 (s, 3H, N-CH₃), 3.66 (1H, dd, Ha), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.28 (1H, dd, J : 15.5 và 4.0, Hb), 5.65 (1H, dd, J : 10.0 và 4.0, Hc), 8.11-8.13 (13H, m, H-5, H-12,

H-14), 7.73 (1H, td, H-7), 7.56 (1H, d, J : 7.0 Hz, H-8), 7.37 (1H, t, J : 7.0 Hz, H-6), 7.27 (1H, t, J : 8.5, H-19), 7.02 (1H, d, J : 8.0, H-11, H-15), 6.81-6.88 (3H, m, H-17, H-18, H-21), 12.94 (1H, s, C4-OH). ESI-MS: $M_{tt} = 470.47$ Da, found: m/z 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Sơ đồ 1. Tổng hợp các hợp chất lai quinoline-pyrazoline đi từ N-methylaniline

2.2 Thử nghiệm hoạt tính độc tế bào

Hoạt tính độc tế bào của các hợp chất được chúng tôi thử nghiệm tại phòng Hóa sinh ứng dụng – Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Phương pháp thử hoạt tính độc tế bào được tiến hành theo tài liệu [4,11] theo phương pháp thử độc tính tế bào *in vitro* của Viện Ung thư Quốc gia Hoa kỳ (NCI). Các dòng tế bào ung thư nghiên cứu được nuôi cấy trong các môi trường nuôi cấy phù hợp có bổ sung thêm 10% huyết thanh phôi bò (FBS) và các thành phần cần thiết khác ở điều kiện tiêu chuẩn (5% CO₂; 37°C; độ ẩm 98%; vô trùng tuyệt đối). Tùy thuộc vào đặc tính của từng dòng tế bào khác nhau, thời gian cấy chuyển cũng khác nhau. Tế bào phát triển ở pha log sẽ được sử dụng để thử độc tính.

Thử độc tính tế bào: 200 μL dung dịch tế bào ở pha log nồng độ 3.10^4 tế bào/mL vào mỗi giếng (đĩa 96 giếng) trong môi trường RPMI 1640 cho

các dòng tế bào HepG2, KB. Mẫu thử được xử lý với tế bào ở các nồng độ pha loãng khác nhau sao cho đạt đến nồng độ cuối cùng là 128 $\mu\text{g/mL}$; 32 $\mu\text{g/mL}$; 8 $\mu\text{g/mL}$; 2 $\mu\text{g/mL}$; 0,5 $\mu\text{g/mL}$. Ủ 37°C, 5% CO₂ 3 ngày. Giếng điều khiển gồm 200 μL dung dịch tế bào 3.10^4 tế bào/mL, ủ 37°C, 5% CO₂ 3 ngày; thêm 50 μL MTT (1 mg/mL pha trong môi trường nuôi cấy không huyết thanh) và ủ tiếp ở 37°C/ 4 giờ; loại bỏ môi trường, thêm 100 μL DMSO lắc đều đọc kết quả ở bước sóng 540 nm trên máy spectrophotometer Genios TECAN.

Phần trăm kim hãm sự phát triển của tế bào được tính toán dựa trên số liệu đo mật độ quang học OD trên máy quang phổ TECAN theo công thức sau:

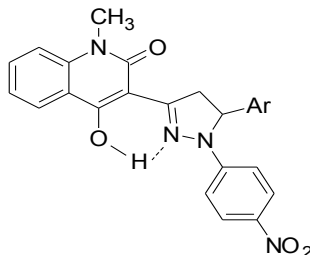
$$\text{IC} = 100\% - \frac{\text{OD mẫu thử} - \text{OD control (-)}}{\text{OD control (+)} - \text{OD control (-)}} \cdot 100$$

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1 Tổng hợp các hợp chất

Phản ứng được thực hiện bằng cách đun hồi lưu các ketone α,β -không no với *p*-nitrophenylhydrazine trong dung môi ethanol tuyệt đối với xúc tác acid acetic băng, các chất tách ra ngay trong quá trình đun hồi lưu, rửa nhiều lần chất rắn tách ra bằng ethanol nóng thu được các chất tinh khiết. Hiệu suất của các phản ứng dao động từ 48-54%.

Cấu trúc của các sản phẩm tổng hợp được đã được xác nhận nhờ kết quả phân tích phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR và MS. Phổ ^1H NMR của các hợp chất lai quinoline-pyrazoline không có tín hiệu *doublet* với hiệu ứng mái nhà đặc trưng cho chuyển dịch hóa học của nhóm *trans* vinyl trong các ketone α,β -không no, đồng thời xuất hiện các tín hiệu cộng hưởng của 3 proton no trong vòng 2-



Hình 2. Liên kết hydro nội phân tử trong các hợp chất lai quinoline-pyrazoline

Phổ ^{13}C NMR của các hợp chất tổng hợp có đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các nguyên tử carbon không tương đương trong phân tử. Tuy nhiên, vì trong các phân tử có 20–22 nguyên tử carbon, các tín hiệu cộng hưởng của chúng rất sát nhau về độ chuyển dịch hóa học nên việc quy kết các tín hiệu của các nguyên tử carbon gặp nhiều khó khăn. Chúng tôi phải dựa vào tín hiệu cộng hưởng của các nguyên tử carbon đã được quy kết của các hợp chất ở tài liệu [15], để xác định chính xác các tín hiệu carbon của hợp chất lai pyrazoline-quinoline đã tổng hợp trong bài báo này. Vòng 2-pyrazoline được xác nhận bằng sự xuất hiện của các tín hiệu cộng hưởng đặc trưng cho 3 nguyên tử carbon no, với C-a và C-b ở $\delta=46,9$ ppm và C-c ở $\delta=60,3$ ppm. Phổ ESI-MS của các hợp chất cho pic ion giả phân tử $[\text{M}+\text{H}]^+$ với số khối m/z phù hợp với công thức phân tử dự kiến, ví dụ với hợp chất (6) có $M_r = 470,47$ Da, và pic ion giả phân tử có số khối m/z 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

pyrazoline Hb ($\delta=4,28$ ppm), Hb ($\delta=3,66$ ppm) và Hc ($\delta=5,65$ – $5,68$ ppm), đây là các tín hiệu đầu tiên khẳng định vòng 2-pyrazoline được tạo thành.

Từ kết quả phân tích phổ ^1H NMR ta thấy sự xuất hiện tín hiệu cộng hưởng của proton của nhóm OH ở carbon C4 trong hợp phần quinoline của các hợp chất lai quinoline-pyrazoline tổng hợp được dịch chuyển về phía trường yếu với độ chuyển dịch hoá học $\delta=12,93$ – $12,94$ ppm, điều này có thể giải thích như sau: proton của nhóm C4-OH tạo liên kết hydro nội phân tử với nguyên tử nitrogen của nhóm $\text{C}_9=\text{N}$ trên vòng 2-pyrazoline, do vậy tín hiệu cộng hưởng của proton này dịch chuyển về phía trường yếu. Liên kết hydro nội phân tử cũng xuất hiện tương tự ở hợp chất lai quinoline-benzodiazepine[14].

3.2 Hoạt tính độc tế bào

Các hợp chất của 5-aryl-3-(4'-hydroxy-*N*-methyl-2'(1*H*)-quinolone-3'-yl)-1-(4''-nitrophenyl)-2-pyrazoline (1-5) đã được sàng lọc về hoạt tính chống ung thư *in vitro* bao gồm các dòng tế bào ung thư biểu mô (KB) và tế bào ung thư gan (HepG2). Ellipticine được sử dụng làm chất đối sánh. Kết quả đánh giá được đưa ra trong Bảng 1 và Bảng 2. Kết quả trong các bảng này cho thấy hầu hết các hợp chất tổng hợp được thể hiện hoạt tính chống ung thư thấp đối với các dòng tế bào KB và HepG2 được thử nghiệm so với chất đối sánh Ellipticine. Chỉ các hợp chất (2) ($\text{IC}_{50} = 2,00$ μM) và hợp chất (3) ($\text{IC}_{50} = 46,05$ μM) thể hiện tác dụng ức chế trên dòng tế bào ung thư biểu mô (KB). Tương tự, 02 hợp chất này cũng thể hiện tác dụng ức chế trên dòng tế bào HepG2, với hợp chất (2) ($\text{IC}_{50} = 6,26$ μM) và hợp chất (3) ($\text{IC}_{50} = 39,38$ μM).

Bảng 1. Hoạt tính ức chế *in vitro* đối với dòng tế bào ung thư KB của các hợp chất (1-5)

Hợp chất	Ar	Nồng độ thử nghiệm (µg/mL)				IC ₅₀ (µM)
		128	32	8	2	
(1)	3-MeO-4-OHC ₆ H ₃	36	18	0	0	>128
(2)	4-OHC ₆ H ₄	94	87	70	50	2.00
(3)	2-Thienyl	85	44	21	10	46.05
(4)	3-MeC ₆ H ₄	20	0	0	0	>128
(5)	4-MeC ₆ H ₄	11	0	0	0	>128
Ellipticine	—	—	—	—	—	0.42

Bảng 2. Hoạt tính ức chế *in vitro* đối với dòng tế bào ung thư HepG2 của các hợp chất (1-5)

Hợp chất	Ar	Nồng độ thử nghiệm (µg/mL)				IC ₅₀ (µM)
		128	32	8	2	
(1)	3-MeO-4-OHC ₆ H ₃	25	12	0	0	>128
(2)	4-OHC ₆ H ₄	93	81	70	1	6.26
(3)	2-Thienyl	62	49	13	0	39.38
(4)	3-MeC ₆ H ₄	25	13	0	0	>128
(5)	4-MeC ₆ H ₄	9	0	0	0	>128
Ellipticine	—	—	—	—	—	0.49

4. KẾT LUẬN

Các hợp chất 5-aryl-3-(4'-hydroxy-*N*-methyl-2'(1*H*)-quinolone-3'-yl)-1-(4''-nitrophenyl)-2-pyrazoline (1-5) đã được tổng hợp bằng phản ứng của các ketone α,β - không no đi từ 3-acetyl-4-hydroxy-*N*-methyl-2(1*H*)-quinolone với *p*-nitrophenylhydrazin trong dung môi ethanol tuyệt đối với xúc tác acid acetic băng, với hiệu suất 48–54%. Các hợp chất lai quinoline-pyrazoline này đã được sàng lọc về hoạt tính ức chế *in vitro* đối với 02 dòng tế bào ung thư. Kết quả cho thấy hầu hết các hợp chất tổng hợp được thể hiện hoạt tính chống ung thư thấp đối với các dòng tế bào KB và HepG2 so với chất đối sánh ellipticine. Trong dãy này, hợp chất (2) thể hiện tác dụng ức chế trên dòng tế bào ung thư biểu mô (KB) cao nhất với IC₅₀ là 2,00 µM và tác dụng ức chế trên dòng tế

bào ung thư gan (HepG2) cao nhất với IC₅₀ là 6,26 µM.

Lời cảm ơn:

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Trường Đại học Sư phạm - Đại học Thái Nguyên thông qua Đề tài khoa học và công nghệ cấp cơ sở, mã số “TNUE-2022-04”.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Babu V. H., Sridevi C., Joseph A., Srinivasan K. K., (2008). Synthesis and biological evaluation of some novel pirazolines. *Ind J Pharm Sci*, **69**, 470-473.
- [2] Bansal E., Srivatsava V. M., Kumar A., (2001). Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acetyl-5-substitute daryl-3-(β -aminonaphthyl)-2-pirazolines and β -(substitute

daminoethyl)amidonaphthalenes. *Eur. J. Med.*, **36(1)**, 81-92.

[3] Charris, J.E.; Monasterios, M.C.; Acosta, M.E.; Rodríguez, M.A.; Gamboa, N.D.; Martinez, G.P.; Rojas, V.; Mijares, M.R.; De Sanctis, J.B., (2019). Antimalarial, antiproliferative, and apoptotic activity of quinoline-chalcone and quinoline-pyrazoline hybrids. A dual action. *Med. Chem. Res.*, **28(11)**, 2050–2066.

[4] Fresney R.I., (1993). *A manual of basis techniques*, Culture of animal Cells, John Wiley & Sons Inc., New York, 3rd Edition.

[5] George, R.F.; Samir, E.M.; Abdelhamed, M.N.; Abdel-Aziz, H.A.; Abbas, S.E.-S., (2019). Synthesis and anti-proliferative activity of some new quinoline based 4,5-dihydropyrazoles and their thiazole hybrids as EGFR inhibitors. *Bioorg. Chem.*, **83**, 186–197.

[6] Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Zaprutko L., Gzella A., Lesyk R., (2008). Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pirazoline moiety and evaluation of their anticancer activity. *Eur J Med Chem*, **42**, 1–9.

[7] Jeong T. S., Kim K. S., An S. J., Cho K. H., Lee S., Lee W. S., (2004). Novel 3, 5-diaryl pirazolines as human acyl-CoA: cholesterol acyltransferase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, **14(11)**, 2715-2717.

[8] Karthikeyan M. S., Holla B. S., Kumari N. S., (2007). Synthesis and antimicrobial studies on novel chloro-fluorine containing hydroxy pirazolines. *Eur. J. Med. Chem.*, **42(1)**, 30-36.

[9] Kulkarni P., Wagh P., Zubaidha P., (2012). An Improved and Eco-Friendly Method for the Synthesis of Flavanone by the Cyclization of 2'-Hydroxy Chalcone using Methane Sulphonic Acid as Catalyst. *Chemistry Journal*, **2(3)**, 106-110.

[10] Ozdemir Z., Kandilici H. B., Gumusel B., Calis U., Bilgin A. A., (2007). Synthesis and Studies on Antidepressant and Anticonvulsant

Activities of Some 3-(2-furyl)-pirazoline Derivatives. *Eur. J. Med. Chem*, **42(3)**, 373-379.

[11] Scudiero D. A., Shoemaker R. H., Kenneth D. PP., Monks A., Tierney S., Nofziger T. H., Currens M. J., Seniff D., Boyd M. R., (1988). Evaluation of a soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth and drug sensitivity in culture using human and other tumor cell lines. *Cancer Research*, **48(17)**, 4827-4833.

[12] Taylor E., Patel H., Kmar H., (1992). Synthesis of pirazolo 3,4-*d* pyrimidine analogues of the potent agent N-4-2-2-amino-4 3*H*-oxo-7*H*-pirrolo 2,3-*d* pyrimidin-5-yl ethylbenzoyl-*L*-glutamic acid. *Tetrahedron*, **48**, 8089.

[13] TuranZitounia G., Chevallet P., Kilic F. S., Erolc K., (2000). Synthesis of some thiazolyl-pirazoline derivatives and preliminary investigation of their hypotensive activity. *Eur J Med Chem*, **35(6)**, 635-641.

[14] Dương Ngọc Toàn, (2016). Nghiên cứu phổ NMR của một số hợp chất 2-aryl-4-(4'-hiđroxi-*N*-metylquinolin-2'-on-3'-yl)-2,3-đihiđro-1*H*-1,5-benzodiazepin. *Tạp chí Phân tích Hóa, Lý và Sinh học*, **21(4)**, 75-80.

[15] Dương Ngọc Toàn, Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Thị Hải Yến, (2017). Tổng hợp một số hợp chất 2-aryl-4-(4'-hydroxy-*N*-methyl-2'(1*H*)-quinolone-3'-yl)-1,5-benzothiazepine và 5-aryl-3-(4'-hydroxy-*N*-methyl-2'(1*H*)-quinolone-3'-yl)-1-(4''-nitrophenyl)-2-pyrazoline. *Tạp chí Hoá học*, **55(5E34)**, 339-344.

[16] Dương Ngọc Toàn, (2020). Tổng hợp một số ketone α,β - không no đi từ 3-axetyl-4-hiđroxi-1-metylquinolin-2(1*H*)-on. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ Đại học Thái Nguyên*, **225(6)**, 25-29.

[17] Dương Ngọc Toàn, Triệu Thanh Tùng, (2022). Tổng hợp một số hợp chất dị vòng 2-aminopyrimidine và 2-pyrazoline xuất phát từ các keton α,β - không no có chứa vòng quinoline. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ Đại học Thái Nguyên*, **227(8)**, 427-432.