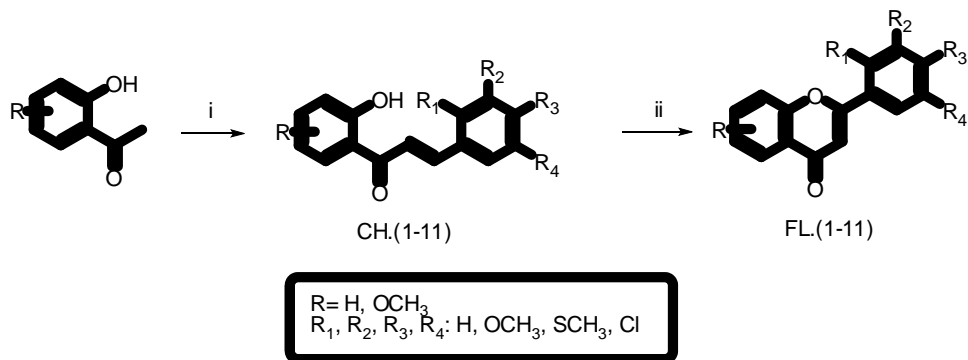


2.1. Qui trình tổng hợp các dẫn xuất flavone

Dẫn xuất flavone được tổng hợp theo sơ đồ thông qua dẫn xuất trung gian chalcone⁸, mô tả tổng quát như sau: 2'-hydroxyacetophenone phản ứng với mêtanal trong môi trường methanol, xúc tác bằng kali hydroxyd, nhiệt phòng, thời gian phản ứng 12 giờ đến 48 giờ theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi chloroform-methanol (20:1). Phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch acid HCl 10% ở pH acid nhẹ, lọc thu kết tủa, tinh chế trong methanol thu được các dẫn xuất chalcone tổng hợp **CH(1-11)**. Tiếp theo, chalcone được oxy hóa iod trong dimethyl sulfoxide⁹ ở nhiệt độ 120 °C, trong thời gian 12 giờ, khi phản ứng kết thúc, làm nguội dung dịch phản ứng ở nhiệt phòng, thêm từ từ dung dịch natri thiosulfat bão hòa đến khi không còn màu iod nữa. Thêm nước kết tủa hoàn toàn, lọc thu tủa và kết tinh lại trong hỗn hợp dung môi dichloromethane-methanol thu được các dẫn xuất flavone tổng hợp (**FL.1-11**). (xem Sơ đồ 1)



Sơ đồ 1. Sơ đồ tổng hợp các dẫn xuất flavone
 i: đun xút benzaldehyde, KOH, methanol, nhiệt phòng
 ii: iod, DMSO, 120 °C.

2.2. Qui trình tổng hợp các dẫn xuất 4-thioflavone

Tổng quát, flavone được phân tán trong toluene, thêm thuốc thử Lawesson's^{10,11} và đun sôi trong 8 giờ, theo dõi phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng, với hệ dung môi tri n khai chloroform-methanol (20:1). Khi phản ứng kết thúc, làm nguội hỗn hợp ở nhiệt phòng, lọc thu tủa và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, với hệ dung môi chloroform-methanol (50:1), thu được các dẫn xuất 4-thioflavone tổng hợp. Qui trình tóm tắt theo Sơ đồ 2.



Sơ đồ 2. Tổng hợp dẫn xuất thioflavone

3.K T QU VÀ BÀN LUẬN

3.1.Kết quả thí nghiệm

Tiến hành theo như mô tả trong phương pháp nghiên cứu, với lượng chất phản ứng khoảng 5 mmol. Hiệu suất phản ứng được tính toán dựa trên sản phẩm kết tinh dễ sấy khô. Các chất thu được cho môi thử duy nhất khi triển khai sắc ký lớp mỏng, dùng dung dịch chấm sắc ký 1% trong methanol, hệ dung môi chloroform-methanol (20:1). Kết quả thí nghiệm và tính chất lý hóa của sản phẩm như sau:

FL.1. Flavone

Bột vô định hình, màu vàng nhạt. Không tan trong nước, tan nhiều trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hiệu suất tinh chế 62%. Điểm chảy 80 °C.

UV (1%, methanol, λ_{\max} nm): 294,5; 250,5; 205,5. IR (KBr, cm^{-1}): 1647; 1604.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 8.22-8.27 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, 1.6 Hz, H5); 7.93-7.95 (dd, 2H, $J = 7.6$ Hz, H2' và H6'); 7.68-7.77 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz, 1.6 Hz, H7); 7.40-7.60 (m, 7H, $J = 8.4$ Hz, 8.8 Hz, 7.8 Hz, 2.6 Hz, 2.4 Hz, H2', H3', H4', H5', H6', H6 và H8), 6.85 (s, 1H, H3).

FL.2. 4'-Chloroflavone

Bột vô định hình, màu vàng nhạt. Không tan trong nước, tan nhiều trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hiệu suất 85%. Điểm chảy 169 °C.

UV (1%, methanol, λ_{\max} nm): 296; 259; 209 IR (KBr, cm^{-1}): 1639; 1606.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 8.22-8.26 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H5); 7.86-7.91 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, H2' và H6'); 7.69-7.77 (t, 1H, $J = 8.6$ Hz, 1.6 Hz, H7); 7.40-7.60 (m, 6H, $J = 8.4$ Hz, 8.8 Hz, 7.8 Hz, 2.6 Hz, 2.4 Hz, H2', H3', H5', H6', H6, H8), 6.81 (s, 1H, H3).

FL.3. 4'-Methylflavone

Bột kết tinh trong suốt. Không tan trong nước, tan nhiều trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hiệu suất 65%. Điểm chảy 101 °C.

UV (1%, methanol, λ_{\max} nm): 303; 252; 206. IR (KBr, cm^{-1}): 1637; 1604.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 8.22-8.26 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 1.6 Hz, H5); 7.82-7.86 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H2' và H6'); 7.66-7.75 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz, 1.4 Hz, 1.8 Hz, H7); 7.56-7.60 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H8); 7.38-7.46 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, 1.2 Hz, H6); 7.32-7.36 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, H3' và H5'); 6.81 (s, 1H, H3); 2.44 (s, 3H, Ar- CH_3).

FL.4. 3',4'-Dichloroflavone

Bột kết tinh trong suốt, màu vàng nhạt. Không tan trong nước, tan nhiều trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hiệu suất 88%. Điểm chảy 184 °C.

UV (1%, methanol, λ_{\max} nm): 296; 260; 209. IR (KBr, cm^{-1}): 1660; 1606, 823.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 8.22-8.26 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, H5); 8.04-8.05 (ds, 1H, $J = 2.0$ Hz, H2'), 7.42-7.78 (m, 6H, $J = 2.2$ Hz, 2.0 Hz, 1.6 Hz, 8.6 Hz, H5', H6', H6, H7, và H8); 6.80 (s, 1H, H3).

FL.5. 4'-Methoxyflavone

Bột kết tinh trong suốt. Không tan trong nước, tan nhiều trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hiệu suất 65%.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 8.22-8.26 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H5); 7.88-7.93 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H2' và H6'); 7.66-7.72 (t, 1H, $J = 8.6$ Hz, 1.8 Hz, H7); 7.55-7.59 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H8); 7.38-7.46 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz, 8.0 Hz, H6); 7.02-7.06 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, H3' và H5'); 6.68 (s, 1H, H3); 3.90 (s, 3H, OCH_3).

FL.6. 3',4',5'-Trimethoxyflavone

B t vô nh hình, vàng nh t. Không tan trong n c, tan nhi u trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hi u su t 63%. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8.22-8.26 (dd, 1H, *J* = 8.0 Hz, 1.2 Hz, H5); 7.68-7.72 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 1.4 Hz, H7); 7.57-7.61 (t, 2H, H6 và H8); 7.44-7.48 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, H7); 7.15 (s, 2H, H2' và H6'); 6.79 (s, 1H, H3); 3.97, 3.94 (s, 9H, 3xOCH₃).

FL.7. 3',4'-Dimethoxyflavone

B t vô nh hình vàng nh t. Không tan trong n c, tan nhi u trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hi u su t 63%.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8.22-8.26 (dd, 1H, *J* = 8.0 Hz, 2.4 Hz, H5); 7.67-7.75 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 7.4 Hz, 1.6 Hz, H7); 7.56-7.62 (m, 2H, H6 và H8); 7.40-7.60 (m, 4H, H2', H5', H6 và H8); 6.98-6.03 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H5'); 6.78 (s, 1H, H3); 4.0, 3.98 (s, 6H, 2xOCH₃).

FL.8. 2',4'-Dimethoxyflavone

B t vô nh hình, tr ng hay vàng nh t. Không tan trong n c, tan nhi u trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hi u su t 73%.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8.21-8.25 (dd, 1H, *J* = 8.2 Hz, 2.4 Hz, H5); 7.90-7.94 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H2'); 7.64-7.70 (t, 1H, H7); 7.50-7.54 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H8); 7.36-7.43 (t, 1H, H6); 7.14 (s, 1H, H5'); 6.62-6.66 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H3'); 6.58 (s, 1H, H3); 3.94, 3.90 (s, 6H, 2xOCH₃).

FL.9. 4'-Methylthioflavone

B t k t tinh tr ng n vàng nh t. Không tan trong n c, tan nhi u trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hi u su t 59%. i m ch y 102 °C.

UV (1%, methanol, λ_{max} nm): 338; 239; 205. IR (KBr, cm⁻¹): 1649; 1593; 771. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8.22-8.26 (dd, 1H, *J* = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1.2 Hz, H5); 7.84-7.88 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H2' và H6'); 7.67-7.76 (dt, 1H, *J* = 8.2 Hz, 7.0 Hz, 2.0 Hz, 1.6 Hz, H7); 7.56-7.60 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H8); 7.39-7.46 (t, 1H, *J* = 8.2 Hz, 8.0 Hz, 1.2 Hz, H6); 7.34-7.38 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H3' và H5'); 6.80 (s, 1H, H3); 2.55 (s, 3H, SCH₃).

FL.10. 4'-Trifluoromethoxyflavone

Tinh th tr ng m n. Không tan trong n c, tan nhi u trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hi u su t 82%. i m ch y 161 °C.

UV (1%, methanol, λ_{max} nm): 292; 252; 208. IR (KBr, cm⁻¹): 1643; 1608; 775. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8.23-8.27 (dd, 1H, *J* = 7.8 Hz, 1.6 Hz, H5); 7.97-8.01 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H2' và H6'); 7.70-7.78 (t, 1H, *J* = 8.6 Hz, 7.0 Hz, 1.8 Hz, 1.8 Hz, H7); 7.56-7.60 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H8); 7.41-7.48 (t, 1H, *J* = 9.2 Hz, 8.0 Hz, 6.8 Hz, H6); 7.37-7.41 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H3' và H5'); 6.82 (s, 1H, H3).

FL.11. 3'-Bromo-4'-methoxyflavone

B t vô nh hình màu tr ng n vàng nh t. Không tan trong n c, tan nhi u trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hi u su t 45%. i m ch y 186 °C.

UV (1%, methanol, λ_{max} nm): 314; 238; 214 nm. IR (KBr, cm⁻¹): 1643; 1595; 814. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8.21-8.26 (dd, 1H, *J* = 7.8 Hz, 2.0 Hz, H5); 8.16-8.17 (ds, 1H, *J* = 2.6 Hz, H2'); 7.83-7.88 (dd, 1H, *J* = 8.6 Hz, 2.2 Hz, H6'); 7.67-7.76 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 8.6 Hz, 1.4 Hz, 1.6 Hz, H7); 7.56-7.60 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H5'); 7.40-7.47 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, 8.0 Hz, 1.2 Hz, H6); 7.01-7.05 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H8); 6.75 (s, 1H, H3); 3.99 (s, 3H, OCH₃).

FL.12. 2',4',7-Trimethoxy-4-thioflavone

B t vô nh hình màu nâu s m. Không tan trong n c, tan ít trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hi u su t 53%.

¹H-NMR (200 Hz, CDCl₃), d 8.53-8.57 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H5); 8.06 (s, 1H, H3'); 7.91-7.95 (d, 1H, H6'); 6.97-7.02 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, H5'), 6.90 (ds, 1 H, J = 2.2 Hz, H8); 6.61-6.66 (dd, 1H, 8.8 Hz, 2.0 Hz, H6); 6.55 (s, 1H, H3); 3.95, 3.94, 3.90 (s, 9H, 3xOCH₃).

FL.13. 3',4'-Dichloro-7-methoxy-4-thioflavone

B t vô nh hình màu nâu ánh xanh. Không tan trong n c, tan ít trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hi u su t 76%.

¹H-NMR (200 Hz, CDCl₃), d 8.50-8.54 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H5); 8.08 (ds, 1H, J= 1.2 Hz, H3'); 7.76-7.80 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H6'); 7.62 (s, 1H, H8), 7.58-7.62 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H 5'); 7.01-7.05 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H6); 6.97 (s, 1H, H3); 3.97 (s, 3H, OCH₃).

FL.14. 4'-Chloro-7-methoxy-4-thioflavone

B t vô nh hình màu nâu ánh xanh. Không tan trong n c, tan ít trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hi u xu t 76%.

¹H-NMR (200 Hz, DMSO-d₆), d 8.51-8.55 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H5); 7.90-7.94 (d, 2H, J = 8.8 Hz, 7.65 (s, 1H, H8); 7.49-7.53 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H3' và H5'); 6.96-7.06 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 2.6 Hz, H6); 3.96 (s, 3H, OCH₃).

FL.15. 4'-Methylthio-4-thioflavone

B t vô nh hình màu nâu ánh xanh. Không tan trong n c, tan ít trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hi u su t 56%.

¹H-NMR (200 Hz, DMSO-d₆), d 8.44-8.48 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H5); 8.14-8.18 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H2' và H6'); 7.88-7.93 (d, 1H, J = 9.6 Hz, H3' và H5'); 7.44-6.63 (m, 4H, H3, H6, H7, H8); 2.59 (s, 3H, SCH₃).

3.2. Bàn luận

Ng ng t 2'-hydroxyacetophenone và các d n ch t benzaldehyde v i xúc tác KOH trong methanol nhi t phòng trong kho ng th i gian thay i t 6 gi n 7 ngày, thu c các d n ch t chalcone. Hi u su t t ng h p khá cao khi s d ng các benzaldehyde có ch a nhóm th halogen. Ph n ng t o chalcone xúc tác b ng ki m cho hi u xu t cao h n và th i gian ph n ng rút ng n h n so v i xúc tác b ng acid. Các d n ch t ch a nhi u nhóm hydroxy t do th ng b oxy hóa trong quá trình ph n ng nên ph i c b o v b ng nhóm methyl (t o methoxy).

Ph n ng oxy hóa óng vòng t o flavone, ti n hành v i xúc tác oxy hóa óng vòng b ng iod trong dimethyl sulfoxide (DMSO) cho s n ph m chính v i hi u su t cao, đ tinh ch . Ng c l i, s d ng xúc tác brome/pyridine trong quá trình oxy hóa óng vòng chalcone ã t o s n ph m ph do ph n ng brom hóa nhân th m c a flavone. M c khác khi oxy hóa óng vòng b ng SeO₂ v a t o kim lo i k t t a m n khó tinh ch , v a t ti n do xúc tác dùng t l cao.

Ph n ng thiol hóa 4-carboxy c a flavone t o thành 4-thioflavone nên nung nh h n h p 2 ch t ph n ng (flavone và thu c th Lawesson's) trong 30 phút tr c khi un h i l u trong toluene cho hi u su t t t h n. Nhóm hydroxy t do đ b oxy hóa nên c n b o v tr c b ng các nhóm đ đ đng hoàn nguyên tr l i nhóm hydroxy t do sau ph n ng, ví d các g c methyl (-CH₃) hay benzyl (-CH₂C₆H₅).

4.K T L U N

Trong nghiên cứu này, chúng tôi áp dụng qui trình tổng hợp n-gi n, phù hợp với qui mô phòng thí nghiệm i u ch hàng loạt các dẫn chất flavone và 4-thioflavone với hiệu suất cao, độ tinh khiết. Tổng cộng thu được 15 dẫn chất trong đó 11 dẫn chất cấu trúc flavone và 4 dẫn chất cấu trúc 4-thioflavone. Các chất tổng hợp được khảo sát mặt sắc ký lý hóa và các phổ IR, NMR proton. Các chất có độ tinh khiết cao (> 97% dựa theo ¹H-NMR) có thể sử dụng khảo sát tác dụng sinh học.

SYNTHESIS OF SOME FLAVONES AND 4-THIOFLAVONES AS POTENT ANTIBACTERIAL AGENTS

Do Tuong Ha⁽¹⁾, Tran Thanh Dao⁽²⁾

(1) Ton Duc Thang University

(2) University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi Minh City

ABSTRACT: A series of flavones and thioflavones were synthesized via the chalcone pathway, in which 2'-hydroxyacetophenone is condensed with benzaldehyde derivatives in the medium of potassium hydroxide – methanol at room temperature. The obtained chalcones were treated by iodine in refluxed dimethyl sulfoxide turning into the corresponding flavones. Reaction of flavones and Lawesson's reagent in boiling toluene gave the 4-thioflavones with high yields from 53-76%. All the synthetic compounds were purified by column chromatography and recorded their UV, IR and ¹H-NMR spectra.

Keywords: synthetic flavone, 4-thioflavone.

TÀI LI U THAM KH O

- [1]. Byoung Kyu Park, Moon Young Heo, Haeil Park and Hyun Pyo Kim, *Inhibition of TPA-induced cyclooxygenase-2 expression and skin inflammation in mice by wogonin, a plant flavone from Scutellaria radix*, European Journal of Pharmacology, Vol. 425, Issue 2, 10 (August 2001), P. 153-157.
- [2]. Tran Thanh Dao, Yeon Sook Chi, Huyn Pyo Kim, Sanghee Kim, and Haeil Park. *Synthesis and PGE2 inhibitory Activity of 5,7-Dihydroxyflavones and their O-methylated flavone analogs*. Arch Pharm Res, Vol. 26, No. 5, 345-350 (2003).
- [3]. Tran Thanh Dao, Jeong Won Oh, Yeon Sook Chi, Hyun Pyo Kim, Kwan- Seog Sin, and Haeil Park. *Synthesis and PGE2 Inhibitory Activity of Vinylated and Allylated Chrysin Analogues*. Arch Pharm Res, Vol. 26, No. 8, 581-584 (2003).
- [4]. L. E. Alcaraz; S. E. Blanco; O.N. Puig; F. Tomas; F. H. Ferretti, *Antibacterial activity of Flavoneoids against meticillin- resistant Staphylococcus aureus strains*, J. theor. Biol, 205,231-240, (2000).
- [5]. Beth E. Domaracki, Ann M. Evans, and Richar A. Venezia, *Vancomycin and Oxacillin Synergy for Meticillin Resistant Staphylococci*, Antimicrobial, Agents and Chemotherapy, 1394-1396, (2000).

- [6]. Higuchi et al, *Use of flavone derivatives for induction of β -lactam- sensitivity of MRSA*, US Patent No 6,294,526 B1, (2001).
- [7]. Efsan Ullah Mudhal, Muhammad Ayaz, Zakir Hussain, Aurangzeb Hasan; *Synthesis and antibacterial activity of substituted flavone, 4-thioflavone and 4-iminoflavone*; *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14, 4704-4711, (2006)
- [8]. Fieser and M. Fieser, *Advanced Organic Chemistry*, p 467 New York, (1961).
- [9]. Doshi A G, Soni P A and Ghiya B J, *Indian J. Chem.* 258, 759, (1986).
- [10]. Martin Jesberger, Thomas P. Davis, *Leonie Barner Applications of Lawesson's Reagent in Organic and Organometallic Syntheses*, *Synthesis* (2003): 1929-1958, (2003).
- [11]. Cava, M. P.; Levinson, M. I., *Thionation reactions of Lawesson's reagents*, *Tetrahedron* 41 (22): 5061 – 5087, (1985).