

## 以丹皮酚为前体催化合成一氯查尔酮及黄酮

安超娜, 王乙颖, 刘 萌, 邹 肖, 刘存芳, 田光辉\*

(陕西理工大学 陕西省催化基础与应用重点实验室, 陕西 汉中 723000)

**摘要:** 以丹皮酚为起始原料, 与不同取代位次的一氯苯甲醛在碱催化下通过 Claisen-Schmidt 反应合成一氯查尔酮 (a~c), 再将其进行碘催化关环反应合成一氯黄酮 (a~c), 产率分别为 88.6%、87.7%、86.1%。以合成(*E*)-3-(2-氯苯基)-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮 (a) 为例, 通过单因素实验和响应面法考察碱、温度、溶剂量对 a 产率的影响, 得到最佳合成条件为: 一氯苯甲醛 3.6 mmol、丹皮酚 3 mmol、无水乙醇 15 mL、NaOH 0.239 g (6 mmol)、70 °C 下回流 10 h, 在该条件下 a、b、c 平均产率分别为 93.7%、92.3% 和 92.1%。通过 <sup>1</sup>HNMR、<sup>13</sup>CNMR、135°DEPT (无畸变极化转移技术)、FTIR 确定产物的结构, 并测试其紫外和荧光性能。a~c 在波长 375.8、377.6 和 376.8 nm 处荧光强度分别为 421.0、555.0、611.4 a.u.。将原料量放大 5、10 倍的实验中, a~c 的产率为 90.1%~93.7%, a~c 的产率为 84.7%~88.9%。

**关键词:** 丹皮酚; 催化合成; 查尔酮; 黄酮; 氯代; 精细化工中间体

中图分类号: O626.41; O629 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214 (2023) 07-1618-07

## Catalytic synthesis of monochlorchalone and flavone with paeonol as precursor

AN Chaona, WANG Yiyang, LIU Meng, ZOU Xiao, LIU Cunfang, TIAN Guanghui\*

(Shaanxi Key Laboratory for Catalysis, Shaanxi University of Technology, Hanzhong 723000, Shaanxi, China)

**Abstract:** Chlorinated chalcones a~c were synthesized via Claisen-Schmidt condensation reaction of paeonol and chlorinated benzaldehydes with different substituent sites in presence of alkali catalyst, and then further iodine-catalyzed for synthesis of flavonoids a~c with a yield of 88.6%, 87.7% and 86.1%, respectively. The influence of alkali, temperature, solvent dosage on the yield of (*E*)-3-(2-chlorophenyl)-1-(2-hydroxyl-4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one (a) was investigated, with the response surface method employed for synthesis condition optimization. Under the optimum conditions of 3.6 mmol chlorinated benzaldehyde, 3 mmol paeonol, 15 mL ethanol, 0.239 g (6.0 mmol) NaOH, reaction temperature 70 °C and reaction time 10 h, the average yield of chalcone a was up to 93.7% with those of chalcone b and c 92.3% and 92.1% respectively. The products obtained were characterized by <sup>1</sup>HNMR, <sup>13</sup>CNMR, 135° DEPT and FTIR, and further evaluated for their UV and fluorescence properties. The fluorescence intensity of a~c at 375.8, 377.6 and 376.8 nm was 421.0, 555.0 and 611.4 a.u., respectively. When the synthesis scaled up 5 or 10 times, the yields of a~c were 90.1%~93.7%, and those of a~c were 84.7%~88.9%.

**Key words:** paeonol; catalytic synthesis; chalcone ketones; flavone; chlorinated; fine chemicals intermediates

查尔酮含有 1,3-二苯丙烯酮结构, 由羰基同  $\alpha, \beta$ - 不饱和碳链连接芳环形成的一类天然有机物, 苯丙

烯酮体系的共轭作用和活性双键使其具有药理活性, 如抗病毒、抗氧化等作用<sup>[1-2]</sup>。查尔酮广泛存

收稿日期: 2022-10-27; 定用日期: 2022-12-22; DOI: 10.13550/j.jxhg.20220982

基金项目: 国家级大学生创新创业训练计划项目 (202210720017); 陕西省科技厅社会发展科技攻关项目 (2021SF-382); 2022 年研究生创新基金项目 (SLGYCX2227)

作者简介: 安超娜 (1998—), 女, 硕士生, E-mail: 490916470@qq.com。联系人: 田光辉 (1970—), 男, 教授, E-mail: tiangh@snut.edu.cn。

在于绒毛崖绿藤、甘草、明日叶等植物中, 其含量为 0.2%~0.9%<sup>[3-4]</sup>, 因而提取成本较高。化学合成法是大量获取查尔酮的有效方法<sup>[5]</sup>。目前, 文献报道的方法主要有: (1) 用 4-乙酰基联苯与醛在碱性条件下缩合制取查尔酮<sup>[6]</sup>; (2) 以 2-羟基乙酰丙酮与苯甲醛经 Claisen-Schmidt 缩合得到(*E*)-1-(4-氨基苯基)-3-(苯并[*b*]噻吩-2-基)丙-2-烯-1-酮<sup>[7]</sup>; (3) 酸催化 4-羟基-3-甲氧基苯甲醛与 1,3-或 1,4-二乙酰基苯反应得到双查尔酮<sup>[8]</sup>; (4) 在室温下氢氧化钠催化丹皮酚和间硝基苯甲醛缩合生成 2'-羟基-4'-甲氧基-3-硝基查尔酮<sup>[9]</sup>。以上方法存在产率偏低、底物普适性差、催化剂碱量较难掌控等问题。另外, 以丹皮酚为原料合成查尔酮已见文献报道<sup>[9-12]</sup>, 主要是合成 4-甲基-2'-羟基-4'-甲氧基查尔酮、丹皮酚蒽醌查尔酮、2-羟基-4-甲氧基-4'-氟查尔酮等, 产率为 46.83%~87.40%, 但未进一步合成黄酮类化合物。查尔酮是黄酮、吡啶啉、嘧啶等化合物的前体<sup>[13]</sup>, 因此, 开发高效的查尔酮合成工艺能促进后续产物的研究<sup>[14]</sup>。

黄酮是分布于双子叶植物及浆果中的一类天然产物, 具有抗肿瘤、抗病毒等药理活性<sup>[15-16]</sup>, 但黄酮在天然产物中含量较低, 且市场价格昂贵, 故人们不断地构建黄酮的合成策略, 探索合成黄酮的新方法<sup>[17]</sup>。房忠雪等<sup>[18]</sup>以 2'-羟基查尔酮为前体经环化反应得到 7-羟基黄酮。在天然黄酮中几乎不含有卤素基团, 氯代黄酮的合成研究很有必要。张晨等<sup>[19]</sup>以 Baker-Venkataraman 为依据经酯化、重排、关环合成了卤代 5-羟基黄酮衍生物, 反应总收率为 15%~20%。黄初升等<sup>[20]</sup>综述了黄酮在不同位置引入卤原子的方法, 主要是在黄酮 C 环 3 位引入氟、氯、溴、碘, A 环 8 位引入氯、溴、碘和 6 位引入碘的方法。卤代黄酮的合成研究较少<sup>[21]</sup>, 含卤素的化合物往往有良好的可塑性和生物活性, 合成含卤素基团的查尔酮和黄酮可为开发其潜在活性提供先导化合物。

综上, 开发反应步骤短、操作简便、绿色环保的卤代查尔酮、黄酮合成工艺是当下需要解决的问题。本文以丹皮酚为前体<sup>[22]</sup>, 与不同取代位次的一氯苯甲醛在碱催化下通过 Claisen-Schmidt 反应合成一氯查尔酮, 再进行碘催化关环反应合成一氯黄酮, 并优化一氯查尔酮的合成工艺, 提高产率, 以丰富查尔酮和黄酮的种类并开拓其合成的新思路。该文合成一氯查尔酮及其黄酮的工序简单, 可实现规模化批量生产, 为生产应用提供理论依据。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂、材料与仪器

丹皮酚(质量分数 99%), 成都化夏试剂有限

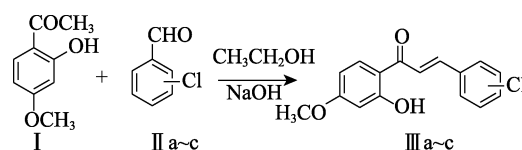
公司; 薄层层析(TLC)硅胶 GF<sub>254</sub>, 安徽良臣硅源材料有限公司; KOH、NaOH、I<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、无水乙醇、甲醇、石油醚、乙酸乙酯、盐酸(质量分数 36%~38%)、二甲基亚砜、邻氯苯甲醛、间氯苯甲醛、对氯苯甲醛、硫代硫酸钠, AR, 安徽泽升科技有限公司。实验用水为蒸馏水。

Bruker-600 MHz 型核磁共振波谱仪〔内标四甲基硅烷(TMS), 溶剂 CDCl<sub>3</sub>、CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>〕, 瑞士 Bruker 公司; KQ-700DE 型数显智能控温磁力搅拌器, 上海齐欣科学仪器有限公司; X-4B 型显微熔点仪, 上海仪电物理光学仪器有限公司; FTIR-650 型傅里叶变换红外光谱仪, 济南鼎络医疗器械有限公司; Cary Eclipse 型荧光分光光度计, 美国 Agilent 公司; TU-1900 型双光束紫外-可见分光光度计, 济南笃尚科学仪器有限公司; BSA124S-4W 型电子天平, 赛多利斯仪器公司; ZF-5 型手提式紫外分析仪, 山东普创工业科技公司。

### 1.2 合成方法

#### 1.2.1 一氯查尔酮的合成

以丹皮酚和不同取代位次的一氯苯甲醛在碱催化下合成一氯查尔酮, 其合成路线如下所示。



III a-c 分别为邻、间、对-氯代查尔酮

以(*E*)-3-(2-氯苯基)-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮(a)的合成为例: 将 498.53 mg (3 mmol) 丹皮酚(I)、506.04 mg (3.6 mmol) 邻氯苯甲醛(II a)和 0.239 g (6.0 mmol) NaOH 溶于 15 mL 无水乙醇后加至 50 mL 圆底烧瓶中, 70 °C 回流反应 10 h, TLC 追踪反应〔展开剂 *V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯)=4:1〕, 待反应完全后, 用浓度为 6 mol/L 的盐酸调节 pH=5~6, 加水有淡黄色固体析出, 在冰浴中冷却静置 0.5 h 后过滤, 固体用水洗涤, 无水乙醇重结晶后得到 936.56 mg 亮黄色固体。用相同方法更换不同取代位次一氯苯甲醛分别合成 b 和 c。

a: 亮黄色固体, 产率 93.7%, m.p. 107.3~107.5 °C, 比移值(*R<sub>f</sub>*)=0.6。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 13.34 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=14.8 Hz, 1H), 7.82~7.80 (m, 1H), 7.76~7.74 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47~7.45 (m, 1H), 7.36~7.30 (m, 3H), 3.87 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 191.60, 166.83, 166.41, 140.20, 135.61, 133.22, 131.33, 131.27, 130.40, 127.91, 127.10, 123.10, 114.05, 107.92, 101.12, 55.65; 135° DEPT(无畸变极化转移技术)(600 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 140.19, 131.33, 131.28, 130.40,

127.91, 127.10, 123.09, 107.92, 101.11, 55.65; FTIR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 558, 568, 637, 756 (C—Cl) (苯环二元邻位取代), 806, 981, 1160, 1280, 1509, 1515, 1649 (C=O), 2855, 3420 (C—OH)。

(*E*)-3-(3-氯苯基)-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮 (b): 黄色固体, 产率 92.3%, m.p. 106.4~106.6 °C,  $R_f=0.5$ 。 $^1\text{H}$ NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 13.33 (s, 1H), 7.81 (dd,  $J=16.3$ 、8.1 Hz, 2H), 7.65 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J=15.5$  Hz, 1H), 7.52~7.50 (m, 1H), 7.40~7.36 (m, 2H), 6.50 (dd,  $J=8.5$ 、6.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 191.44, 166.83, 166.31, 142.64, 136.67, 135.05, 131.29, 130.45, 130.26, 127.91, 26.94, 121.72, 114.02, 107.96, 101.12, 55.66;  $^{135}^\circ$  DEPT (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 142.65, 131.29, 130.46, 130.26, 127.91, 126.94, 121.72, 107.96, 101.12, 55.66; FTIR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 539, 570, 623, 775 (C—Cl), 857 (苯环二元间位取代), 958, 1016, 1135, 1223, 1363, 1643 (C=O), 2853, 3418 (C—OH)。

(*E*)-3-(4-氯苯基)-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮 (c): 亮黄色固体, 产率 92.1%, m.p. 108.7~108.9 °C,  $R_f=0.6$ 。 $^1\text{H}$ NMR (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ),  $\delta$ : 13.33 (s, 1H), 7.85 (dd,  $J=17.9$ 、12.2 Hz, 2H), 7.61 (dd,  $J=21.5$ 、12.0 Hz, 3H), 7.43 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 6.52 (dd,  $J=9.0$ 、2.5 Hz, 1H), 6.47 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ NMR (150 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ),  $\delta$ : 192.95, 176.41, 168.04, 167.80, 159.36, 143.97, 137.71, 134.79, 132.68, 131.80, 130.54, 122.31, 115.34, 108.91, 102.38, 57.03;  $^{135}^\circ$  DEPT (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 142.64, 131.34, 129.75, 129.21, 120.97, 107.58, 101.05, 55.70; FTIR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 494, 606, 792 (C—Cl), 827 (苯环二元对位取代), 958, 1131, 1221, 1443, 1503, 1639 (C=O), 2764, 3434 (C—OH)。

### 1.2.2 一氯黄酮的合成

分别以一氯查尔酮 a~c 为原料经碘催化关环反应合成一氯黄酮, 其合成路线如下所示。



以 2-(2-氯苯基)-7-甲氧基-4*H*-色烯-4-酮 (a) 的合成为例: 称取 500 mg a, 43.95 mg  $\text{I}_2$ , 15 mL 二甲基亚砜 (DMSO) 于三颈烧瓶中, 控温 130 °C 回流反应 6 h, TLC 追踪反应 [展开剂  $V$  (石油醚)]:

$V$  (乙酸乙酯) = 2 : 1], 待反应完全后缓慢加入蒸馏水直至有黑色固体析出时再加入过量的硫代硫酸钠并快速搅拌, 在冰浴下静置 0.5 h 后过滤、固体用水洗涤, 甲醇重结晶后得到 0.4398 g 灰白色固体 a。用相同方法分别合成 b 和 c。

a: 灰白色固体, 产率 88.6%, m.p. 123.6~123.9 °C,  $R_f=0.6$ 。 $^1\text{H}$ NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 8.13 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.52~7.44 (m, 2H), 7.01~6.97 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 3.95 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 177.70, 164.41, 161.46, 157.98, 135.26, 133.67, 131.36, 130.32, 127.13, 126.26, 124.29, 117.79, 114.75, 108.14, 100.40, 55.92;  $^{135}^\circ$  DEPT (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 131.35, 130.31, 127.13, 126.26, 124.28, 114.76, 108.14, 100.39, 55.92; FTIR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 457, 553, 612, 688, 783 (C—Cl), 953 (二取代双键), 1091, 1248 (C—O—C), 1374, 1438, 1638, 2776。

2-(3-氯苯基)-7-甲氧基-4*H*-色烯-4-酮 (b): 白色固体, 产率 87.7%, m.p. 122.7~122.9 °C,  $R_f=0.6$ 。 $^1\text{H}$ NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 13.33 (s, 1H), 7.83 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J=15.5$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J=7.2$ 、1.4 Hz, 1H), 7.40~7.35 (m, 2H), 6.51~6.48 (m, 2H), 3.87 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 191.44, 166.83, 166.46, 142.64, 136.67, 135.05, 131.29, 130.45, 130.26, 127.91, 126.94, 121.72, 114.02, 107.96, 101.12, 55.66;  $^{135}^\circ$  DEPT (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 131.35, 130.32, 127.16, 126.27, 124.29, 114.74, 108.20, 100.41, 55.91; FTIR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 452, 552, 650, 688, 781 (C—Cl), 835, 952 (二取代双键), 1087, 1163, 1269 (C—O—C), 1374, 1440, 1504, 1644, 2764。

2-(4-氯苯基)-7-甲氧基-4*H*-色烯-4-酮 (c): 灰白色固体, 产率 86.1%, m.p. 127.9~128.1 °C,  $R_f=0.7$ 。 $^1\text{H}$ NMR (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ),  $\delta$ : 13.33 (s, 1H), 7.85 (dd,  $J=17.9$ 、12.2 Hz, 2H), 7.62 (dd,  $J=20.7$ 、11.2 Hz, 3H), 7.43 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 6.52 (dd,  $J=9.0$ 、2.5 Hz, 1H), 6.47 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ NMR (150 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ),  $\delta$ : 192.95, 176.65, 168.04, 167.80, 159.69, 143.97, 137.88, 134.79, 132.68, 131.80, 130.54, 122.31, 115.34, 108.91, 102.38, 57.03;  $^{135}^\circ$  DEPT (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 129.28, 127.53, 126.76, 114.56, 107.36, 100.45, 55.96; FTIR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 480, 551, 672, 809 (C—Cl), 851, 910 (二取代双键), 1018, 1096, 1166,

1278 (C—O—C), 1371, 1408, 1604, 1656, 2848。

### 1.3 结构表征及紫外、荧光性能测试

测定一氯查尔酮 a~ c 以及一氯黄酮 a~ c 的  $^1\text{H}$ NMR、 $^{13}\text{C}$ NMR 和  $135^\circ$  DEPT 谱图, 确定其结构; 并测定其紫外-可见 (UV-Vis) 吸收光谱, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  为溶剂, 样品浓度均为  $1 \times 10^{-5}$  mol/L; 同时, 测定其荧光光谱, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  为溶剂, 样品浓度均为  $1 \times 10^{-5}$  mol/L, 狭缝宽度 5 nm, 激发光波长 220 nm, 发射光波长 415 nm。

## 2 结果与讨论

### 2.1 一氯查尔酮的合成工艺

优化一氯查尔酮的合成工艺, 分别考察碱量、温度、溶剂量对一氯查尔酮 a~ c 产率的影响。以 a 产率为响应值, 在单因素实验基础上经 Box-Behnken 设计, 考察温度、碱量、溶剂量对合成 a 的交互作用, 采用 Design-Expert 13 软件分析, 确定 a 合成的最佳工艺条件并进行验证。并用最佳工艺条件合成 b、c。

#### 2.1.1 单因素实验

##### 2.1.1.1 碱对一氯查尔酮产率的影响

在文献[12]基础上, 兼顾经济性和实用性, 考察 KOH、NaOH 及其用量对一氯查尔酮 a~ c 产率的影响, 结果见表 1。

表 1 碱对一氯查尔酮产率的影响

Table 1 Effect of alkali on yield of chlorochalcones

序号	碱量/mmol	时间/h	a 产率/%	b 产率/%	c 产率/%
1	KOH/3.0	12	50.4	49.8	52.5
2	KOH/4.5	12	50.7	50.2	53.8
3	KOH/6.0	12	51.2	50.1	53.1
4	NaOH/1.5	6	74.4	77.6	70.5
5	NaOH/2.4	6	76.5	77.9	74.6
6	NaOH/3.0	6	80.7	80.0	76.6
7	NaOH/4.5	6	94.2	84.3	86.3
8	NaOH/6.0	6	91.7	93.5	90.5
9	NaOH/7.5	6	90.7	87.1	92.3
10	NaOH/9.0	6	83.2	86.3	86.2
11	NaOH/10.5	6	76.9	79.3	76.9

注: 温度  $70^\circ\text{C}$ 、丹皮酚为 3 mmol、II a~c 为 3.6 mmol、溶剂为无水乙醇。

由表 1 可见, 选用 KOH 反应 12 h 后, 目标产物 a~ c 的产率约 50%。选用 NaOH, 随着碱量的增加, 产物 a~ c 的产率有所提高, 但过多碱量会降低其产率, 其中, 当加入 NaOH 的量分别是底物丹皮酚物质的量的 1.5、2.0、2.5 倍时, a~ c 的产率分别高达 94.2%、93.5%、92.3%。故选择 NaOH

加入量为底物丹皮酚物质的量的 1.5、2.0、2.5 倍 3 个水平进行响应面优化。

##### 2.1.1.2 反应温度对一氯查尔酮产率的影响

考察不同反应温度 ( $40\sim 90^\circ\text{C}$ ) 对一氯查尔酮 a~ c 产率的影响, 结果见表 2。

表 2 反应温度对一氯查尔酮产率的影响

Table 2 Effect of temperature on yield of chlorochalcone

序号	温度/ $^\circ\text{C}$	a 产率/%	b 产率/%	c 产率/%
1	40	40.3	34.7	30.4
2	45	49.9	44.7	38.9
3	50	60.4	59.4	50.6
4	55	70.0	69.9	67.6
5	60	89.7	76.5	78.8
6	65	94.7	87.8	85.2
7	70	83.1	94.4	89.8
8	75	74.0	71.3	92.1
9	80	67.2	67.9	69.1
10	85	57.5	55.1	50.2
11	90	50.0	48.2	30.8

注: NaOH 用量 6 mmol、丹皮酚用量 3 mmol、II a~c 用量 3.6 mmol、溶剂为无水乙醇。

由表 2 可见, 随着反应温度的升高, 目标化合物 a~ c 的产率呈先增加后降低的趋势; 当温度分别为 65、70 和 75  $^\circ\text{C}$  时, 产率达到最高; 当温度超过 75  $^\circ\text{C}$  后, 反应体系会有黑色油状固体生成, 影响目标化合物的产率。因此, 分别选择 65、70、75  $^\circ\text{C}$  3 个水平进行响应面优化。

##### 2.1.1.3 溶剂量对一氯查尔酮产率的影响

在文献[9-10]基础上, 考虑经济环保, 选用甲醇和无水乙醇为溶剂, 考察溶剂量对一氯查尔酮 a~ c 产率的影响, 结果见表 3。

表 3 溶剂对一氯查尔酮产率的影响

Table 3 Effect of solvent on yield of chlorochalcones

序号	溶剂	用量/mL	a 产率/%	b 产率/%	c 产率/%
1	MeOH	10	57.4	55.2	55.6
2	MeOH	15	60.9	59.7	58.9
3	MeOH	20	65.2	60.9	61.3
4	EtOH	10	84.7	84.2	83.8
5	EtOH	15	89.3	89.4	87.6
6	EtOH	20	86.1	84.6	84.3

注: NaOH 碱量 6 mmol、丹皮酚用量 3 mmol、II a~c 用量 3.6 mmol。

由表 3 可见, 选用无水乙醇时, 产率相对较高。故选择 10、15、20 mL 3 个水平进行响应面优化。

### 2.1.2 响应面法优化合成一氯查尔酮 a

#### 2.1.2.1 响应面法的优化

在单因素实验基础上对 a 的合成工艺进行响应面优化, 结果见表 4。对拟合模型进行方差分析, 结果见表 5。采用 Design-Expert 13 软件对响应面实

验结果进行拟合，可得多元回归方程为：

$$Y=213.972-33.24A+1.78B+0.73C-9.17AB+1.36AC+0.06BC-6.793A^2-1.539B^2-4.172C^2$$

表 4 合成一氯查尔酮 a 响应面实验的设计及结果

Table 4 Results of response surface experiments of synthesis of chalconone a

序号	A 碱量/mmol	B 温度/°C	C 溶剂量/mL	a 产率/%
1	4.5	70	10	87.8
2	4.5	75	15	88.9
3	6.0	70	15	90.0
4	6.0	65	20	80.0
5	4.5	65	15	87.6
6	6.0	65	10	88.1
7	7.5	75	15	83.9
8	6.0	70	15	93.4
9	6.0	70	15	92.5
10	7.5	70	20	84.1
11	6.0	70	15	94.5
12	7.5	70	10	79.9
13	6.0	75	20	88.2
14	7.5	65	15	88.8
15	6.0	70	15	91.8
16	4.5	70	20	88.7
17	6.0	75	10	87.8

注：丹皮酚用量 3 mmol、II a~c 用量 3.6 mmol、溶剂为无水乙醇。

表 5 方差分析

Table 5 Analysis of variance

序号	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	显著性
模型	180.79	9	20.09	5.54	0.0172	*
A	33.21	1	33.21	9.15	0.0192	*
B	1.71	1	1.71	0.47	0.0144	*
C	3.65	1	3.65	1.00	0.0496	*
AB	9.61	1	9.61	2.65	0.1477	**
AC	2.72	1	2.72	1.74	0.2642	**
BC	0.06	1	0.06	0.75	0.4151	**
A <sup>2</sup>	68.04	1	68.04	0.02	0.0093	*
B <sup>2</sup>	5.28	1	5.28	18.75	0.0034	*
C <sup>2</sup>	45.71	1	45.71	1.46	0.0069	*
残差	25.40	7	3.63			
失拟项	13.87	3	4.62	1.60	0.3217	**
净误差	11.53	4	2.88			
总离差	206.20	16				

注：“\*”代表差异显著 (P<0.1)；“\*\*”代表差异不显著 (P>0.1)。

由表 5 可见，该模型的 F=5.54，P=0.0172 (P<0.1)，说明模型差异显著；模型失拟项 F=1.60，P=0.3217 (P>0.1)，说明该模型的失拟项效果不显著。二次项 A<sup>2</sup>、B<sup>2</sup>、C<sup>2</sup> 的 P<0.1，达到差异显著，说明 3 个变量对查尔酮的合成有一定的相关性，且

不是单因素线性的影响。

2.1.2.2 响应面图的分析

图 1 是模拟出各因素对一氯查尔酮 a 产率影响的响应面图及等高线图。

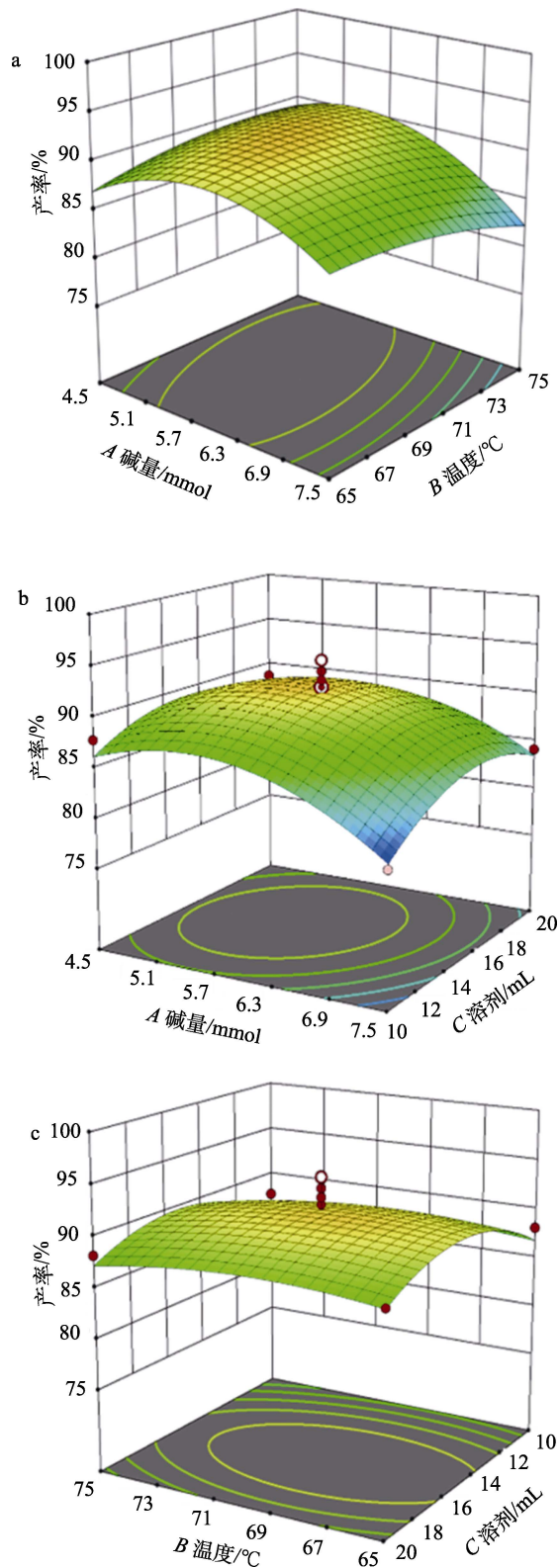


图 1 目标模型 a 的响应面和等高线图

Fig. 1 Response surface and contour plots of target model a



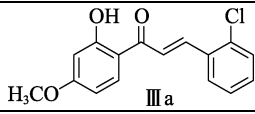
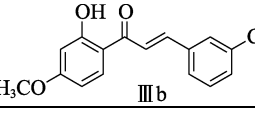
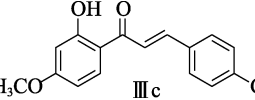
从图 1 看出, 温度、碱量、溶剂量对一氯查尔酮 a 产率的影响较明显。随着各因素的变化, 模型的响应面有明显改变。温度、碱量、溶剂量对产率 a 的影响呈现先升高后降低的趋势; 从等高线图看出, 等高线呈椭圆形, 且中心在图中, 说明选定范围有最优解, 各因素等高线有明显拉升, 说明各因素之间存在交互作用。通过模型拟合出最佳合成条件为: 碱量 6.0 mmol (为丹皮酚物质的量的 2 倍), 反应温度 70 °C, 无水乙醇用量 15 mL, 预测产率为 94.5%。

### 2.1.3 验证实验

根据拟合的最佳合成条件, 调整一氯查尔酮 a 的合成工艺为丹皮酚 3 mmol、邻氯苯甲醛 3.6 mmol、NaOH 6 mmol、无水乙醇 15 mL、温度 70 °C、回流 10 h, 平行实验 3 次得到平均产率为 93.7%。在此条件下对其他两种一氯查尔酮进行合成验证, 结果见表 6, b、c 平均产率分别为 92.3% 和 92.1%。

表 6 验证实验结果

Table 6 Optimize experimental results

序号	化合物	平均产率/%
1		93.7
2		92.3
3		92.1

## 2.2 一氯查尔酮及其黄酮的放大实验

为给产业化应用提供经验, 以 1.2.1 节和 1.2.2 节方法为基础, 放大原料量至 5 倍、10 倍, 合成 a~c。丹皮酚用量为 2.5 和 5.0 g, 对应的邻、间、对氯苯甲醛用量为 2.53 和 5.06 g, NaOH 用量为 1.20 和 2.41 g; 合成 a~c 的放大实验中, 一氯查尔酮质量为 2.5 和 10.0 g, I<sub>2</sub> 用量为 0.219 和 0.439 g, 放大实验结果见表 7。

表 7 放大实验结果

Table 7 Magnification of experimental results

产物	产率/%		
	实验量	放大 5 倍量	放大 10 倍量
a	93.7	91.4	92.4
b	92.3	93.7	92.1
c	92.1	90.1	91.1
a	88.6	88.1	87.5
b	87.7	88.9	87.1
c	86.1	84.7	85.6

由表 7 可知, 放大至实验量的 5、10 倍后, a~c 产率为 90.1%~93.7%, a~c 产率为 84.7%~88.9%, 说明该模型稳定性良好, 可实现批量化生产。

## 2.3 一氯查尔酮及其黄酮的紫外-可见吸收光谱、荧光光谱分析

一氯查尔酮及其黄酮的紫外-可见吸收光谱见图 2。

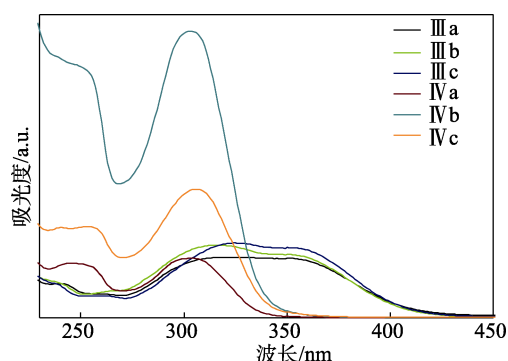


图 2 一氯查尔酮及其黄酮的 UV-Vis 吸收光谱

Fig. 2 UV-Vis absorption spectra of chalcones and flavones

由图 2 可以看出, a~c 均在 300~360 nm 处出现宽峰, 说明分子内有多共轭不饱和双键存在; a~c 的最大吸收波长分别为 301、306、303 nm, 对应吸光度为 0.30、0.67、1.51 a.u., 摩尔吸光系数 ( $\epsilon$ ) 分别为  $1.0 \times 10^4$ 、 $2.1 \times 10^4$ 、 $5 \times 10^4$  L/(mol·cm) ( $A=cbe$ , 其中  $A$  为样品吸光度, a.u.;  $c$  为样品浓度  $1 \times 10^{-5}$  mol/L;  $b$  为样品液层厚度 3 cm)。

一氯查尔酮及其黄酮的荧光光谱见图 3。

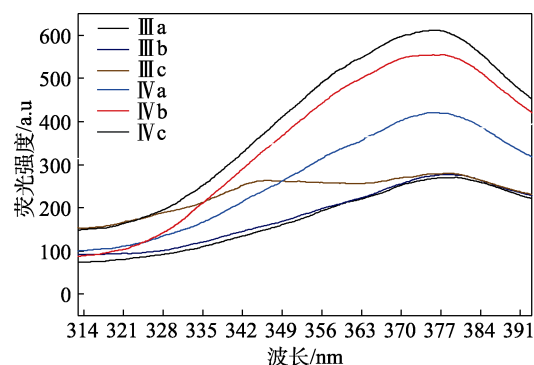


图 3 一氯查尔酮及其黄酮的荧光光谱

Fig. 3 Fluorescence spectra of chalcones and flavones

由图 3 可以看出, a~c 荧光强度均低于 300 a.u., a~c 在波长 375.8、377.6 和 376.8 nm 处荧光强度分别为 421.0、555.0、611.4 a.u., 荧光强度均比 a~c 强, 说明其具有优良的光物理和光化学性质, a~c 化合物表现出较好的非线性光学性能, 并可作为荧光探针与癌症细胞结合实现癌症细胞的识别检测。

### 3 结论

(1) 利用单因素实验对不同取代位次的一氯苯甲醛经过 Claisen-Schmidt 缩合反应合成一氯查尔酮进行初步实验, 以丹皮酚和不同取代位次的一氯苯甲醛在碱催化下合成一氯查尔酮, 筛选出能工业化生产的温度、碱量和溶剂量。进一步通过响应面实验优化合成一氯查尔酮的工艺条件为: 不同一氯苯甲醛 3.6 mmol、丹皮酚 3 mmol、无水乙醇 15 mL、NaOH 0.239 g (6.0 mmol)、70 °C 下回流 10 h, 此时合成的一氯查尔酮 a、b 和 c 的平均产率分别为 93.7%、92.3% 和 92.1%, 该工艺条件具有操作简单、原料易得、产率高等特点, 可实现规模化批量生产。

(2) 分别以 a~c 为原料, 碘催化关环合成一氯黄酮 a、b 和 c, 其产率分别为 88.6%、87.7% 和 86.1%, 放大 5、10 倍量实验中, a~c 的产率为 90.1%~93.7%, a~c 的产率为 84.7%~88.9%, 以天然产物丹皮酚为原料合成了一氯黄酮, 丰富了黄酮的种类。

(3) 测试合成的一氯查尔酮及其黄酮的紫外、荧光性能, 均有较好的紫外特征吸收和荧光性能, 一氯黄酮 a~c 表现出较好的非线性光学性能, 为其应用提供了参考。

#### 参考文献:

- [1] FANG Q L (方琦璐), XIN W X (辛文秀), LI Q L (李清林), *et al.* Research progress on the potential application of chalcone and its derivatives in prevention and treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19)[J]. *Drugs & Clinic (现代药物与临床)*, 2020, 35(4): 620-624.
- [2] SUN M, WANG Y Y, YUAN M H, *et al.* Angiogenesis, anti-tumor, and anti-metastatic activity of novel  $\alpha$ -substituted hetero-aromatic chalcone hybrids as inhibitors of microtubule polymerization[J]. *Frontiers in Chemistry*, 2021, 9(1): 766201.
- [3] VACHIRA C, KHANITTHA P, PIYATIDA K, *et al.* Microwave-assisted extraction of anticancer flavonoid, 2',4'-dihydroxy-6'-methoxy-3',5'-dimethyl chalcone (DMC), rich extract from *Syzygium nervosum* fruits[J]. *Molecules*, 2022, 27(4): 1397.
- [4] TIAHJANDARIE T S, TANJUNG M, SAPUTRI R D, *et al.* Cytotoxicity evaluation of two new chalcones from the leaves of *Flemingia macrophylla* (Willd.) Merr[J]. *Phytochemistry Letters*, 2021, 44: 78-81.
- [5] AIJAZ A, MOHMMAD Y W, MRUDULA P, *et al.* Synergistic antifungal effect of cyclized chalcone derivatives and fluconazole against *Candida albicans*[J]. *Medicinal Chemistry Communication*, 2017, 8(12): 2195-2207.
- [6] HUSSEIN K A, SHIHAB N L, SAEED B A. Synthesis, identification and study of the anti-microbial activity of novel chalcone and epoxy chalcone compounds[J]. *Egyptian Journal of Chemistry*, 2021, 64(5): 2297-2304.
- [7] DE B D H A, ALMEIDA N F W Q, RIBEIRO L R, *et al.* Synthesis, structural and spectroscopic analysis, and antiproliferative activity of chalcone derivate (*E*)-1-(4-aminophenyl)-3-(benzo[b]thiophen-2-yl) prop-2-en-1-one in *Trypanosoma cruzi*[J]. *Journal of Molecular Structure*, 2022, 1253: 132197.
- [8] JUNG J C, YONGNAM L, DONGGUK M, *et al.* Practical synthesis of chalcone derivatives and their biological activities[J]. *Molecules*, 2017, 22(11): 1872.
- [9] LAI P H (赖普辉), TIAN G H (田光辉), JI X H (季晓晖), *et al.* Synthesis and antibacterial activity of novel 2'-hydroxy-4'-methoxy-3-nitrochalcone[J]. *Chinese Journal of Synthetic Chemistry (合成化学)*, 2010, 18(4): 465-467.
- [10] LIU C F (刘存芳), WANG J H (王俊宏), SHAO X Z (邵先钊), *et al.* Preparation and crystal structure of paeonol derivatives by alkali-catalyzed aldol condensation reaction[J]. *Science Technology and Engineering (科学技术与工程)*, 2017, 17(30): 155-160.
- [11] LAI P H (赖普辉), TIAN G H (田光辉), ZHAO H (赵桦). Synthesis and antibacterial activity of paeonol derivatives[J]. *Journal of Wuhan University: Natural Science Edition (武汉大学学报:理学版)*, 2010, 56(5): 523-526.
- [12] LAI P H (赖普辉), TIAN G H (田光辉), LIU C F (刘存芳). Synthesis and characterization of novel paeonol derivative[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae (中国实验方剂学杂志)*, 2011, 17(9): 95-100.
- [13] YAN Y (延永), ZHANG Y L (张亦琳), WU Y L (吴永玲), *et al.* Optimization of one-pot synthesis of flavonols[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2022, 39(3): 627-632.
- [14] YANG Z (杨争), MIGEGULLI M (米热古丽·买买提), MUHEBULI A (木合布力·阿布力孜), *et al.* Microwave liquid phase synthesis of 4-halogenated-2',4',5'-trimethoxylchalcone derivatives and their anticervical cancer activity *in vitro*[J]. *Journal of Xinjiang Medical University (新疆医科大学学报)*, 2019, 42(1): 35-41, 46.
- [15] HUANG R, ZHANG Y, SHEN S Y, *et al.* Antioxidant and pancreatic lipase inhibitory effects of flavonoids from different citrus peel extracts: An *in vitro* study[J]. *Food Chemistry*, 2020, 326: 126785.
- [16] FRANCO E, CONTESINI F, LIMA D, *et al.* Enzyme-assisted modification of flavonoids from *matricaria chamomilla*: Antioxidant activity and inhibitory effect on digestive enzymes[J]. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2020, 35(1): 42-49.
- [17] SUN L L (孙莉莉), ZHAO Y M (赵永梅), LUO W (罗稳). Synthesis and activity of 7-hydroxyl flavone[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2016, 33(2): 172-175.
- [18] FANG Z X (房忠雪), JIN Q H (金琦浩), WEN H Y (文浩宇), *et al.* High efficiency synthesis of flavonoid drug molecules[J/OL]. *University Chemistry (大学化学)*: 1-7[2022-08-30]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1815.O6.20220524.1927.004.html>.
- [19] ZHANG C (张晨), LYU N (吕宁), LI X Y (李学燕), *et al.* Study on synthesis and technology of halogenated 5-hydroxyl flavone derivatives[J]. *Contemporary Chemical Industry (当代化工)*, 2022, 51(6): 1380-1383.
- [20] HUANG C S (黄初升), CHEN J C (陈积常), LIU H X (刘红星). Synthesis and bioactivity of halogenated flavonoids[J]. *Natural Products Research and Development (天然产物研究与开发)*, 2013, 25(2): 288-291, 189.
- [21] SANTOS R A, PINTO D, MAGALHAES M, *et al.* Halogenated flavones and isoflavones: A state-of-art on their synthesis[J]. *Current Organic Synthesis*, 2020, 17(6): 415-425.
- [22] MA X L (马献力), HUANG L (黄琳), SU Y (苏燕), *et al.* Synthesis and antibacterial activity of *N*-benzylhydrazone[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2017, 34(9): 1023-1029.