



Tạp chí Khoa học và Kinh tế Phát triển
Trường Đại học Nam Cần Thơ

Website: jsde.nctu.edu.vn



Tổng hợp hiệu quả dẫn xuất Chalcone sử dụng Ketone hoặc Aldehyde làm nguyên liệu chính bằng phương pháp ngưng tụ Claisen-Schmidt: Cập nhật các thông tin mới gần đây

Nguyễn Cường Quốc^{1,2}, Phan Nguyệt Thơ^{1,2}, Nguyễn Hải Đăng^{1,2}, Nguyễn Thiên Hương^{1,2},
Đương Quốc Việt^{1,2}, Nguyễn Duy Tuấn³, Thái Thị Cẩm⁴, Trần Duy Khang⁴, Nguyễn Trọng Tuấn¹ và
Trần Quang Đệ^{1,2*}

¹Bộ môn Hoá học, Khoa Khoa học Tự nhiên, Đại học Cần Thơ

²Phòng thí nghiệm Kỹ thuật phân tích (1.16/ATL), Tòa nhà Công nghệ cao, Đại học Cần Thơ

³Khoa Y, Trường Đại học Nam Cần Thơ

⁴Khoa Dược, Trường Đại học Nam Cần Thơ

*Người chịu trách nhiệm bài viết: Trần Quang Đệ (email: tqde@ctu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 10/8/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận: 20/11/2023

Title: Efficient synthesis of Chalcone derivatives using Ketone or Aldehyde as the main raw material by Claisen-Schmidt condensation method:
Update on recent information

Keywords: antiviral, cancer, chalcone, Claisen-Schmidt, Heck, Wittig.

Từ khóa: chalcone, Claisen-Schmidt, chống virus, phản ứng Heck, phản ứng Wittig, ung thư.

ABSTRACT

Chalcones are a unique and significant group of chemical compounds that are naturally found in various plant species. They have the potential for antibacterial, antiviral, antifungal, and antioxidant activities, making them promising candidates for the development of new drugs. Ongoing research is focused on optimizing their biological and chemical properties to meet the stringent requirements of pharmaceutical and biological applications. The Claisen-Schmidt condensation reaction is a commonly used method for chalcones synthesis. This article aimed to present synthetic methods of chalcones based on the Claisen-Schmidt reaction. The advantages and disadvantages of different catalysts conditions for the Claisen-Schmidt condensation were also discussed.

TÓM TẮT

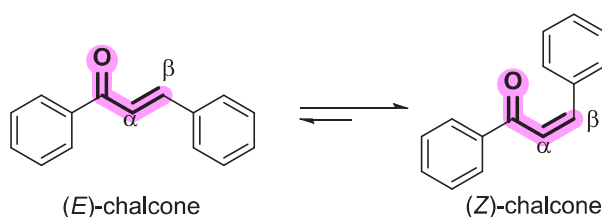
Chalcone là một nhóm hợp chất hóa học độc đáo và quan trọng, được tìm thấy tự nhiên trong nhiều loại thực vật. Chúng có tiềm năng kháng khuẩn, kháng vi-rút, kháng nấm và hoạt tính chống oxy hóa, điều này hứa hẹn trong việc phát triển thành các loại thuốc mới. Các nghiên cứu đang tập trung vào tối ưu hóa tính chất sinh học và hóa học của chalcone để đáp ứng các yêu

cầu khát khe của các ứng dụng dược phẩm và sinh học. Phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt là một phương pháp phổ biến để tổng hợp chalcone. Nghiên cứu này tập trung trình bày các phương pháp tổng hợp chalcone dựa trên phản ứng Claisen-Schmidt. Một số ưu và nhược điểm về các điều kiện xúc tác và các bước phát triển cho phương pháp đã được thảo luận trong bản thảo này.

1. GIỚI THIỆU

Chalcone (Hình 1) là một cấu trúc hóa học đơn giản xuất hiện tự nhiên trong nhiều hợp chất và được phân bố rộng rãi trong rau quả, trà và các loại cây khác. Từ "chalcone" xuất phát từ tiếng Hy Lạp "chalcos", có nghĩa là "đồng", liên quan đến màu sắc của hầu hết các chalcone tự

nhiên (màu vàng nhạt đến vàng nâu). Cấu trúc chính của chalcone gọi là chalconoid, là 1,3-diaryl-2-propen-1-on, tồn tại dưới dạng hai hợp chất đồng phân *trans* và *cis*. Trong đó, chất đồng phân *trans* ổn định hơn về mặt nhiệt động học [1],[2].



Hình 1. Chalcone (chalconoid)

Các hợp chất chalcone thu hút nhiều sự quan tâm không chỉ từ khía cạnh tổng hợp và sinh học mà còn bởi những hoạt tính sinh học đa dạng và thú vị của nó. Trong hàng ngàn năm qua, chalcone đã được sử dụng trong cây cỏ và thảo dược để điều trị nhiều rối loạn y tế như ung thư, viêm nhiễm và tiểu đường. Một số hợp chất dựa trên chalcone đã được chấp thuận sử dụng trong lâm sàng, chẳng hạn như metochalcone là một loại thuốc kích mật và sofalcone từng được sử dụng để điều trị loét và bảo vệ niêm mạc [1],[5].

Mặc dù chalcone đã được nghiên cứu rộng rãi với nhiều bài viết tổng quan đã xuất bản, cơ chế hoạt động chính xác của nó trong các hoạt tính sinh học đa dạng vẫn chưa được hiểu rõ. Bài viết này nhằm tập trung vào những tiến bộ

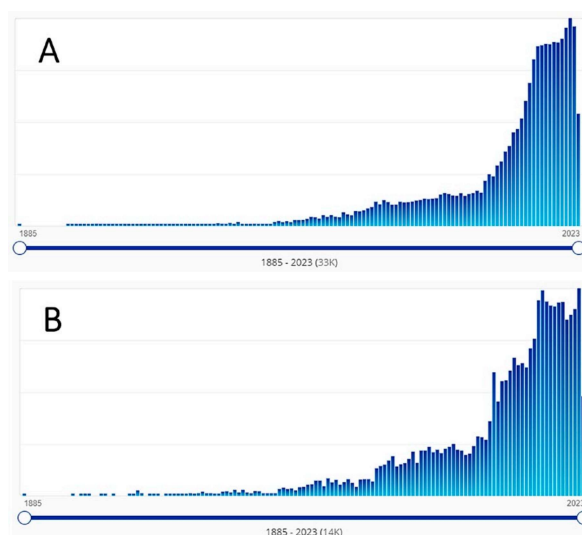
gần đây trong việc sử dụng chalcone như một cấu trúc quan trọng trong hóa học dược, đặc biệt là các nghiên cứu về sử dụng phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt để điều chế chalcone. Bài viết sẽ tổng hợp một số khía cạnh của việc sử dụng chalcone, bao gồm sinh tổng hợp, phương pháp tổng hợp và ứng dụng phát triển, cũng như các nghiên cứu trong 3 năm gần đây về các hợp chất chalcone.

2. PHƯƠNG TIỆN VÀ PHƯƠNG PHÁP

Nghiên cứu được thực hiện bằng phương pháp tổng hợp tài liệu theo các chủ đề sau đây:

2.1 Chalcone từ nguồn tự nhiên

Chalcone là khung sườn của nhiều hợp chất thú vị về mặt sinh học từ đa dạng các nguồn tự nhiên. Chúng đã thu hút sự chú ý cho các nghiên cứu trong nhiều thập kỷ qua (Hình 2).



**Hình 2. Biểu đồ phân bố các nghiên cứu về chalcone được tra cứu trên hệ thống SciFinder".
Tra cứu theo từ khoá “chalcone” (A) và tra cứu theo cấu trúc chalcone (B)**

Như trong nhiều bài báo, thuật ngữ “chalcone” thường dùng để chỉ các hóa chất chứa nhóm carbonyl α , β bất bão hoà (không no) [2],[5]. Do đó, họ chalcone có sự đa dạng về cấu trúc rộng rãi và có thể được tạm phân loại thành hai loại: khung sườn chalcone đơn giản/cổ điển và chalcone lai với khung lõi là 1,3-diaryl 2-propen-1-one. Bichalcone, chẳng hạn như rhuschalcone từ *Rhus pyroides*, chứa hai gốc chalcone trong một cấu trúc duy nhất [6]. Dihydrochalcone, chẳng hạn như flenchalcone từ *Flemingia philippinensis*, là một nhóm các hợp chất có liên kết đôi không bão hòa α,β bị khử [7]. Đầu năm 2020 đến nay, một số hợp chất chalcone đã được phân lập từ các nguồn thực vật khác nhau với cấu trúc đa dạng và hoạt tính tiềm năng (Bảng 1). Một số hợp chất cho thấy khả năng gây độc tế bào đáng kể và là nhân tố cho các công việc phát triển thuốc điều trị ung thư.

2.2 Sinh tổng hợp chalcone

Chalcone synthase (CHS), siêu họ polyketide synthase (PKS) loại III đầu tiên được phát hiện vào những năm 1970, là một enzyme

phổ biến ở thực vật bậc cao [8]. CHS cũng đã được phát hiện ở một số loài thực vật bậc thấp, chẳng hạn như *Marchantia polymorpha* [9]. CHS chịu trách nhiệm sinh tổng hợp các chalcone khác nhau. Các enzyme họ CHS có liên quan đến quá trình sinh tổng hợp các chất chuyển hóa thứ cấp đa dạng, bao gồm flavonoid, stilben và aurones. Noel và các cộng sự đã phát triển một khung quan trọng cho cơ chế sinh tổng hợp bằng cách kết tinh CHS từ cây họ đậu *Medicago sativa*, một quá trình cung cấp thông tin cấu trúc rõ ràng về quá trình sinh tổng hợp chalcone [10]. CHS tạo ra chalcon bằng cách chuyển một nửa coumaroyl từ một 4-coumaroyl-coenzyme A (CoA) sang Cys164 như là bước đầu tiên. Sau đó, ba thioester malonyl-CoA tạo thành chất trung gian thông qua phản ứng polyketide. Sau khi tạo ra một tetraketide liên kết với thioester, một chu kỳ kiểu Claisen đặc hiệu theo vùng xảy ra và tạo thành một hệ thống vòng mới để tạo ra chalcone naringenin. Các quá trình sinh tổng hợp chalcone và sơ đồ đã được chúng tôi miêu tả khá chi tiết trong bài “Đánh giá sơ lược về tiềm năng

điều trị bệnh ung thư của các dẫn xuất chalcone” được xuất bản trên Tạp chí Khoa học và Phát triển Kinh tế, Số 19 gần đây [11].

2.3 Tổng hợp chalcone trong phòng thí nghiệm

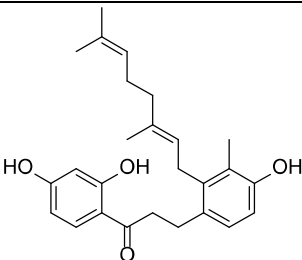
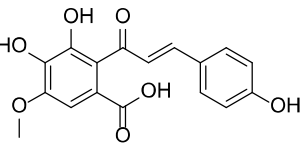
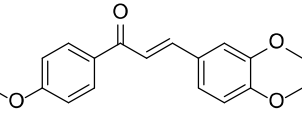
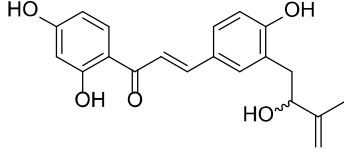
Có nhiều phương pháp để tổng hợp chalcone trong phòng thí nghiệm (Hình 3), phổ biến nhất vẫn là ngưng tụ Claisen–Schmidt [12]. Vì quá trình ngưng tụ Claisen–Schmidt đôi khi dẫn đến tạo ra một hỗn hợp phức tạp khó tinh chế để tạo ra hợp chất chalcone tinh khiết mong muốn, các phản ứng nổi tiếng khác đã được khám phá để tổng hợp chalcone, bao gồm các phản ứng ghép cặp chéo (phản ứng Suzuki, phản ứng Heck, phản ứng Julia–Kocienski, phản ứng Wittig), acyl hóa Friedel–Crafts, vv [1-5]. Trong bài đánh giá này, chúng tôi chủ yếu thảo luận về phương pháp ngưng tụ Claisen–Schmidt, đưa ra

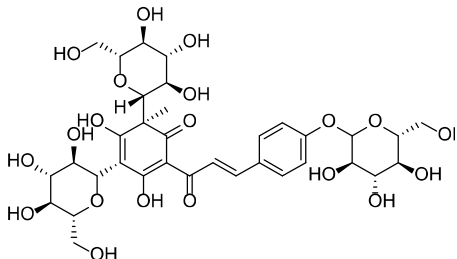
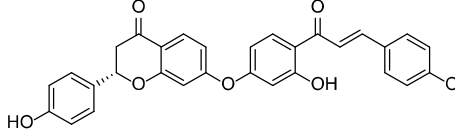
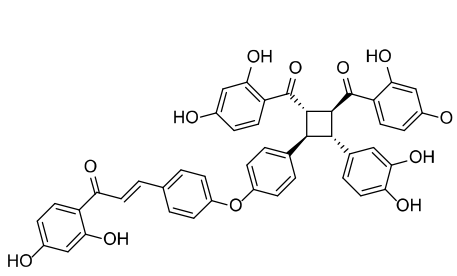
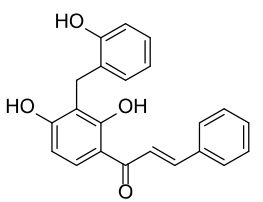
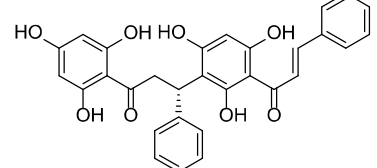
một số yếu tố ảnh hưởng, dẫn chứng minh họa và các bước tiến bộ từ các nghiên cứu tiêu biểu trước đây.

2.4 Ngưng tụ Claisen-Schmidt

Phản ứng Claisen–Schmidt được đặt theo tên hai nhà nghiên cứu tiên phong, Claisen và Schmidt, và miêu tả quá trình trong đó một benzaldehyde và một methyl ketone được đồng hóa trong sự hiện diện của các chất xúc tác [12]. Phản ứng này được coi là một trong những phản ứng cổ điển nhất trong hóa học hữu cơ. Các chất xúc tác có thể là các base mạnh hoặc acid. Trong trường hợp xúc tác bằng base, chalcone được tạo ra từ sản phẩm aldol thông qua quá trình loại bỏ nước trong cơ chế enolat, trong khi trong trường hợp xúc tác bằng acid, nó được tạo ra thông qua cơ chế enol [13].

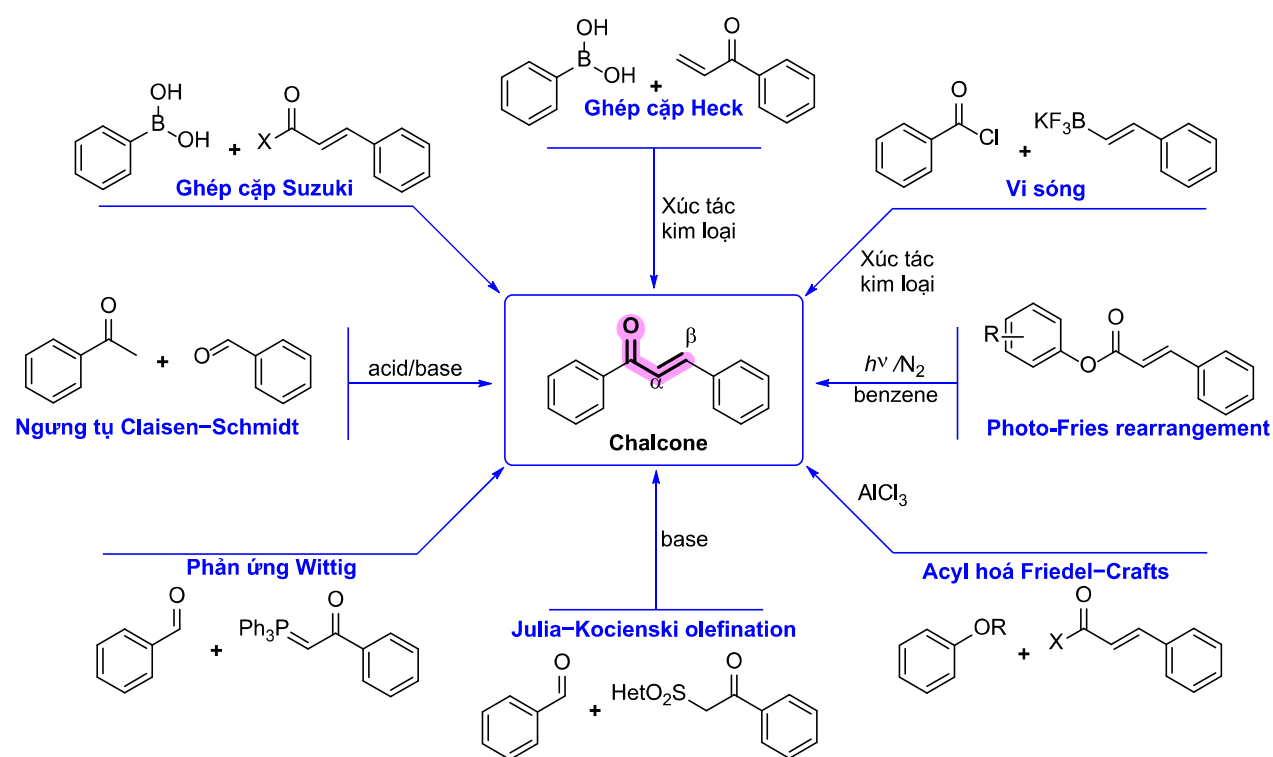
Bảng 1. Một số chalcone tiêu biểu được phân lập từ nguồn gốc tự nhiên từ năm 2020 đến 2022

Năm	Tên	Cấu trúc	Hoạt tính	Loài phân lập
2020	2-Geranyl-2',3,3,4'-tetrahydroxydihydrochalcone		Chống kết tập tiểu cầu	<i>Artocarpus altilis</i>
2020	2',4'-Dimethoxy-4,5,6'-trihydroxychalcone		Ức chế enzyme xanthine oxidase	<i>Perilla frutescens</i>
2020	3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one		Bảo vệ thần kinh	<i>Celelastrus paniculatus</i>
2020	Parinarioidin B		Chưa có thông tin	<i>Brosimum parinarioides</i> Ducke

2020	A-4'-O-β-D-glucopyranoside		Bảo vệ thần kinh	<i>Carthamus tinctorius</i>
2022	Trichocladabiflavone A		Gây độc tế bào	<i>Selaginella trichoclada</i>
2022	Schinopsone A		Chống nhiễm trùng, chống viêm, ức chế acetylcholin esterase	<i>Schinopsis brasiliensis</i>
2022	(E)-1-(2,4-dihydroxy-3-(2-hydroxybenzyl)phenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one		Gây độc tế bào	<i>Caesalpinia digyna</i>
2022	Cryunchalcone		Gây độc tế bào	<i>Cryptocarya yunnanensis</i>

Hạn chế chính của phản ứng này là tốc độ phản ứng chậm; phản ứng thường cần một vài ngày để hoàn thành. Phản ứng cũng có thể dẫn đến một hỗn hợp phức tạp chứa sản phẩm mong muốn, các sản phẩm phụ và đôi khi là các tác chất còn dư thừa. Do đó, hiệu suất có thể thay đổi đáng kể, tùy thuộc vào các chất phản ứng và chất xúc tác, từ < 10% đến gần 100% được chuyển hóa. Tuy nhiên, phản ứng

này đã được sử dụng trong hầu hết các nghiên cứu do tính đơn giản của thí nghiệm. Sự hiện diện của các nhóm đẩy điện tử trong aldehyde cho thấy ưu thế cho quá trình tổng hợp bằng acid, trong khi các thay thế rút điện tử hiệu quả cho quá trình tổng hợp bằng điều kiện base. Nói chung, điều kiện base phổ biến hơn trong tổng hợp chalcone (Bảng 2).



Hình 3. Một số phản ứng đặc trưng tổng hợp chalcone

2.5 Điều kiện base

Phản ứng Claisen-Schmidt cổ điển được xúc tác bằng potassium *tert*-butoxide, sodium hydroxide, hoặc potassium hydroxide trong methanol hoặc ethanol ở nhiệt độ phòng [12],[13]. Phản ứng này đã được sử dụng rộng rãi để tổng hợp chalcone có gốc hydroxyl, thường với hiệu suất trung bình đến tốt (60-90%). Một nhóm ferrocenylchalcone đã được tổng hợp dưới điều kiện base thông thường (NaOH) (Phản ứng 3, Bảng 2). Trong một số trường hợp, cần tăng nhiệt độ và điều kiện base cũng cần được điều chỉnh. Ví dụ, α -carbon của một ketone khó để khử nước khi ketone bị thế điện tử (Phản ứng 1, Bảng 2). Phản ứng như vậy yêu cầu sôi ở nhiệt độ cao hoặc tốn thời gian hơn ở nhiệt độ phòng. Tuy nhiên, với sự thế nucleophile trên vị trí α , điều kiện nhẹ thường là vừa đủ cho phản ứng xảy ra (Phản ứng 2, Bảng 2). Trong một số trường hợp, quá trình Claisen-Schmidt cổ điển đã được

thực hiện với sự điều chỉnh nhẹ về xúc tác hoặc hệ dung môi. Ví dụ, chalcone β -trifluoromethyl (Phản ứng 4, Bảng 2) có thể được chuẩn bị với hydroxit kim loại kiềm thuộc nhóm kim loại kiềm thổ (calcium, barium hoặc strontium) trong dung môi aprotic để dễ dàng loại bỏ nước. Việc loại bỏ nước được tạo ra có lợi cho phản ứng. Do đó, điều kiện Dean-Stark sử dụng toluene làm dung môi để loại bỏ nước có thể gia tăng tốc độ phản ứng và đã được xác nhận có thể thu được chalcone trong thời gian ngắn hơn và hiệu suất cao hơn. Lithium bis(trimethylsilyl)amide (LiHDMS) cũng đã được sử dụng trước đó như một chất xúc tác để xúc tác cho phản ứng và thu được chalcone với hiệu suất dưới 50%. Hỗn hợp NaNO_3 hoặc LiNO_3 /phospho/methanol là một hỗn hợp chất xúc tác base cực kỳ hiệu quả khác cho quá trình Claisen-Schmidt, từ đó chalcone dễ dàng được thu được với hiệu suất cao ở nhiệt độ phòng.

Bảng 2. Các điều kiện cơ bản, xúc tác và phản ứng đại diện tổng hợp chalcone từ các tác chất khác nhau

TT	Xúc tác	Dung môi	Phản ứng minh họa
1	NaOH/KOH	MeOH/EtOH	
2	Piperazine	MeOH/EtOH	
3	NaOH	EtOH	
4	Ca(OH) ₂	Acid không proton	
5	AlCl ₃	CS ₂	
6	p-TsOH	AcOH	
7	Hydrotalcite	[dbmin]BF ₄	
8	CaO	Không dung môi	
9	KF-Al ₂ O ₃	Không dung môi	
10	TBAB	Dung dịch muối kiềm vô cơ	

2.6 Điều kiện acid

Mặc dù các chất xúc tác base thường được sử dụng để tổng hợp chalcone, các acid Brønsted, acid Lewis, và acid rắn cũng đã được sử dụng làm chất xúc tác acid. Ứng dụng phổ

biến nhất sử dụng etanol bão hòa với acid Brønsted (HCl) chỉ đạt hiệu suất thấp, chỉ từ 10-40%. Khí HCl khô đã được chứng minh là thuận lợi hơn cho phản ứng vì nó không chỉ hoạt động như một chất xúc tác mà còn hấp thụ nước.

AlCl_3 cũng đã được sử dụng như một acid Lewis để tổng hợp chalcone (Phản ứng 8, Bảng 2). 02 mol acetophenone/ 01 mol AlCl_3 phản ứng tạo ra sản phẩm chalcone với hiệu suất cao (73%). Ứng dụng của boron trifluoride-etherate ($\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$) trong phản ứng tổng hợp chalcone đã được báo cáo lần đầu tiên trong một nghiên cứu mô tả việc sử dụng khí BF_3 trong tổng hợp chalcone [14]. Năm 2007, Narender và cộng sự đã báo cáo việc sử dụng $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ để thu được 15 chalcone với hiệu suất 75-96% trong thời gian phản ứng ít hơn 3 giờ [15]. 4-Hydroxyl-chalcone đã được tổng hợp trong hệ thống SOCl_2 /ethanol với hiệu suất cao (73-96%). SOCl_2 được sử dụng như một phương pháp thay thế thuận tiện cho HCl khí trong phản ứng, trong đó HCl được tạo ra in situ bằng phản ứng của SOCl_2 với ethanol tuyệt đối. Chalcone cũng đã được thu được với *p*-toluenesulfonic acid (*p*-TsOH) làm chất xúc tác và acetic acid làm dung môi ở 70 °C với hiệu suất lớn hơn 70% (Phản ứng 6, Bảng 2). Ngoài ra, $\text{Zn}(\text{bpy})(\text{OAc})_2$, TiCl_4 , $\text{Cp}_2\text{ZrH}_2/\text{NiCl}_2$ và RuCl_3 cũng đã được sử dụng làm chất xúc tác acid trong phản ứng.

2.7 Điều kiện không sử dụng dung môi

Điều kiện không sử dụng dung môi cũng đã được áp dụng cho tổng hợp chalcone, chẳng hạn như xay nghiền hoặc chiếu tia vi sóng. Phương pháp sử dụng NaOH xay nghiền với một aldehyde và một ketone để thu được chalcone với hiệu suất 80%. Nitrochalcone cũng đã được tổng hợp trong điều kiện xay nghiền với một chất xúc tác base mới $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ với hiệu suất trên 94% trong 5 phút (Phản ứng 9, Bảng 2). Chiếu tia vi sóng cũng đã được áp dụng trong các hệ thống không dung môi để xây dựng chalcone. Một phương pháp thân thiện với môi trường, không dung môi, sử dụng CaO như một chất xúc tác base rắn để tổng hợp chalcone trong

điều kiện chiếu tia vi sóng. Các chalcone với các nhóm rút và đẩy điện tử trên cả hai phần tử ketone và aldehyde đã được điều chế với hiệu suất từ 57-88% bằng phương pháp này (Phản ứng 8, Bảng 2).

Phương pháp thế hệ mới không dung môi có các lợi ích sau: (1) tránh ảnh hưởng của dung môi và giảm sản phẩm phụ; (2) cho phép tính linh hoạt cao cho nhiệt độ phản ứng vì nó không bị ràng buộc bởi điểm sôi và tính bay hơi của dung môi; (3) giảm đáng kể thời gian phản ứng; (4) cải thiện đáng kể hiệu suất phản ứng so với các hệ thống dung môi thông thường.

2.8 Các điều kiện khác

Hóa học xanh, thu hút sự quan tâm lớn trong tổng hợp hữu cơ, đã được áp dụng gần đây cho tổng hợp chalcone. Nước là dung môi lý tưởng cho phản ứng hữu cơ, trong đó chalcone được tạo ra trong một hệ thống nước có sự hiện diện của chất xúc tác chuyển pha (PTC). Duan và cộng sự đã báo cáo một phương pháp sửa đổi phản ứng Claisen-Schmidt bằng cách sử dụng nước làm dung môi với cetyltrimethylammonium bromide (CTMAB) làm chất xúc tác chuyển pha và carbonate kali làm chất xúc tác base [16]. Các chalcone chứa dị vòng đã thu được bằng cách sử dụng tetrabutylammonium bromide (TBAB) làm chất xúc tác chuyển pha với dung dịch kiềm không hữu cơ làm chất xúc tác dưới điều kiện chiếu tia vi sóng (Phản ứng 10, Bảng 2). Chất lỏng ion cũng đã được sử dụng. Việc sử dụng 1,3-dibutyl-2-methylimidazolium tetrafluoroborate ($[\text{dbmin}]\text{BF}_4$) làm chất lỏng ion và hydrotalcite làm chất xúc tác acid rắn để tạo ra chalcone với hiệu suất 98,5% (Phản ứng 7, Bảng 2). Phương pháp này có một số lợi ích, như sử dụng ít chất xúc tác, tách sản phẩm tiện lợi và tái chế chất xúc tác mà không giảm hoạt tính.

3. KẾT LUẬN VÀ ĐỀ NGHỊ

Chalcone là một hợp chất hữu cơ quan trọng trong lĩnh vực hóa học và dược phẩm. Chalcone là một chất phổ biến trong tự nhiên, có thể được tìm thấy trong nhiều loài thực vật, đặc biệt là trong hoa và quả. Chalcone đã thu hút sự quan tâm của cộng đồng nghiên cứu khoa học nhờ vào các tính chất sinh học và hoá học đa dạng của nó. Nó đã được khảo sát rộng rãi về khả năng kháng vi khuẩn, kháng vi-rút, kháng nấm, và hoạt tính chống oxi hóa. Điều này làm cho chalcone trở thành một tiềm năng trong việc phát triển các loại thuốc mới và các sản phẩm dược phẩm. Hơn nữa, chalcone cũng có vai trò quan trọng trong lĩnh vực tổng hợp hóa học.

Phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt là một trong những phương pháp tổng hợp chalcone thông qua việc kết hợp một ketone hoặc aldehyde với một chất yếm phản ứng, tạo thành một chalcone mới. Tuy nhiên, còn nhiều cơ hội để nghiên cứu và tối ưu hóa thêm các tính chất và ứng dụng của chalcone. Vì vậy, việc tiếp tục nghiên cứu về chalcone có thể dẫn đến những khám phá mới và ứng dụng sáng tạo trong nhiều lĩnh vực, đóng góp vào sự phát triển của khoa học và công nghệ.

4. CẢM ƠN

Nhóm tác giả xin cảm ơn sự tài trợ quý báu của Đại học Cần Thơ dành cho ấn phẩm này (Mã số: T2023-19 và TSV2023-25).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Sahu, N. K., Balbhadra, S. S., Choudhary, J., Kohli, D. V. (2012). Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. *Curr. Med. Chem*, **19**, 209–225.
- [2] Zhuang, C., Zhang, W., Sheng, C., Zhang, W., Xing, C., & Miao, Z. (2017). Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry. *Chemical reviews*, *117*(12), 7762-7810.
- [3] Rocha, S., Ribeiro, D., Fernandes, E., & Freitas, M. (2020). A systematic review on anti-diabetic properties of chalcones. *Current medicinal chemistry*, *27*(14), 2257-2321.
- [4] Ouyang, Y., Li, J., Chen, X., Fu, X., Sun, S., & Wu, Q. (2021). Chalcone derivatives: Role in anticancer therapy. *Biomolecules*, *11*(6), 894.
- [5] Sahu, N.K., Balbhadra, S.S., Choudhary, J., & Kohli, D.V. (2012). Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. *Current medicinal chemistry*, *19*(2), 209-225.
- [6] Mdee, L. K., Yeboah, S. O., Abegaz, B. M. Rhuschalcones II-VI, five new bichalcones from the root bark of *Rhus pyroides*. *J. Nat. Prod.* 2003, *66*, 599–604.
- [7] Wang, Y., Curtis-Long, M. J., Lee, B. W., Yuk, H. J., Kim, D. W., Tan, X. F., & Park, K. H. (2014). Inhibition of tyrosinase activity by polyphenol compounds from *Flemingia philippinensis* roots. *Bioorganic & medicinal chemistry*, *22*(3), 1115-1120.
- [8] Kreuzaler, F., & Hahlbrock, K. (1972). Enzymatic synthesis of aromatic compounds in higher plants: formation of naringenin (5, 7, 4'-trihydroxyflavanone) from p-coumaroyl coenzyme A and malonyl coenzyme A. *FEBS letters*, *28*(1), 69-72.
- [9] Austin, M. B., & Noel, J. P. (2003). The chalcone synthase superfamily of type III polyketide synthases. *Natural product reports*, *20*(1), 79-110.

- [10] Ferrer, J. L., Jez, J. M., Bowman, M. E., Dixon, R. A., & Noel, J. P. (1999). Structure of chalcone synthase and the molecular basis of plant polyketide biosynthesis. *Nature structural biology*, 6(8), 775-784.
- [11] Quốc, N. C., Tuấn, N. D., Lê, N. N., Khang, T. D., Huệ, N. M., & Đệ, T. Q. (2022). Đánh giá sơ lược về tiềm năng điều trị bệnh ung thư của các dẫn xuất Chalcone. *Tạp chí Khoa học và Kinh tế phát triển*, (19), 3-14.
- [12] Wang, Z. (2010). *Claisen-Schmidt Condensation. Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. John Wiley & Sons Inc, 145(2010), 660-664.
- [13] Nielsen, A. T., & Houlihan, W. J. (2004). The aldol condensation. *Organic reactions*, 16, 1-438.
- [14] Breslow, D. S., & Hauser, C. R. (1940). Condensations. 1 XI. Condensations of certain active hydrogen compounds effected by boron trifluoride and aluminum Chloride². *Journal of the American Chemical Society*, 62(9), 2385-2388.
- [15] Narender, T., & Reddy, K. P. (2007). A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride-etherate. *Tetrahedron letters*, 48(18), 3177-3180.
- [16] Duan, H. C., Jiang, H., & Gong, H. (2006). Green Synthesis of Chalcone Derivative. *China Pharm*, 15, 30-31.