

一锅法合成黄酮醇的工艺优化

延永¹, 张亦琳^{1*}, 吴永玲¹, 俞航², 王学军¹

(1. 商洛学院 生物医药与食品工程学院, 陕西 商洛 726000; 2. 商洛学院 健康管理学院, 陕西 商洛 726000)

摘要: 对查尔酮氧化关环反应 (AFO 反应) 进行一锅法工艺优化。以 2'-羟基苯乙酮和相应苯甲醛 (苯甲醛、对甲基苯甲醛、对甲氧基苯甲醛和对二甲氨基苯甲醛) 为原料, 先通过单因素实验对反应物物质的量比、碱、反应溶剂、反应时间、反应温度进行优化, 筛选出对反应影响较大的因素和水平, 再通过响应面设计建立数学模型, 得到一锅法合成黄酮醇的最优工艺条件, 即相应苯甲醛 1.0 mmol、2'-羟基苯乙酮 1.2 mmol、NaOH 10.3 mmol, 无水乙醇为溶剂 (10.2 mL), 80 °C 回流 3 h, 冷却后, 加入 8 mL H₂O₂ (质量分数 35%)、8 mL H₂O, 25 °C 下继续反应 3 h。经验证实验, 该一锅法黄酮醇合成工艺产率达 85% 以上。

关键词: AFO 反应; 一锅法; 黄酮醇; 工艺优化; 响应面设计; 精细化工中间体

中图分类号: TQ463; TQ223 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2022) 03-0627-06

Optimization the one pot reaction for synthesis of flavonols

YAN Yong¹, ZHANG Yilin^{1*}, WU Yongling¹, YUN Hang², WANG Xuejun¹

(1. School of Biomedicine and Food Engineering, Shangluo University, Shangluo 726000, Shaanxi, China; 2. School of Health Management, Shangluo University, Shangluo 726000, Shaanxi, China)

Abstract: One-pot method was used to optimize the Algar-Flynn-Oyamada (AFO) reaction. The molar ratio of reactants, alkali, reaction solvent, reaction time and reaction temperature were optimized through single factor design using 2'-hydroxyacetophenone and the corresponding benzaldehyde (benzaldehyde, *p*-methylbenzaldehyde, *p*-anisaldehyde and 4-dimethylaminobenzaldehyde) as raw materials. The factors and levels affecting the reaction greatly were screened out. Then, a mathematical model was established through response surface design to predict the optimal process of one-pot synthesis of flavonols. The optimal reaction conditions were as follows: corresponding benzaldehyde (1.0 mmol), 2'-hydroxyacetophenone (1.2 mmol), NaOH (10.3 mmol), ethanol absolute (10.2 mL) as solvent, refluxing at 80 °C for 3 h, after cooling, adding H₂O₂ (8 mL, mass fraction 35%) and H₂O (8 mL), keeping at 25 °C for 3 h. The yield of flavonols by one-pot approach were all over 85%.

Key words: AFO reaction; one-pot method; flavonols; process optimization; response surface design; fine chemical intermediates

黄酮醇是苯并 γ -吡喃酮环的 3 位被羟基取代的化合物, 广泛存在于高等植物及蕨类植物中, 对促进植物生长、发育、繁殖具有重要作用, 是药用植物具有特殊功效的主要原因之一。研究表明, 植物中获取的黄酮醇类化合物能够清除机体自由基, 具有解毒抗炎、调节代谢、提高免疫力的功效, 对人

类的许多疾病具有治疗作用^[1-5], 被广泛应用于营养保健食品、医疗卫生和功能化妆品领域。黄酮醇类化合物还是优质的荧光传感器母核^[6]。由于苯并 γ -吡喃酮环双键和单键交替的分子结构产生共轭效应, 形成的刚性平面具有优秀的荧光性能, 尤其是 3 位羟基的存在, 使得该化合物容易发生互变异构, 与

收稿日期: 2021-10-06; 定用日期: 2021-12-23; DOI: 10.13550/j.jxhg.20211088

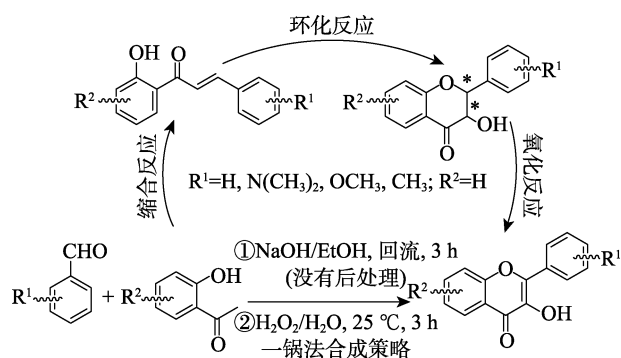
基金项目: 国家自然科学基金 (22173056); 陕西省教育厅专项科研项目 (21JK0612); 商洛学院基础研究项目 (19SKY007)

作者简介: 延永 (1988—), 男, 硕士, 讲师, E-mail: yananan@yeah.net。联系人: 张亦琳 (1988—), 女, 博士, 副教授, E-mail: yilin_190@126.com。

其他荧光团相比具有多功能、多参数、高性能等优点。目前,黄酮醇主要获取途径是从植物中提取,主要提取方法有溶剂回流法、微波法、酶解法、超临界流体萃取法、双水相萃取分离法、超声波提取法等^[7]。由于自然界中黄酮醇类化合物种类繁多、结构复杂,且大多数是以类似物共存,给黄酮醇类化合物的分离纯化造成很大困难^[8-9]。受此影响,现有对黄酮醇类化合物的物理、化学、生物等方面的性能测试主要是针对所提取的总黄酮进行的,极大地阻碍了黄酮醇的药理研究进程。

化学合成是大量获取结构确定(单一)黄酮醇的有效方法。目前,公开报道的黄酮醇的合成方法有奥维尔斯合成法^[10]、贝克-文卡拉曼合成法^[11]、黄酮过氧丙酮氧化法^[12]和查尔酮氧化关环(AFO)反应^[13],均存在步骤多、产率低、底物适应性有限等问题。因此,开发反应步骤短、后处理简便、绿色环保的黄酮醇合成工艺成为化学家亟需解决的难题。AFO反应因其具有原料廉价易得、所用试剂均为常规试剂、反应条件相对温和的优势,逐步成为合成黄酮醇的热门方法。通过分析AFO反应条件,发现3步反应中存在显著共性,具备进一步整合的可能。一是各步反应中均有碱的存在,如汪秋安等^[14]利用AFO反应合成3-羟基黄酮醇化合物,在反应过程中,缩合反应选择的碱为氢氧化钾,环化反应采用醋酸钠作碱,氧化反应采用氢氧化钠作碱;二是反应的环氧化脱氢阶段均需要加入氧化剂,且氧化剂的选择也具有多样性,常用氧化剂有 H_2O_2 ^[15]、 I_2 ^[16]、 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ^[17];三是反应溶剂以质子性溶剂为主。如果将AFO反应整合成一锅法反应,将为获取结构单一、纯净的黄酮醇类化合物提供有效、稳定、适用的方法,具有重要的理论和现实意义。

本研究对黄酮醇的AFO反应进行优化,通过单因素实验筛选出对反应影响较大的因素和水平,利用Box-Behnken中心组合设计进行响应面实验优化,得到原料易得、操作简单、产率高、绿色高效的黄酮醇一锅法合成工艺,为便捷合成黄酮醇类化合物提供基础。其一锅法合成策略如下所示。



1 实验部分

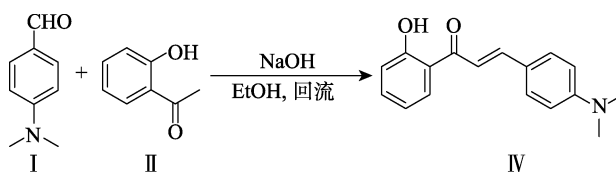
1.1 试剂与仪器

对二甲氨基苯甲醛, AR, 天津市致远化学试剂有限公司; 2'-羟基苯乙酮、苯甲醛、对甲基苯甲醛、对甲氧基苯甲醛, AR, 阿拉丁试剂(上海)有限公司。所用溶剂均为分析纯, 溶剂用前均按照《试剂纯化手册》进行处理; 薄层层析硅胶 GF₂₅₄, 青岛海洋化工厂。

Bruker Advance 300 MHz 型核磁共振波谱仪, 瑞士 Bruker 公司; Agilent 1200 型液相色谱仪, 美国 Agilent 公司, 测试条件为: 色谱柱 Waters XBridge C₁₈, 4.6 mm×150 mm, 3.5 μm; 流动相 A 为体积分数 0.5% 三氟乙酸水溶液, 流动相 B 为体积分数 0.5% 三氟乙酸乙腈溶液; 梯度洗脱, 流速 1.0 mL/min, 进样量 5 μL, 柱温 35 °C, 检测器 220 nm。

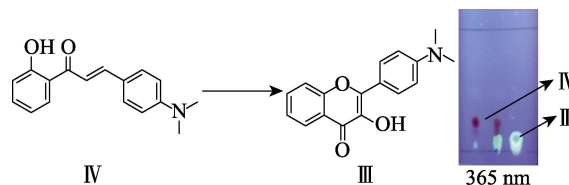
1.2 实验方法

1.2.1 中间体(IV)的合成



搅拌下, 将 0.1491 g (1.0 mmol) 对二甲氨基苯甲醛(I)、0.1633 g (1.2 mmol) 2'-羟基苯乙酮(II)、0.4 g (10.0 mmol) NaOH 溶于 10 mL 无水乙醇(EtOH)后加至 100 mL 圆底烧瓶中, 在 80 °C 下反应 3 h, TLC [V(石油醚):V(乙酸乙酯)]=10:1]跟踪确定反应完成后, 加入水 30 mL, 调节 pH=7 (0.1 mol/L 的稀盐酸), 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3 次), 饱和 NaCl 溶液洗涤(50 mL×2 次), 无水 Na₂SO₄ 干燥后除去溶剂, 得到中间体 IV 0.2350 g (粗产物, 产率 88%)。

1.2.2 由中间体 IV 合成黄酮醇(III)



将中间体 IV (0.2350 g, 粗产物) 溶于 10 mL 无水乙醇加至圆底烧瓶中, 再依次加入 10 mL NaOH 溶液(1 mol/L)和 8 mL H_2O_2 (质量分数 35%), 室温(25 °C)下反应 3 h, TLC [V(石油醚):V(乙酸乙酯)]=10:1]跟踪确定反应完全后, 调节 pH=8~9 (1 mol/L 的盐酸), 有固体析出, 抽滤, 石油醚打浆后, 得到黄色固体 2-[4-(二甲基氨基)苯]-3-羟基黄酮(III)

0.1212 g (0.43 mmol), 产率为 60.32%, 液相色谱纯度为 96.4%。熔点 243 °C (文献^[18]值 243 °C)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 8.23 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.77~7.60 (m, 2H), 7.40 (td, $J=5.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.10 (s, 6H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ : 172.5, 155.1, 151.4, 141.2, 136.9, 132.9, 129.2, 125.3, 124.2, 120.9, 118.0, 111.5, 97.2, 40.1。

1.2.3 一锅法合成黄酮醇优化实验

基本操作: 称取化合物 I、化合物 II、NaOH 和无水乙醇加入到 100 mL 圆底烧瓶中, 在规定温度 (T) 下, 反应规定时间 (t) (TLC 跟踪反应, 待 I 消耗完全), 将反应体系冷却至室温, 向反应液中加入水和 H₂O₂ (质量分数 35%) 各 8.0 mL, 室温下, 继续反应 3 h。调节 pH=8~9 (1 mol/L 的盐酸), 有固体析出, 减压抽滤, 石油醚打浆, 干燥后得到黄酮醇。

单因素实验: 基础反应条件为 I 1.0 mmol、II 1.0 mmol、NaOH 10.0 mmol, 溶剂为无水乙醇 10.0 mL, 水 8.0 mL, H₂O₂ (质量分数 35%) 8.0 mL, T 为 80 °C, t 为 3 h。分别调整各因素的水平, 考察各因素对反应的影响。产物纯化方法为柱色谱提纯, 洗脱剂为 V (乙酸乙酯): V (石油醚)=1:(20~10) 梯度洗脱。

响应面实验: 在单因素实验基础上, 对反应影响较大的因素和水平采用 Box-Behnken 中心组合设计, 根据软件设计条件进行响应面实验。实验操作同基本操作一致。

2 结果与讨论

2.1 单因素实验

2.1.1 碱对产率的影响

按 1.2.3 节实验, 考察了碱的种类及其用量对合成产物 IV 产率的影响, 结果见表 1。

表 1 碱对产率的影响
Table 1 Effect of alkali on yield

序号	碱/mmole	t/h	IV 产率/%
1	DABCO/5.0	10	痕量
2	DMAP/5.0	10	痕量
3	P(Ph) ₃ /5.0	10	0
4	NaOCH ₃ /5.0	10	11.2
5	NaHCO ₃ /5.0	10	0
6	Na ₂ CO ₃ /5.0	10	8.3
7	NaOH/5.0	3	51.6
8	KOH/5.0	3	50.1
9	NaOH/6.0	3	56.6
10	NaOH/8.0	3	70.5
11	NaOH/10.0	3	76.8
12	NaOH/12.0	3	73.5
13	NaOH/14.0	3	71.7

注: 产率为柱色谱分离产率, 下同。DABCO 为三乙胺; DBU 为 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯; DMAP 为 4-二甲氨基吡啶; P(Ph)₃ 为三苯基膦。

如表 1 所示, 在常见有机碱 DABCO、DMAP 催化下, 仅有痕量产物生成, 在 P(Ph)₃ 催化下, 未见明显的产物点出现。可能的原因是有机碱自身具有较强的亲核性, 但夺氢能力较弱, 反应难以进行。当碱为 NaOCH₃、Na₂CO₃ 时, 反应速度较慢, 仅有约 10% 的产物生成。由于 NaHCO₃ 碱性太弱, 并没有观察到反应的进行。当将碱调整为 NaOH、KOH 时, 反应速率明显加快, 反应的第一阶段仅 3 h, 已经没有明显的 I 剩余, 继续反应 3 h, 有超过 50% 的目标产物生成。从经济性考虑, 选用 NaOH 作为反应的碱。随着 NaOH 加入量的增加, 目标产物的产率不断升高, 当 NaOH 加入量为化合物 I 物质的量的 10 倍时, 产率高达 76.8%。根据黄酮醇产率高低, 选择 NaOH 加入量为化合物 I 物质的量的 8、10、12 倍 3 个水平进行响应面优化。

2.1.2 溶剂对产率的影响

按 1.2.3 节实验, 考察了溶剂种类对合成产物 IV 产率的影响, 结果见表 2。

表 2 溶剂对产率的影响
Table 2 Effect of solution on yield

序号	溶剂	溶剂用量/mL	IV 产率/%
1	DMF	10	10.3
2	DMSO	10	8.9
3	THF	10	12.2
4	DCM	10	0
5	MeOH	10	64.7
6	EtOH	10	75.8
7	EtOH	6	70.1
8	EtOH	8	73.6
9	EtOH	12	75.1
10	EtOH	14	75.0

注: DMF 为 *N,N*-二甲基甲酰胺; DMSO 为二甲基亚砜; THF 为四氢呋喃; DCM 为二氯甲烷。

如表 2 所示, 在规定反应时间内, 当反应溶剂为非质子极性溶剂 DMF、DMSO 时, 产率仅有 10.3%、8.9%; 当以 THF 为溶剂时, 反应没有明显改善, 产率仅为 12.2%; 当以 DCM 为溶剂时, 没有检测到反应物生成。换成质子性的 MeOH 为溶剂时, 反应产率达到 64.7%, 换成无水乙醇为溶剂时, 产率增至 75.8%。考察无水乙醇加入量对反应的影响 (序号 6~10), 根据黄酮醇产率高低, 选择 8、10、12 mL 3 个水平进行响应面优化。因此, 采用无水乙醇作为反应溶剂。

2.1.3 原料物质的量比对产率的影响

按 1.2.3 节实验, 考察了原料物质的量比对合成产物 IV 产率的影响, 结果见表 3。

如表 3 所示, 当反应物 I 和 II 的物质的量比为 1.0:1.0 时, 规定时间内, 反应物均有剩余。为提升反应速率, 尝试让一个反应物过量, 首先, 增加

化合物 I 用量, 反应速率明显加快, 但在后处理过程中发现, 由于化合物 I 在常规状态下为固体, 简单后处理后依然残留在粗产物中, 加大了纯化难度, 增加了工艺复杂程度。又尝试增加化合物 II 用量, 当两者物质的量比达到 1.0 : 1.2 时, 反应产率达到 85.0%, 继续提升 II 用量则对产率影响不大。因此, 选择 $n(\text{I}) : n(\text{II}) = 1.0 : 1.2$, 不作响应面研究。

表 3 反应物物质的量比对产率的影响
Table 3 Effect of molar ratio of reactants on yield

序号	I /mmol	II /mmol	IV 产率/%
1	1.2	1.0	84.2
2	1.1	1.0	83.5
3	1.0	1.0	75.4
4	1.0	1.1	84.1
5	1.0	1.2	85.0
6	1.0	1.3	84.9

2.1.4 反应温度对产率的影响

按 1.2.3 节实验, 考察了反应温度对合成产物 IV 产率的影响, 结果见表 4。

表 4 温度对产率的影响
Table 4 Effect of temperature on yield

序号	T/°C	IV 产率/%
1	60	56.8
2	65	72.4
3	70	75.4
4	75	75.3
5	80	76.7

如表 4 所示, 反应温度为 80 °C 时, 反应产率最高。可能是在此温度下, 体系已有气泡冒出, 溶剂沸腾, 继续升高外部温度对体系温度影响不大。故采用 80 °C 作为反应最佳温度。

2.1.5 水用量对产率的影响

操作中, 发现水用量对反应有较大的影响, 当水用量过少时, 加入的碱不能完全溶解, 不利于反应进行; 当水用量较多时, 混合溶剂的溶解度降低, 反应体系出现浑浊, 致使反应体系浓度降低, 反应速率降低。按 1.2.3 节实验, 考察了水用量对合成产物 IV 产率的影响, 结果见表 5。

表 5 水用量对产率的影响
Table 5 Effect of H₂O dosage on yield

序号	H ₂ O 用量/mL	IV 产率/%
1	4.0	36.6
2	6.0	62.5
3	8.0	74.8
4	10.0	65.5
5	12.0	63.7

如表 5 所示, 当水用量为 8.0 mL 时, 产物产率达到最高值。根据产物产率的高低, 水用量选择 6.0、8.0、10.0 mL 3 个水平进行响应面优化。

2.2 响应面实验

2.2.1 响应面结果

在单因素实验基础上, 对黄酮醇的一锅法合成工艺进行响应面法优化, 结果如表 6 所示。根据拟合模型推测出二次回归方程为

$$Y = 85.202 - 0.09A + 0.18B + 0.655C - 0.48AB + 0.625AC + 0.31BC - 1.808A^2 - 1.2835B^2 - 2.1885C^2$$

预测最佳合成工艺条件是: 水加入量 7.98 mL (对应 1.0 mmol 化合物 I)、乙醇加入量 10.18 mL (对应 1.0 mmol 化合物 I)、碱加入量是化合物 I 物质的量的 10.31 倍, 模型预测产率为 85.3%。

对拟合模型进行方差分析, 结果见表 7。

表 6 一锅法合成黄酮醇的响应面实验结果
Table 6 The results of response surface experiment for the one-pot method

序号	A H ₂ O/mL	B EtOH/mL	C n(NaOH)/n(I)	III 产率/%
1	8	10	10	85.2
2	8	12	8	81.3
3	6	12	10	82.4
4	8	10	10	85.5
5	8	12	12	82.5
6	8	10	10	84.9
7	10	10	12	82.4
8	10	10	8	79.1
9	8	10	10	85.4
10	6	10	12	82.1
11	6	8	10	81.1
12	10	12	10	82.1
13	8	10	10	85.0
14	10	8	10	82.8
15	8	8	8	81.6
16	8	8	12	81.5
17	6	10	8	81.3

注: 产率为石油醚打浆产率。

表 7 方差分析
Table 7 Analysis of variance

序号	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	
模型	52.02	9	5.78	14.85	0.0009	**
A	0.0648	1	0.0648	0.1664	0.6955	
B	0.2592	1	0.2592	0.6658	0.4414	
C	3.4300	1	3.4300	8.8200	0.0208	*
AB	0.9216	1	0.9216	2.3700	0.1678	
AC	1.5600	1	1.5600	4.0001	0.0852	
BC	0.3844	1	0.3844	0.9873	0.3535	
A ²	13.77	1	13.77	35.37	0.0006	**
B ²	6.94	1	6.94	17.82	0.0039	**
C ²	20.17	1	20.17	51.80	0.0002	**
残差	2.73	7	0.3893			
失拟项	2.47	3	0.8249	13.17	0.0153	
净误差	0.2505	4	0.0626			
总离差	54.74	16				

注: “*” 代表显著; “**” 代表极显著。

由表 7 可见, 该模型的 $F = 14.85$, $P = 0.0009$ (P 值 < 0.01), 说明该模型差异极显著。模型失拟项

$F=13.17$, $P=0.0153$ (P 值 <0.05), 说明该模型的失拟项不显著。变量 C 一次项 $P=0.0208$, 变量的 3 个二次项 P 值均 <0.01 , 达到极显著水准, 说明选作响应面优化的 3 个变量对黄酮醇的一锅法合成工艺具有相关性, 且这种影响是非常复杂的, 并不是简单的单因素线性影响结果。从单个因素的 F 值大小可以判断出各因素对产率影响大小顺序为: $C>B>A$ 。

2.2.2 响应面图分析

图 1 是模型模拟出各因素对合成 III 产率影响的响应面图和等高线图。

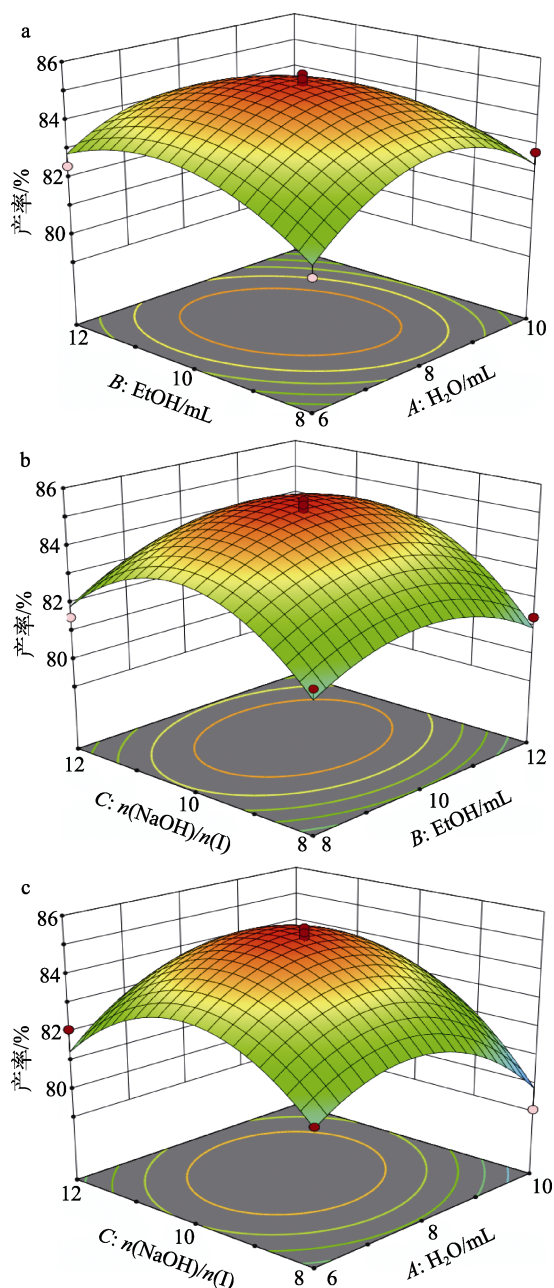


图 1 模型的响应面和等高线图

Fig. 1 Response surfaces and contour maps of the model

从图 1 中响应面可以看出, 各因素对 III 产率的影响非常明显, 随着因素水平的变化, 模型模拟的

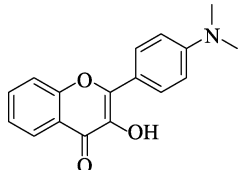
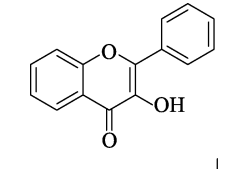
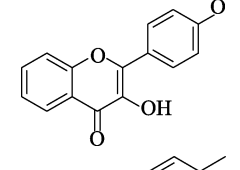
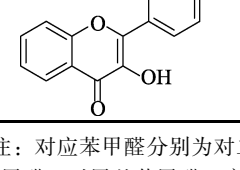
响应面有显著变化。各因素对产率的影响均呈现出先增高后降低的趋势, 与单因素实验时观察的现象一致。等高线是响应面在平面上的投影, 形状反映出各因素之间交互作用的强弱, 各因素之间的等高线圆形均有明显拉升, 说明各因素之间存在交互作用。

2.2.3 验证性实验

根据预测最佳合成条件, 将黄酮醇的合成工艺条件确定为相应苯甲醛 1.0 mmol、2'-羟基苯乙酮 1.2 mmol、NaOH 10.3 mmol, 乙醇为溶剂 (10.2 mL), 80 °C 回流 3 h, 冷却后, 加入 8.0 mL H_2O_2 (质量分数 35%)、8.0 mL 水, 室温下继续反应 3 h。具体操作见 1.2.3 节。平行实验 3 次得到平均产率为 85.6% [标准偏差 (SD) 值为 0.6240], 高于文献报道产率 (79.0%) [18]。

利用该工艺对其他 3 种已知的黄酮醇进行合成测试, 结果见表 8。如表 8 所示, 产率均达 85% 以上, 较文献报道产率提升了 8.35%~23.86%, 说明模拟模型具有很好的准确性和稳定性。优化的黄酮醇一锅法合成工艺能有效缩短反应步骤, 实现了高效、绿色、节能的预期目标。

表 8 验证实验结果
Table 8 Validation test results

序号	化合物	文献产率/%	本法产率/%	产率提高百分比/%
1		79.0 ^[17]	85.6	8.35
2		70.0 ^[19]	86.7	23.86
3		73.0 ^[20]	89.0	21.92
4		75.0 ^[19]	85.3	13.73

注: 对应苯甲醛分别为对二甲氨基苯甲醛、苯甲醛、对甲氧基苯甲醛、对甲基苯甲醛; 产率为石油醚打浆产率。

3 结论

(1) 利用单因素和响应面实验设计, 对 AFO 合成黄酮醇的反应进行了一锅法优化, 减少了反应步

骤, 极大地简化了反应的处理过程。

(2) 优化出一锅法合成黄酮醇的工艺条件为: 相应苯甲醛 1.0 mmol、2'-羟基苯乙酮 1.2 mmol、NaOH 10.3 mmol, 无水乙醇为溶剂(10.2 mL), 80 °C 回流 3 h, 冷却至室温后, 加入 8.0 mL H₂O₂ (质量分数 35%)、8.0 mL 水, 室温下继续反应 3 h。

(3) 利用此法合成不同取代基的黄酮醇, 产率均达到 85% 以上, 较文献报道值提升 8.35%~23.86%。一锅法合成工艺能有效提升反应的产率, 具有原料易得、操作简单、产率高、绿色高效的特点, 可以作为黄酮醇类化合物简便合成的方法。

参考文献:

- [1] SANTOS M C S, GONCALVES C F L, VAISMAN M, *et al.* Impact of flavonoids on thyroid function[J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(10): 2495-2502.
- [2] MEI Q G (梅青刚), YUAN W C (袁伟成), WANG C (王淳). Progress in the synthesis of 3-hydroxyflavones[J]. *Chin J Org Chem (有机化学)*, 2015, 35(1): 70-84.
- [3] ZHOU Q (周强), WANG C (王淳), LI Y P (李云萍), *et al.* Synthesis and antibacterial activity of flavonols[J]. *Chin J Appl Environ Biol (应用与环境生物学报)*, 2017, 23(2): 232-237.
- [4] YUE W (乐薇), WANG J (王晶). Study on purification technology of total flavonoids from *Indocalamus* leaves with polyamide resin[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2015, 32(11): 1230-1235.
- [5] SUN L L (孙莉莉), ZHAO Y M (赵永梅), LUO W (罗稳). Synthesis and biological evaluation of 7-hydroxyflavones[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2016, 33(2): 172-175.
- [6] CAO X Y (曹小燕), LU H Z (路宏朝), ZHANG Q (张强), *et al.* Design and synthesis of flavone-based fluorescent probe for cysteine detection and its application in living cells imaging[J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry (分析化学)*, 2020, 48(8): 1033-1040.
- [7] YANG Z X (杨志欣), LI X (李霞), SHAN B S (单柏松), *et al.* Research progress of sophora flavonoids[J]. *Chinese Traditional Patent Medicine (中成药)*, 2016, 38(5): 1119-1123.
- [8] VEITCH N G, GRAYER R J. Flavonoids and their glycosides, including anthocyanins[J]. *Nat Prod Rep*, 2011, 28(10): 1626-1695.
- [9] CHANG B Q (常柄权), LI B (李斌), YUAN R Y (袁瑞瑛), *et al.* Separation and purification of flavonoids in *Malus toringoides* (Rehd.) Hughes leaves with macroporous resins and evaluation of anti-inflammation activities *in vitro*[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2019, 36(6): 1149-1158.
- [10] BIRD C W, COOKSON R C. Communications the effect of incorporated cycloalkyl rings upon the rearrangement of neophyl-like radicals[J]. *J Org Chem*, 1959, 24(3): 441-442.
- [11] FOUGEROUSSE A, GONZALEZ E, BROUILLARD R. A convenient method for synthesizing 2-aryl-3-hydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyrans or flavonols[J]. *J Org Chem*, 2000, 65(2): 583-586.
- [12] ADAM W, GOLSCH D, HADJIARAPOGLOU L, *et al.* Epoxidation of flavones by dimethyldioxirane[J]. *J Org Chem*, 1991, 56(26): 7292-7297.
- [13] WANG Z R. Comprehensive organic name reactions and reagents[M]. Hoboken: John Wiley & Sons Inc, 2010: 52-56.
- [14] WANG Q A (汪秋安), FANG W Q (方伟琴), LIAO T G (廖头根). Synthesis of 7,3',5'-trisubstituted flavanones and flavonols[J]. *Journal of Hunan University (Natural Sciences) (湖南大学学报: 自然科学版)*, 2006, 33(6): 98-102.
- [15] YAP S, LOFT K J, WOODMAN O L, *et al.* Discovery of water-soluble antioxidant flavonols without vasorelaxant activity[J]. *J Chem Med Chem*, 2008, 3(10): 1572-1579.
- [16] KRAUS G, ROY S. Direct synthesis of chrysoresinol D[J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(11): 1961-1962.
- [17] PANDURANGAN N, BOSE C, BANERJI A. Synthesis and antioxidant activities of seabuckthorn flavone-3-ols and analogs[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(18): 5328-5330.
- [18] GUNDUZ S, GOREN A C, OZTURK T. Facile syntheses of 3-hydroxyflavones[J]. *Org Lett*, 2012, 14(6): 1576-1579.
- [19] YOU J, FU H Y, ZHAO D, *et al.* Flavonol dyes with different substituents in photopolymerization[J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2020, 386: 112097.
- [20] CHEN W L, MA S T, CHEN Y W, *et al.* A fluorogenic molecule for probing islet amyloid using flavonoid as a scaffold design biochemistry[J]. *Biochemistry*, 2020, 59(15): 1482-1492.
- [7] SU S, DUHME M, KOPITZKY R. Uncompatibilized PBAT/PLA blends: Manufacturability, miscibility and properties[J]. *Materials*, 2020, 13(21): 4897-4909.
- [8] GIGANTE V, CANESI I, CINELLI P, *et al.* Rubber toughening of polylactic acid (PLA) with poly(butylene adipate-co-terephthalate) (PBAT): Mechanical properties, fracture mechanics and analysis of ductile-to-brittle behavior while varying temperature and test speed[J]. *European Polymer Journal*, 2019, 115: 125-137.
- [9] WANG X (王鑫). Phase morphology and mechanism of the synergy of nanoparticles and reactive compatibilization on strengthening and toughening PLA/PBAT immiscible blend[D]. Wuhan: Hubei University of Technology (湖北工业大学), 2020.
- [10] WANG X Y (王翔宇), ZHANG Y X (张玉霞). Tuning of microstructure of PLA/PBAT/OMMT nanocomposite[J]. *China Plastics (中国塑料)*, 2020, 34(4): 35-41.
- [11] VATANSEVER E, ARSLAN D, SARUL D S, *et al.* Development of CNC-reinforced PBAT nanocomposites with reduced percolation threshold: A comparative study on the preparation method[J]. *Journal of Materials Science*, 2020, 55(32): 15523-15537.
- [12] CALDERARO M P, CLAIRE IG L S, SANCHEZ E M S, *et al.* PBAT/hybrid nanofillers composites—Part I: Oxygen and water vapor permeabilities, UV barrier and mechanical properties[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2020, 137(46): 49522-49534.
- [13] ZHAO Y, ZHAO B H, WEI B L, *et al.* Enhanced compatibility between poly(lactic acid) and poly(butylene adipate-co-terephthalate) by incorporation of *N*-halamine epoxy precursor[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 165: 460-471.
- [14] QIU S, ZHOU Y K, GEOFFREY W I N, *et al.* Optimizing interfacial adhesion in PBAT/PLA nanocomposite for biodegradable packaging films[J]. *Food Chemistry*, 2021, 334: 127487-127492.
- [15] WANG D (王冬), MENG Z (蒙钊), DING L (丁力). Influences of chain extender KL-E4370 on structure and properties of PLA/PBAT composites[J]. *Plastics Science and Technology (塑料科技)*, 2018, 46(5): 103-108.
- [16] EDILENE C D N, ALANA G S, DERVAL S R. Use of a chain extender as a dispersing agent of the CaCO₃ into PBAT matrix[J]. *Journal of Composite Materials*, 2020, 54(10): 1373-1382.
- [17] XIE X W, ZHANG C L, WENG Y X, *et al.* Effect of diisocyanates as compatibilizer on the properties of BF/PBAT composites by *in situ* reactive compatibilization, crosslinking and chain extension[J]. *Materials*, 2020, 13(3): 806-818.
- [18] JIN Y J, MEN S, WENG Y X. An investigation of the impact of an amino-ended hyperbranched polymer as a new type of modifier on the compatibility of PLA/PBAT blends[J]. *Journal of Polymer Engineering*, 2018, 38(3): 223-229.
- [19] DING Y, LU B, WANG P L, *et al.* PLA-PBAT-PLA tri-block copolymers: Effective compatibilizers for promotion of the mechanical and rheological properties of PLA/PBAT blends[J]. *Polymer Degradation and Stability*, 2018, 147: 41-48.
- [20] SHI H (石慧). Effect of multi-epoxy chain extender on microstructure and properties of PLA/PBAT blends and PLA/PBAT starch composites[D]. Haikou: Hainan University (海南大学), 2017.
- [21] HAO D D (郝冬冬), DING Y H (丁永红), YAN Q Y (闫秋羽). Polyethylene film filled with talc modified by coupling agent[J]. *Packaging Engineering (包装工程)*, 2020, 41(3): 145-149.
- [22] SHU M Y (舒梦莹), WENG Y X (翁云宣), ZHANG C L (张彩丽). Influence of multi-component epoxy chain-extension agent on aging resistance of chain-extension modified PBAT[J]. *China Plastics (中国塑料)*, 2020, 34(3): 33-39.
- [23] JIANG A K (姜安坤), HUANG B W (黄笔武), LI D (李丹), *et al.* Study on the mixing properties of PP/CPE[J]. *China Plastics Industry (塑料工业)*, 2010, 38(1): 73-75.
- [24] LI J W, LEI L, WU L B, *et al.* Enhancement of water vapor barrier properties of biodegradable poly(butylene adipate-co-terephthalate) films with highly oriented organomontmorillonite[J]. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*, 2018, 6(5): 6654-6662.

(上接第 603 页)