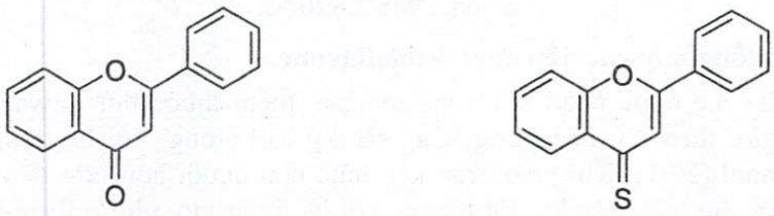
# TỔNG HỢP MỘT SỐ DẪN CHẤT FLAVONE VÀ 4-THIOFLAVONE CÓ TIỀM NĂNG KHÁNG KHUẨN

**Đỗ Tường Hạ[(1)], Trần Thành Đạo[(2)]**
(1) Trường Đại học Bán Công Tôn Đức Thắng
(2) Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
*(Bài nhận ngày 03 tháng 07 năm 2008, hoàn chỉnh sửa chữa ngày 25 tháng 08 năm 2008)*

***TÓM TẮT:*** *Một số dẫn chất có cấu trúc flavone và 4-thioflavone (4-thiocarbonylflavone) được tổng hợp qua dẫn chất trung gian chalcone. Trong qui trình tổng hợp này, 2'-hydroxyacetophenone được ngưng tụ với benzaldehyde thế trong môi trường KOH-methanol, ở nhiệt độ phòng, tạo thành dẫn chất chalcone tương ứng. Chalcone được đóng vòng khi đun hồi lưu trong dung môi dimethyl sulfoxide có mặt chất xúc tác oxy hóa iod thu được dẫn chất flavone. Phản ứng giữa flavone với thuốc thử Lawesson's trong toluene đun sôi tạo thành 4-thioflavone với hiệu suất từ 53-76%. Các chất tổng hợp được tinh khiết hóa bằng sắc ký cột, đo phổ IR, UV và $^1$H-NMR.*

## 1. MỞ ĐẦU

Flavone là một nhóm hợp chất chủ yếu của flavonoid, đã được chứng minh có nhiều tác dụng dược lý quan trọng như kháng ung thư, chống oxy hóa, bảo vệ chức năng gan, kháng viêm[1,2,3],... Từ những năm 1990, nhiều nghiên cứu về tác dụng kháng khuẩn và tác dụng tăng độ nhạy cảm kháng sinh beta-lactam trên tụ cầu kháng methicillin của nhóm này đã được công bố[4,5,6]. Nhằm mục đích tạo thư viện mẫu các dẫn chất flavone và 4-thioflavone (Hình 1) dùng cho các thử nghiệm sinh học, đặc biệt tác dụng kháng khuẩn và hiệp đồng kháng khuẩn, nhiều nhóm hợp chất flavone với vòng A không thế, hoặc thế một/hai/ba nhóm oxygen đã được tổng hợp[7].



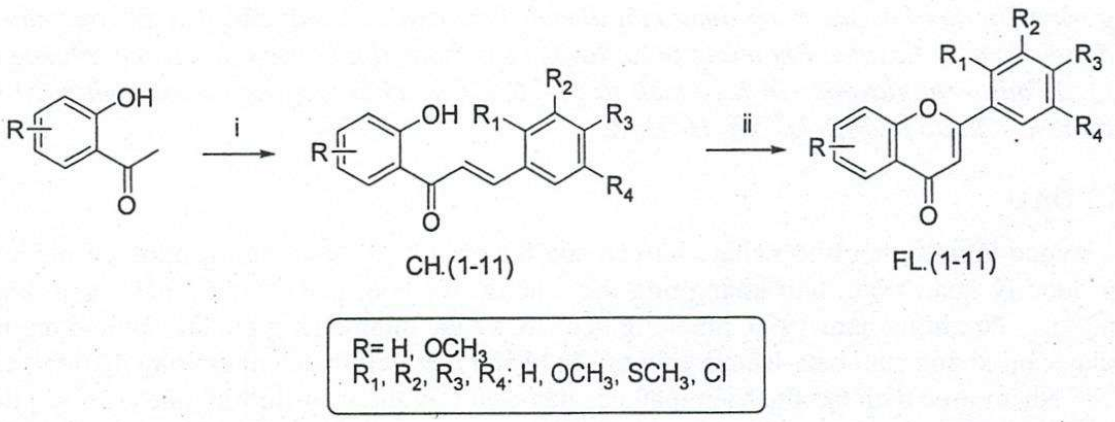

**Hình 1.** Cấu trúc của flavone v à 4-thioflavone

## 2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Hóa chất dùng trong tổng hợp được mua từ các nhà cung cấp hóa chất (Sigma, Fisher), sử dụng trực tiếp không tinh chế lại. Phổ $^1$H-NMR được ghi trên máy Varian Gemini 2000 instrument (200 MHz) spectrometer. Độ chuyển dịch hóa học trên phổ $^1$H-NMR được biểu diễn theo giá trị phần triệu (ppm) theo chiều giảm dần so sánh với tetramethylsilane. Sự phân tích các đỉnh được viết tắt bằng các ký hiệu m (đa đỉnh), s (đỉnh đơn), bs (đỉnh đơn rộng), d (đỉnh đôi), bd (đỉnh đôi rộng), t (đỉnh ba) và dd (cặp đôi đỉnh đôi). Sắc ký lớp mỏng phân tích (TLC) được tiến hành với bản mỏng nhôm tráng silica gel 60F254 mua từ Merck. Sắc ký tinh chế thực hiện bằng sắc ký cột nhanh, dùng Kieselgel 60 (230~400 mesh, Merck). Điểm chảy được đo bằng máy Galenkampt với nhiệt kế không hiệu chỉnh.

### 2.1.Qui trình tổng hợp các dẫn chất flavone

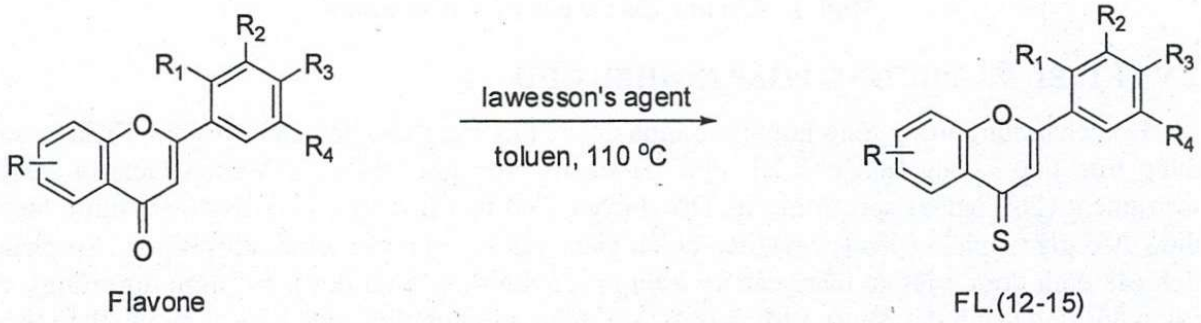
Dẫn chất flavone được tổng hợp theo sơ đồ 1 thông qua dẫn chất trung gian chalcone[8], mô tả tổng quát như sau: 2'-hydroxyacetophenone phản ứng với một dẫn chất benzaldehyde trong môi trường methanol, xúc tác bằng kali hydroxyd, ở nhiệt độ phòng, thời gian phản ứng từ 12 giờ đến 48 giờ theo dõi bằng 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% đến pH acid nhẹ, lọc thu kết tủa, tinh chế trong methanol thu được các dẫn chất chalcone tương ứng **CH(1-11)**. Kế tiếp, chalcone được xử lý với chất oxy hóa iod trong dimethyl sulfoxide[9] ở nhiệt độ 120 °C, trong thời gian 12 giờ, khi phản ứng kết thúc, làm nguội dung dịch phản ứng đến nhiệt độ phòng, thêm từ từ dung dịch natri thiosulfat bão hòa đến khi không còn màu iod thừa. Thêm nước để kết tủa hoàn toàn, lọc thu tủa và kết tinh lại trong hỗn hợp dung môi dichlormethane-methanol thu được các dẫn chất flavone tương ứng (**FL.1-11**). (xem Sơ đồ 1)




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

### 2.2.Qui trình tổng hợp các dẫn chất 4-thioflavone

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




**Sơ đồ 2**. Tổng hợp dẫn chất thioflavone

## 3.KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

### 3.1.Kết quả tổng hợp

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 đã sấy khô. Các chất thu được cho một vết 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 tổng hợp và tính chất lý hóa của sản phẩm như sau:

**FL.1.** Flavone

Bột vô định hình, trắng đến vàng nhạt. Không tan trong nước, tan nhiều trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hiệu suất tổng hợp 62 %. Điểm chảy 80 °C.

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

$^1$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, vàng nhạt. Không tan trong nước, tan nhiều trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hiệu suất 85%. Điểm chảy 169 °C.

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

$^1$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 trắng. Không tan trong nước, tan nhiều trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hiệu suất 65%. Điểm chảy 101 °C.

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

$^1$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 trắng, đến vàng nhạt. Không tan trong nước, tan nhiều trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hiệu suất 88%. Điểm chảy 184 °C.

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

$^1$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 trắng. Không tan trong nước, tan nhiều trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hiệu suất 65%.

$^1$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

Bột vô định hình, vàng nhạt. Không tan trong nước, tan nhiều trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hiệu suất 63%. $^1$H- NMR (200 MHz, $CDCl_3$) : 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, 3x$OCH_3$).

**FL.7.** 3',4'-Dimethoxyflavone

Bột vô định hình vàng nhạt. Không tan trong nước, tan nhiều trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hiệu suất 63%.

$^1$H- NMR (200 MHz, $CDCl_3$) : 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, 2x$OCH_3$).

**FL.8.** 2',4'-Dimethoxyflavone

Bột vô định hình, trắng hay vàng nhạt. Không tan trong nước, tan nhiều trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hiệu suất 73%.

$^1$H- NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 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, 2x$OCH_3$).

**FL.9.** 4'-Methylthioflavone

Bột kết tinh trắng đến vàng nhạt. Không tan trong nước, tan nhiều trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hiệu suất 59%. Điểm chảy 102 °C.

UV (1%, methanol, $\lambda_{max}$ nm): 338; 239; 205. IR (KBr, cm $^{-1}$): 1649; 1593; 771. $^1$H- NMR (200 MHz, $CDCl_3$) : 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, $SCH_3$).

**FL.10.** 4'-Trifluoromethoxyflavone

Tinh thể trắng mịn. Không tan trong nước, tan nhiều trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hiệu suất 82%. Điểm chảy 161 °C.

UV (1%, methanol, $\lambda_{max}$ nm): 292; 252; 208. IR (KBr, cm $^{-1}$): 1643; 1608; 775. $^1$H- NMR (200 MHz, $CDCl_3$) : 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

Bột vô định hình màu trắng đến vàng nhạt. Không tan trong nước, tan nhiều trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hiệu suất 45%. Điểm chảy 186 °C.

UV (1%, methanol, $\lambda_{max}$ nm): 314; 238; 214 nm. IR (KBr, cm $^{-1}$): 1643; 1595; 814. $^1$H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 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, $OCH_3$).

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

Bột vô định hình màu nâu sậm. Không tan trong nước, tan ít trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hiệu suất 53%.

$^1$H-NMR (200 Hz, $CDCl_3$), 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, 3x$OCH_3$).

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

Bột vô định hình màu nâu ánh xanh. Không tan trong nước, tan ít trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hiệu suất 76%.

$^1$H-NMR (200 Hz, $CDCl_3$), 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, $OCH_3$).

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

Bột vô định hình màu nâu ánh xanh. Không tan trong nước, tan ít trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hiệu xuất 76%.

$^1$H-NMR (200 Hz, DMSO-$d_6$), 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, $OCH_3$).

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

Bột vô định hình màu nâu ánh xanh. Không tan trong nước, tan ít trong chloroform, methanol, acetone, dichloromethane. Hiệu suất 56%.

$^1$H-NMR (200 Hz, DMSO-$d_6$), 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, $SCH_3$).

### 3.2.Bàn luận

Ngưng tụ 2'-hydroxyacetophenone và các dẫn chất benzaldehyde với xúc tác KOH trong methanol ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian thay đổi từ 6 giờ đến 7 ngày, thu được các dẫn chất chalcone. Hiệu suất tổng hợp khá cao khi sử dụng các benzaldehyde có chứa nhóm thế halogen. Phản ứng tạo chalcone xúc tác bằng kiềm cho hiệu xuất cao hơn và thời gian phản ứng rút ngắn hơn so với xúc tác bằng acid. Các dẫn chất chứa nhiều nhóm hydroxy tự do thường bị oxy hóa trong quá trình phản ứng nên phải được bảo vệ bằng nhóm methyl (tạo methoxy).

Phản ứng oxy hóa đóng vòng tạo flavone, tiến hành với xúc tác oxy hóa đóng vòng bằng iod trong dimethyl sulfoxide (DMSO) cho sản phẩm chính với hiệu suất cao, dễ tinh chế. Ngược lại, sử dụng xúc tác brome/pyridine trong quá trình oxy hóa đóng vòng chalcone đã tạo sản phẩm phụ do phản ứng brom hóa nhân thơm của flavone. Mặc khác khi oxy hóa đóng vòng bằng $SeO_2$ vừa tạo kim loại kết tủa mịn khó tinh chế, vừa đắt tiền do xúc tác dùng tỉ lệ cao.

Phản ứng thiol hóa 4-carboxy của flavone tạo thành 4-thioflavone nên nung nhẹ hỗn hợp 2 chất phản ứng (flavone và thuốc thử Lawesson's) trong 30 phút trước khi đun hồi lưu trong toluene cho hiệu suất tốt hơn. Nhóm hydroxy tự do dễ bị oxy hóa nên cần bảo vệ trước bằng các nhóm dễ dàng hoàn nguyên trở lại nhóm hydroxy tự do sau phản ứng, ví dụ các gốc methyl (-$CH_3$) hay benzyl (-$CH_2C_6H_5$).

## 4.KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi áp dụng qui trình tổng hợp đơn giản, phù hợp với qui mô phòng thí nghiệm để điều chế hàng loạt các dẫn chất flavone và 4-thioflavone với hiệu suất cao, dễ tinh chế. Tổng cộng thu được 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 một số đặc điểm lý hóa và các phổ IR, NMR proton. Các chất có độ tinh khiết cao (> 97% dựa theo $^1$H-NMR) có thể sử dụng để khảo sát tác động 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 $^1$H-NMR spectra.*

***Keywords****: synthetic flavone, 4-thioflavone.*

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

[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 flavonee 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-Dihydroxyflavonees and their O-methylated flavonee 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 flavonee derivatives for induction of β-lactam- sensitivity of MRSA*, US Patent No 6,294,526 B1, (2001).

[7]. Efsan Ullah Mudhal, Muhammad Ayaz, ZakirHussain, 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).