การสังเคราะห์อนุพันธ์ของโครโมน-3-คาร์บอกซิลิกแอซิด; 6-คลอโรโครโมน-3-คาร์บอกซิลิกแอซิด และ 7-คลอโร-6-ฟลูโอโร-โครโมน-3-คาร์บอกซิลิกแอซิด

นาย วิภูสิต ลิ่มวงศ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชเคมี
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2536

ISBN 974-583-264-2

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

019498 1173855799

SYNTHESIS OF CHROMONE-3-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES; 6-CHLOROCHROMONE-3-CARBOXYLIC ACID AND 7-CHLORO-6-FLUOROCHROMONE-3-CARBOXYLIC ACID

Mr. Wiphoosit Limwong

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy
Department of Pharmaceutical Chemistry
Graduate School
Chulalongkorn University
1993

ISBN 974-583-264-2

Thesis Title Synthesis of Chromone-3-carboxylic Acid Derivatives; 6-Chlorochromone-3-carboxylic Acid and 7-Chloro-6-fluorochromone-3-carboxylic Acid

By Mr. Wiphoosit Limwong

Department Pharmaceutical Chemistry

Thesis Advisor Associate Professor Boonardt Saisorn

Thesis Co-Advisor Assistant Professor Chamnan Patarapanich, Ph.D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Master's Degree

.....Dean of Graduate School

(Professor Thavorn Vajrabhaya, Ph.D.)

Thesis Committee :

.....Chairman

(Assoc.Prof. Suttatip Chantaraskul, M.Sc. in Pharm.)

.....Thesis Advisor

(Assoc.Prof. Boonardt Saisorn, M. Sc. in Pharm.)

.....Thesis Co-Advisor

(Assis. Prof. Chamnan Patarapanich, Ph.D.)

.....Member

(Assis. Prof. Pintip Pongpech, Ph.D)

.....Member

(Instructor Khanit Suwanborirux, Ph.D.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

วิภูสิต ลิ่มวงศ์ : การสังเคราะห์อนุพันธ์ของโครโมน-3-คาร์บอกซิลิก แอซิด; 6-คลอโรโครโมน-3-คาร์บอกซิลิก แอซิด และ 7-คลอโร-6-ฟลูโอโรโครโมน-3-คาร์บอกซิลิก แอซิด (SYNTHESIS OF CHROMONE-3-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES; 6-CHLORO-CHROMONE-3-CARBOXYLIC ACID AND 7-CHLORO-6-FLUOROCHROMONE-3-CARBOXYLIC ACID) อาจารย์ที่ปรึกษา : รศ. บุญอรรถ สายศร อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม : ผศ.ดร. ชำนาญ ภัตรพานิช, 111 หน้า ISBN 974-583-264-2

เนื่องจากการแทนที่ไนโตรเจนตำแหน่งที่ 1 ของยากลุ่มควิโนโลน มีความสำคัญในการออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย เมื่อไม่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งดังกล่าวทำให้ควิโนโลนไม่มีฤทธิ์ ดังนั้นจึงใช้หลักการไบโอไอโซสเตียเพื่อเลือกหมู่ของสารมาแทนที่ไนโตรเจนอะตอม ทำให้ได้ออกแบบและสังเคราะห์อนุพันธ์ของโครโมน-3-คาร์บอกซิลิก แอซิด ซึ่งคาดว่าจะมีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย อนุพันธ์ของโครโมน-3-คาร์บอกซิลิก แอซิดสามารถสังเคราะห์โดยผ่าน 6 ขั้นตอน คือ 1) สังเคราะห์ฟีนิลอะซีเตท จากปฏิกิริยาระหว่างอนุพันธ์ของฟีนอล กับ อะซีติกแอนไฮไดรด์ ในสภาวะที่เป็นด่าง 2) อนุพันธ์ของ 2-ไฮดรอกซีอะซีโตฟีโนน ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง สารมัธยันตร์ฟีนิลอะซีเตท กับ อลูมิเนียมคลอไรด์ โดยใช้ความร้อน 3) อนุพันธ์ของโครโมน-3-คาร์บอกอัลดีไฮด์ ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง อนุพันธ์ของ 2-ไฮดรอกซีอะซีโตฟีโนน กับ ฟอสฟอรัสออกซีคลอไรด์ และ ไดเมทิลฟอมาไมด์ 4) อนุพันธ์ของโครโมน-3-คาร์โบอัลดอกซีม ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง อนุพันธ์ของโครโมน-3-คาร์บอกอัลดีไฮด์ กับ ไฮดรอกซิลามีน ไฮโดรคลอไรด์ 5) อนุพันธ์ของโครโมน-3-คาร์โบไนไตรล์ ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง อนุพันธ์ของโครโมน-3-คาร์โบอัลดอกซีม กับ อะซีติกแอนไฮไดรด์ โดยใช้ความร้อน 6) อนุพันธ์ของโครโมน-3-คาร์บอกซิลิก แอซิด ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง อนุพันธ์ของโครโมน-3-คาร์โบไนไตรล์ กับ 55% ซัลฟูริก แอซิด โดยใช้ความร้อน การทดสอบฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียพบว่า 6-คลอโรโครโมน-3-คาร์บอกซิลิก แอซิด มีฤทธิ์ต้านเชื้อ S. aureus และ 7-คลอโร-6-ฟลูโอโรโครโมน-3-คาร์บอกซิลิก แอซิด มีฤทธิ์ต้านเชื้อ E. coli

ภาควิชา เภสัชเคมี ลายมือชื่อนิสิต วิภูสิต ลิ่มวงศ์

สาขาวิชา เภสัชเคมี ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

ปีการศึกษา 2536 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

C375303 : MAJOR PHARMACEUTICAL CHEMISTRY
KEY WORD: 6-CHLOROCHROMONE-3-CARBOXYLIC ACID / 7-CHLORO-6-FLUOROCHROMONE-3-CARBOXYLIC ACID

WIPHOOSIT LIMWONG : SYNTHESIS OF CHROMONE-3-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES; 6-CHLOROCHROMONE-3-CARBOXYLIC ACID AND 7-CHLORO-6-FLUOROCHROMONE-3-CARBOXYLIC ACID. THESIS ADVISOR : ASSOC.PROF. BOONARDT SAISORN, M.Sc. IN PHARM. THESIS CO-ADVISOR : ASSIS.PROF. CHAMNAN PATARAPANICH, Ph.D. 111 pp. ISBN 974-583-264-2

The N-1 substitution of the quinolones has been proposed to be one of the structural requirements for antibacterial activity. This research is to study the bioisosterism of quinolone compounds with N-1 position modification because the N-1 unsubstituted analogs were known to lose activity. The bioisosterism of quinolones, chromone-3-carboxylic acid derivatives were designed and synthesized as potential antibacterial agents. Chromone-3-carboxylic acid derivatives have been prepared via 6 steps : 1) Phenyl acetate intermediates were obtained by the reaction of phenol derivatives with acetic anhydride in alkali condition. 2) 2-Hydroxyacetophenone derivatives were achieved by heating phenyl acetate derivatives with aluminium chloride. 3) Chromone-3-carboxaldehyde derivatives were obtained by the reaction of 2-hydroxyacetophenone derivatives with phosphorous oxychloride and dimethylformamide. 4) Chromone-3-carboaldoxime derivatives were obtained by the reaction of chromone-3-carboxaldehyde derivatives with hydroxylamine hydrochloride. 5) Chromone-3-carboaldoxime derivatives were dehydrated with acetic anhydride to afford chromone-3-carbonitrile derivatives. 6) Chromone-3-carboxylic acid derivatives were accomplished by heating chromone-3-carbonitrile derivatives with 55% sulfuric acid. 6-Chlorochromone-3-carboxylic acid found to be active against S. aureus while 7-chloro-6-fluorochromone-3-carboxylic acid was active against E. coli .

ภาควิชา เภสัชเคมี ลายมือชื่อนิสิต วิฑูรย์ ลิ่มวงศ์

สาขาวิชา เภสัชเคมี ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

ปีการศึกษา 2536 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

Acknowledgements

I wish to express my deepest sincere gratitude and appreciation to my advisor, Associate Professor Boonardt Saisorn, for his guidance, assistance, kindness and encouragement during the entire course of this study.

I am heartly grateful to my co-advisor, Assistant Professor Dr. Chamnan Patarapanich, for his kind advise, guidance and encouragement towards the successfulness of this study.

Appreciation is extended to Associate Professor Suttatip Chantaraskul, head of Pharmaceutical Chemistry Department for her valuable advise, kindness and providing of facilities.

I wish to express my appreciation to Assistant Professor Dr.Pintip Pongpech, Department of Microbiology for all her advise, guidance and helpful assistance on the microbial test.

I am grateful to thank Associate Professor Dr. Opa Vajragupta for her supply of Phosphorous oxychloride.

CONTENTS

PAGE

THAI ABSTRACT..... IV

ENGLISH ABSTRACT..... V

ACKNOWLEDGEMENTS..... VI

LIST OF TABLES..... VIII

LIST OF FIGURES..... IX

LIST OF SCHEMES..... XIII

CHAPTER

I INTRODUCTION..... 1

- Mechanism of action..... 3
- Antibacterial activity..... 4
- Structure-Activity Relationship of the Quinolones..... 5

II HISTORY OF CHROMONES..... 14

- General method for the preparation of chromone moiety..... 16

III EXPERIMENTS..... 24

- 4-chlorophenol..... 25
- 4-chlorophenyl acetate..... 26
- 5-chloro-2-hydroxyacetophenone..... 27
- 6-chlorochromone-3-carboxaldehyde.. 28
- 6-chlorochromone-3-carboaldoxime... 29
- 6-chlorochromone-3-carbonitrile.... 30

PAGE

- 6-chlorochromone-3-carboxylic acid..... 30
- 3-chloro-4-fluorophenyl acetate..... 31
- 4-chloro-5-fluoro-2-hydroxy-acetophenone..... 32
- 7-chloro-6-fluorochromone-3-carboxaldehyde..... 32
- 7-chloro-6-fluorochromone-3-carboaldoxime..... 33
- 7-chloro-6-fluorochromone-3-carbonitrile..... 34
- 7-chloro-6-fluorochromone-3-carboxylic acid..... 35
- Screening for antibacterial activity of chromone-3-carboxylic acid derivatives..... 36

IV RESULTS AND DISSCUSSIONS..... 40

- 4-chlorophenol..... 40
- 4-chlorophenyl acetate..... 43
- 5-chloro-2-hydroxyacetophenone..... 44
- 6-chlorochromone-3-carboxaldehyde.. 48
- 6-chlorochromone-3-carboaldoxime... 50
- 6-chlorochromone-3-carbonitrile.... 52
- 6-chlorochromone-3-carboxylic acid..... 54
- 3-chloro-4-fluorophenyl acetate.... 57

PAGE

- 4-chloro-5-fluoro-2-hydroxy-acetophenone..... 58
- 7-chloro-6-fluorochromone-3-carboxaldehyde..... 62
- 7-chloro-6-fluorochromone-3-carboaldoxime..... 64
- 7-chloro-6-fluorochromone-3-carbonitrile..... 65
- 7-chloro-6-fluorochromone-3-carboxylic acid..... 67

V CONCLUSION..... 71

REFERENCES..... 73

APPENDICES..... 79

VITA..... 111

Sincere gratitude to the staff of the Department of Pharmaceutical chemistry for their cooperation, helpful assistance on the experiments and for general assistance.

A special appreciation is given to Miss Vasinee Munjitjuntra for her kindness, willpower and cheerfulness during my graduate study.

Recorded my sincere thanks to my friends of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Department of Pharmaceutical Manufacturing for their friendship, understanding and encouragement.

Finally, I am deeply indebted to my parents for their love, inspiration and cheerfulness throughout my graduate study.

LIST OF TABLES

TABLES		PAGE
1	Results of the antibacterial activity of the two compounds.....	70
2	Physicochemical properties of Chromone-3-carboxylic acid derivatives.....	79
3	Spectroscopic properties of 6-Chloro-chromone-3-carboxylic acid.....	80
4	Spectroscopic properties of 7-Chloro-6-fluorochromone-3-carboxylic acid.....	81

LIST OF FIGURES

FIGURES		PAGE
1	Structure of quinolone and chromone nucleus.	10
2	Structure of ethylchromone-3-carboxylate...	11
3	Structure of chromone-3-carboxylic Acid derivatives.....	12
4	The mechanism of the Baker-Venkataraman Rearrangement.....	18
5	The method for preparing 2-unsubstituted chromone derivatives.....	20
6	The method for preparing 3-acetylchromone derivatives.....	21
7	The mechanism of Kostanecki-Robinson Reaction	22
8	The method for preparing 2-unsubstituted-3-acetylchromone derivatives.....	23
9	The IR spectrum of 4-chlorophenol.....	82
10	The ^{1}H-NMR spectrum of 4-chlorophenol in $CDCl_3$.....	83
11	The IR spectrum of 4-chlorophenyl acetate.....	84

FIGURES PAGE

12 The ^{1}H-NMR spectrum of 4-chlorophenyl acetate in $CDCl_3$..... 85

13 The IR spectrum of 5-chloro-2-hydroxy acetophenone..... 86

14 The ^{1}H-NMR spectrum of 5-chloro-2-hydroxyacetophenone in $CDCl_3$..... 87

15 The IR spectrum of 6-chlorochromone-3-carboxaldehyde..... 88

16 The ^{1}H-NMR spectrum of 6-chlorochromone-3-carboxaldehyde in $CDCl_3$..... 89

17 The IR spectrum of 6-chlorochromone-3-carboaldoxime 90

18 The ^{1}H-NMR spectrum of 6-chlorochromone-3-carboaldoxime in acetone-d_6..... 91

19 The IR spectrum of 6-chlorochromone-3-carbonitrile..... 93

20 The ^{1}H-NMR spectrum of 6-chlorochromone-3-carbonitrile in DMSO-d_6..... 94

21 The IR spectrum of 6-chlorochromone-3-carboxylic acid..... 95

FIGURES PAGE

22 The ^{1}H-NMR spectrum of 6-chlorochromone-3-carboxylic acid in $CDCl_3$..... 96

23 The mass spectrum of 6-chlorochromone-3-carboxylic acid..... 97

24 The IR spectrum of 3-chloro-4-fluorophenyl acetate..... 98

25 The ^{1}H-NMR spcetrum of 3-chloro-4-fluorophenyl acetate in $CDCl_3$..... 99

26 The IR spectrum of 4-chloro-5-fluoro-2-hydroxyacetophenone..... 100

27 The ^{1}H-NMR spectrum of 4-chloro-5-fluoro-2-hydroxyacetophenone in $CDCl_3$..... 101

28 The IR spectrum of 7-chloro-6-fluoro chromone-3-carboxaldehyde..... 102

29 The ^{1}H-NMR spectrum of 7-chloro-7-fluoro chromone-3-carboxaldehyde in $CDCl_3$..... 103

30 The IR spectrum of 7-chloro-6-fluoro-chromone-3-carboaldoxime..... 104

31 The ^{1}H-NMR spectrum of 7-chloro-6-fluoro chromone-3-carboaldoxime in DMSO-d_6..... 105

FIGURES PAGE

32 The IR spectrum of 7-chloro-6-fluoro chromone-3-carbonitrile..... 106

33 The ^{1}H-NMR spectrum of 7-chloro-6-fluoro chromone-3-carbonitrile in DMSO-d_6..... 107

34 The IR spectrum of 7-chloro-6-fluoro-chromone-3-carboxylic acid..... 108

35 The ^{1}H-NMR spectrum of 7-chloro-6-fluoro chromone-3-carboxylic acid in $CDCl_3$..... 109

36 The mass spectrum of 7-chloro-6-fluoro-chromone-3-carboxylic acid..... 110

LIST OF SCHEMES

SCHEMES		PAGE
I	Synthesis of Chromone-3-carboxylic acid derivatives.....	13
II	Fragmentation pattern in ei mass spectrum of 6-Chlorochromone-3-carboxylic acid....	56
III	Fragmentation pattern in ei mass spectrum of 7-Chloro-6-fluorochromone-3-carboxylic acid.....	69