

# 基于培养本科生创新应用能力的“黄酮类化合物的化学合成”综合化学实验的开发与实践

程辉成<sup>1,2</sup>, 陈青青<sup>3</sup>, 林颖瞳<sup>3</sup>, 张柳燕<sup>1</sup>, 袁晨峰<sup>2</sup>, 周建敏<sup>1</sup>, 马姣丽<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>广东石油化工学院化学学院, 广东 茂名

<sup>2</sup>茂名长丰石化有限公司, 广东 茂名

<sup>3</sup>广东石油化工学院化学工程学院, 广东 茂名

收稿日期: 2023年6月16日; 录用日期: 2023年8月8日; 发布日期: 2023年8月17日

## 摘要

黄酮类化合物是一类重要的天然有机化合物, 有抗癌、抗氧化、抗炎、降低血管脆性等多种药理作用, 长期以来备受人们的关注。本文设计以邻羟基苯乙酮与苯甲酰氯为原料的“黄酮化合物的化学合成”综合性实验, 不仅让学生巩固抽滤、干燥、过滤及重结晶等基本实验操作, 而且可以进一步加深理解有机化学中Baker-Venkataraman分子重排反应理论知识和酮式-烯醇互变的现象。学生可操作自动熔点分析仪、傅里叶变换原位红外光谱仪、核磁共振光谱仪、质谱仪等分析仪器, 对中间体和产物的结构进行表征。从基础实验和结构谱分析入手, 进行有机化合物合成一般过程的实践操作, 巩固和拓展有机化学的理论知识, 有助于培养学生的动手实践能力和创新应用能力。

## 关键词

创新应用能力的培养, 实验教学, 黄酮类化合物, 烯醇式-酮式互变异构

## Development and Practice of Comprehensive Chemistry Experiment “Chemical Synthesis of Flavonoids” with the Aim of Cultivating Undergraduate Students’ Innovation and Application Capabilities

Huicheng Cheng<sup>1,2</sup>, Qingqing Chen<sup>3</sup>, Yingtong Lin<sup>3</sup>, Liuyan Zhang<sup>1</sup>, Chenfeng Yuan<sup>2</sup>,

\*通讯作者。

文章引用: 程辉成, 陈青青, 林颖瞳, 张柳燕, 袁晨峰, 周建敏, 马姣丽. 基于培养本科生创新应用能力的“黄酮类化合物的化学合成”综合化学实验的开发与实践[J]. 创新教育研究, 2023, 11(8): 2265-2271.

DOI: 10.12677/ces.2023.118334

## Jianmin Zhou<sup>1</sup>, Jiaoli Ma<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>College of Chemistry, Guangdong University of Petrochemical Technology, Maoming Guangdong

<sup>2</sup>Maoming Changfeng Petroleum & Chemical Co., Maoming Guangdong

<sup>3</sup>College of Chemical Engineering, Guangdong University of Petrochemical Technology, Maoming Guangdong

Received: Jun. 16<sup>th</sup>, 2023; accepted: Aug. 8<sup>th</sup>, 2023; published: Aug. 17<sup>th</sup>, 2023

### Abstract

Flavonoids are an important class of natural organic compounds with various pharmacological effects such as anti-cancer, anti-oxidation, anti-inflammatory, and reducing vascular fragility, etc., which have attracted a great deal of attention for a long time. We designed a comprehensive experiment of “chemical synthesis of flavonoids” using *o*-hydroxyacetophenone and benzoyl chloride as raw materials, which not only allows students to consolidate basic experimental operations such as suction filtration, drying, filtration, and recrystallization, but also further deepen their understanding of the Baker-Venkataraman molecular rearrangement reaction and enol-keto tautomerization in organic chemistry. Students can operate automatic melting point analyzer, fourier transform *in-situ* infrared spectrometer, nuclear magnetic resonance spectrometer, mass spectrometer and other analytical instruments to characterize the structure of intermediates and products. Starting from basic experiments and structural spectrum analysis, practical operation from the general process of synthesis of organic compounds can consolidate and expand the theoretical knowledge of organic chemistry, which will help cultivate students’ hands-on practical ability and research and innovation ability.

### Keywords

Cultivation of Innovation and Application Ability, Experimental Teaching, Flavonoids, Enol-Keto Tautomerization

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

大学综合化学实验是以有机化学和有机化学实验、波谱分析、仪器分析化学等为主多门化学学科交叉的综合性实验，学生通过对大学综合化学实验的学习，加深对有机化学、有机化学实验、分析化学及无机化学基础知识和基本原理的理解，熟练和规范地进行化学实验的基本操作，掌握实验技术和基本技能[1][2][3]。学生通过亲自操作自动熔点分析仪、傅里叶变换原位红外光谱仪、核磁共振光谱仪、液相色谱质谱仪等精密仪器，了解实验室通用设备技术、使用注意事项、实验数据分析与处理的一般过程，做到理论教学与实践教学相结合，实现理论和实践相统一的教育理念，为今后的职业生涯和科研工作奠定坚实的基础。

在原有的从植物中提取黄酮化合物实验的基础上，本文以 2'-羟基苯乙酮与苯甲醛为原料的“黄酮类化合物的化学合成”综合性实验。该反应涉及酯化、Baker-Venkataraman 重排、Claisen 缩合环化等反应，本实验操作过程简单容易控制，重复性好，可进行多次实验。通过熔点、红外、核磁共振、质谱等手段对中间体和产物进行了表征，最终确定目标化合物的结构。通过综合性实验的设计，不仅可以让学生熟

悉规范进行基础实验操作, 巩固仪器分析化学和波谱分析的基本原理及应用, 而且可以进一步加深有机化学课程中分子重排反应等基本理论知识, 提升学生对有机化合物的合成过程的科学认识。

## 2. 实验目的

掌握黄酮的合成原理和实验操作; 掌握酯化反应、Baker-Venkataraman 重排反应的原理和实验操作; 掌握 Claisen 缩合环化的方法和实验操作; 巩固蒸馏、抽滤、重结晶等基本操作; 掌握旋转蒸发仪、熔点仪测定、核磁共振仪、液相色谱质谱仪的使用方法; 熟悉有机化合物的合成研究方法。

## 3. 实验原理

黄酮类化合物, 又称生物类黄酮, 指具有色酮环与苯环为基本结构的一类化合物的总称。由于这一体系的化合物大多为黄色或淡黄色, 所以被称为黄酮类化合物[4]。黄酮类化合物是一类具重要的有机化合物, 广泛存在于植物的叶、花、根、茎、果实等中, 其具有抗癌、抗氧化、抗炎、降低血管脆性、抗病毒、增强免疫力和护肝等多种药理作用, 长期以来受到人们的关注[5] [6]。黄酮的获取途径有两个, 通过植物中提取得到, 或者通过化学合成的途径获得[7] [8], 但植物中黄酮大多与糖结合, 以黄酮苷的形式存在, 少部分以游离态存在, 生物提取法存在提取率低、成本高、生产能力有限等弊端, 导致无法大规模的生产获取黄酮。本文以 2'-羟基苯乙酮与苯甲酰氯为原料开展“黄酮化合物的化学合成”综合性实验(图 1)。首先, 在吡啶为碱的作用下 2'-羟基苯乙酮与苯甲酰氯通过酯化反应生成邻苯甲酰氧基苯乙酮[7] [8]; 随后, 邻苯甲酰氧基苯乙酮由碱作用形成烯醇酸盐, 进行分子内酰基转移从而生成 1-(2-羟基苯基)-3-苯基-1,3-丙二酮[9]; 在氯化铁的催化下,  $\beta$ -丙二酮环合得到黄酮类化合物[10]。

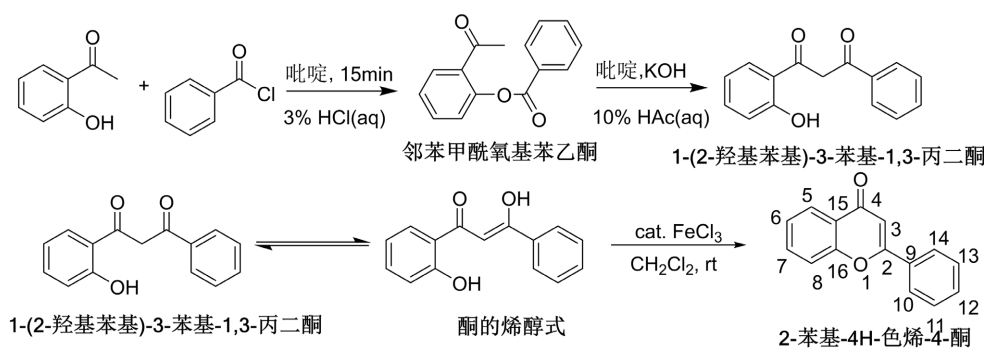


Figure 1. Synthesis route of flavone  
图 1. 黄酮的合成路线

## 4. 试剂和仪器

**试剂:** 2'-羟基苯乙酮, 苯甲酰氯, 吡啶, 甲醇, 乙酸, 乙酸乙酯, 二甲基亚砜, 石油醚, 盐酸, 无水硫酸钠, 蒸馏水, 氘代氯仿。

**仪器:** 50 mL 单口瓶, 150 mL 三口瓶, 250 mL 分液漏斗, 集热式磁力搅拌器, 旋转蒸发仪, Bruker 400-MR 型核磁共振仪, RD-II 型显微熔点仪测定, Waters 超高效液相色谱/串联质谱; GF254 高效薄层层析硅胶板, 青岛海洋硅胶层析硅胶(试剂级 200~300 目), WFH-204B 手提式紫外灯。

## 5. 实验内容

### 5.1. 邻苯甲酰氧基苯乙酮的合成

在无水吡啶中, 2'-羟基苯乙酮合成(0.1 mol)和苯甲酰氯(0.15 mol)的混合搅拌。在反应过程中, 混合

物放出热量, 约 15 min 后当温度降到室温时。将混合物在不断搅拌下倒入含有碎冰的 3% 盐酸溶液中, 产生大量固体沉淀。然后, 固体残余物过滤并用甲醇和水洗涤。该将过滤的固体在空气中晾干, 用甲醇重结晶得到白色沉淀物邻苯甲酰氧基苯乙酮, 产率 95%。熔点为 86°C~87°C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.25~8.20 (2H, m), 7.90~7.85 (1H, m), 7.67~7.22 (6H, m), 2.55 (3H, s).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 197.4, 165.1, 149.3, 133.7, 133.3, 131.3, 130.2, 129.2, 128.6, 126.1, 123.9, 29.7; MS (EI),  $m/z$  = 210。

### 5.2. 1-(2-羟基苯基)-3-苯基-1,3-丙二酮的合成

将邻苯甲酰氧基苯乙酮的溶解到无水吡啶中, 搅拌加入 85% 氢氧化钾。大约 15 min, 逐渐出现取代的羟基二苯甲酰甲烷钾盐的黄色沉淀物, 反应混合物降至室温。然后, 用 100 mL 10% 乙酸酸化使其脱盐化合物, 过滤并干燥得到淡黄色沉淀物 1-(2-羟基苯基)-3-苯基-1,3-丙二酮, 产率为 85%, 熔点为 87.5°C~88.5°C, 与相关文献报道一致[5] [6]。该物质氢谱核磁表征发现存在酮式-烯醇式互变异构, 验证了酮式和烯醇式互变的有机理论, 其中酮式和烯醇式比例为 10:1, 酮式结构:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.55 (s, 1H), 12.11 (s, 1H), 7.98~7.91 (m, 2H), 7.79~7.45 (m, 1H), 7.57~7.54 (m, 1H), 7.52~7.46 (m, 3H), 7.02~7.00 (m, 1H), 6.95~6.90 (m, 1H), 6.84 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 195.8, 177.6, 162.6, 135.9, 133.7, 132.5, 128.9, 128.6, 126.9, 119.2, 119.1, 118.9, 92.4; 烯醇式结构:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.96 (s, 1H<sup>\*</sup>), 8.03~8.00 (m, 2H<sup>\*</sup>), 7.79~7.45 (m, 1H<sup>\*</sup>), 7.63~7.60 (m, 1H<sup>\*</sup>), 7.45~7.44 (m, 3H<sup>\*</sup>), 7.02~7.00 (m, 1H<sup>\*</sup>), 6.95~6.90 (m, 1H<sup>\*</sup>), 4.63 (s, 2H<sup>\*</sup>);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 200.3<sup>\*</sup>, 193.6<sup>\*</sup>, 162.9<sup>\*</sup>, 137.2<sup>\*</sup>, 136.2<sup>\*</sup>, 134.0<sup>\*</sup>, 131.0<sup>\*</sup>, 129.0<sup>\*</sup>, 119.5<sup>\*</sup>, 119.4<sup>\*</sup>, 118.8<sup>\*</sup>, 50.0<sup>\*</sup>; IR (KBr  $\text{cm}^{-1}$ ): 3058, 1903, 1797, 1610, 1298, 1188, 1039, 898, 729, 617, 449; MS (ESI)  $m/z$  = 263.07  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

### 5.3. 黄酮的合成

将 1-(2-羟基苯基)-3-苯基-1,3-丙二酮 240 mg (1.0 mmol),  $\text{FeCl}_3$  加入  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液中, 在室温下搅拌, TLC 监测直至原料消失。然后, 将反应混合物剧烈倒入碎冰中搅拌, 过滤得到固体, 并用蒸馏水洗涤固体, 干燥后得到白色固体产物, 产率 95%, 熔点为 96°C~97°C。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.23 (dd, 1H,  $J$  = 8.2, 1.7 Hz), 7.91~7.93 (m, 2H), 7.69 (t, 1H,  $J$  = 8.2 Hz), 7.51~7.57 (m, 4H), 7.41 (t, 1H,  $J$  = 8.2 Hz), 6.82 (s, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 178.51, 163.47, 156.32, 133.83, 131.66, 131.66, 129.10, 126.35, 125.76, 125.28, 124.02, 118.14, 107.65. IR: (C=O) 1645  $\text{cm}^{-1}$  (s), (C-O) (1375~1128)  $\text{cm}^{-1}$ . MS (ESI)  $m/z$  = 223.07  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### 5.4. 目标产物的核磁谱图解析

首先, 指导老师带领学生参观并讲解 400 MHz 核磁共振仪器的原理与操作方法; 然后, 将 5 mg 样品溶于氘代氯仿, 每组指派一名学生代表上机操作进行  $^1\text{H NMR}$  和  $^{13}\text{C NMR}$  测定, 获得本组产品的核磁共振谱图; 最后, 组织学生讨论并对核磁共振谱图进行解析和归属, 教师加以总结与补充。图 2 和图 3 为学生所做黄酮的核磁氢谱和碳谱。

2-苯基-4H-色烯-4-酮的氢核磁谱数据中,  $\delta$  6.82 的单峰(1H), 对应吡喃环的氢, 因为受到苯环和羰基的去屏蔽作用, 较一般芳香氢的化学位移小;  $\delta$  7.41 为 6 号位置的氢, 因为 5 号和 7 号位置氢的偶合作用使其裂分为三重峰(1H);  $\delta$  7.51~7.57 的芳香区有多重峰核磁信号(4H), 对应的是苯环上为 6、11、12、13 号位置的 4 个氢;  $\delta$  7.69 对应的是 7 号位置的氢(1H), 因为 6 号和 8 号位置氢的偶合使其裂分为三重峰;  $\delta$  7.91~7.93 为多重峰(2H), 对应苯环 10、14 号位置的氢;  $\delta$  8.23 对应苯环 5 号位置的氢(1H), 因为 6 号的偶合作用和 7 号位置氢间位偶合作用使其裂分为双二重峰, 受到苯环和羰基的屏蔽作用, 氢的化学位移较大。



向低场位移,所以化学位移值较大; $\delta$  125.28 是芳环氧原子对位 6 号位置的碳原子; $\delta$  125.76 是 5 号位置的碳原子; $\delta$  126.35 是邻位连有羟基的 10 号和 14 号位置的碳原子; $\delta$  129.10 是间位连有烯醇式双键的 11 号和 13 号位置的苯环碳原子; 131.66 (低)是对位连有烯醇式双键的 9 号位置的苯环碳原子; 131.66 (高)是对位连有羟基的 12 号位置的苯环碳原子; $\delta$  133.83 是连有羰基的芳环对位 7 号位置碳原子,化学位移值较大; $\delta$  156.32 是与氧原子相连 16 号位置芳环碳原子,化学位移值较大; $\delta$  163.47 是与芳环相连的烯醇式双键 2 号位置碳原子,化学位移值较大; $\delta$  178.51 是 4 号位置羰基碳原子,羰基  $n-\pi^*$  跃迁,  $\Delta E$  小,共振位置在低场,所以化学位移值较大。通过对 2-苯基-4H-色烯-4-酮核磁谱图的解析和碳氢谱图的相互印证,确认了所合成的产物即为目标化合物。

## 6. 结论

本实验以 2'-羟基苯乙酮与苯甲酰氯为基本原料出发设计了“黄酮及其衍生物的化学合成”综合性实验,经过 Baker-Venkataraman 重排反应生成重要的中间体 2'-羟基查耳酮。2'-羟基查耳酮经过迈克尔加成环化生成二氢黄酮,经过氧化剂的氧化关环则生成黄酮化合物,基本涵盖了有机合成的研究过程。该实验过程涉及的酯化、Baker-Venkataraman 重排、Claisen 缩合环化等反应以及中间体的烯醇互变的鉴定皆与有机合成课程紧密相关。通过熔点、红外、核磁共振、液相色谱质谱仪等手段对产物的结构进行了表征,拓展了学生的相关实验技能。

本实验容易操作,产率较高,重复性较好,建议学生分组进行,一般分为 4~6 人一组。2'-羟基查耳酮的合成安排 4 学时(4 学时包括前期安排、实验操作及后处理,反应过夜时间不计在内),2-苯基-4H-色烯-4-酮的合成安排 4 学时,3-苯基苯并二氢吡喃-4-酮的合成安排 6 学时,以上教学内容可在 16 学时内完成,适合掌握有机化学理论知识以及熟悉基础实验操作的高年级学生使用。

通过对液相-质谱、 $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 图谱的解析,学生加深了质谱及核磁对化合物结构佐证的认识。在实验教学过程中,学生表现出较高的积极性,积极协作,操作基本规范,能够有效地解释实验现象和对实验结果进行充分的讨论。通过综合设计实验,让学生借助蒸馏、过滤、萃取、柱层析色谱等基本操作实验,深化有机化合物合成过程中的认识,体现了理论教学和实践教学的高度融合的教学理念。从基础实验及结构图谱分析出发,科研有机合成实验反哺有机化学基础实验,学生在科学的理念、思维方法和实践中创新,有助于科学的思维方法和创新实践能力的培养。

## 基金项目

2023 年广东省科技创新战略专项茂名市科技创新支撑项目(2023S003035); 茂名绿色化工研究院“扬帆计划”应用创新项目(702/92340004, 702/92340003), 广东省大学生创新创业训练项目(73323210, 733232100), 广东石油化工学院校级课题教育教学改革研究项目(2021JY08, 2021JY24), 广东石油化工学院校级课程思政改革项目(KCSZ202229)。

## 参考文献

- [1] 程辉成,周建敏,黄艳仙,等. 环状二苯基碘盐的合成、表征与应用——大学综合化学实验[J]. 化学教育(中英文), 2020, 41(10): 41-44.
- [2] 牛余忠,杨正龙,陈厚,等. 研究性实验教学探索与应用型人才培养——以巯基聚倍半硅氧烷的制备及其吸附性能实验为例[J]. 化学教育, 2014, 35(20): 27-30.
- [3] 程辉成,陈宝茹,周立超,等. 基于培养学生科学实验能力的大学综合化学实验设计与实践: 咖啡因的化学合成与表征[J]. 化学教育(中英文), 2020, 41(22): 58-61.
- [4] 吴继洲,孔令义. 天然药物化学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2008.

- 
- [5] 沈小燕. 浅谈天然药物中黄酮类化合物的研究进展[J]. 中国食品工业, 2010(12): 44-45.
- [6] 延玺, 刘会青, 邹永青, 等. 黄酮类化合物生理活性及合成研究进展[J]. 有机化学, 2008, 28(9): 1534-1544.
- [7] 李厚金, 朱可佳, 陈六平. 黄酮化合物的合成: 推荐一个大学有机化学实验[J]. 大学化学, 2013, 28(5): 47-50.
- [8] 李霞, 张玉军. 黄酮化合物的合成[J]. 哈尔滨师范大学自然科学学报, 2014, 30(4): 83-86.
- [9] Singh, M., Kaur, M., Vyas, B., *et al.* (2018) Design, Synthesis and Biological Evaluation of 2-Phenyl-4H-Chromen-4-One Derivatives as Polyfunctional Compounds against Alzheimer's Disease. *Medicinal Chemistry Research*, **27**, 520-530. <https://doi.org/10.1007/s00044-017-2078-4>
- [10] Zubaidha, P.K., Hashmi, A.M. and Bhosale, R.S. (2005) FeCl<sub>3</sub> Catalyzed Dehydrative Cyclization of 1,3-(Diaryldiketones) to Flavones. *Heterocyclic Communications*, **11**, 97-100. <https://doi.org/10.1515/HC.2005.11.1.97>