

Progress on Cis-Trans Isomerization Reactions of Stilbenes

Zhibo Shao¹, Wenchao Du²

¹College of Chemical and Biological Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou Gansu

²Conba Bio-Pharm, Jinhua Zhejiang

Email: 251432541@qq.com

Received: Feb. 22nd, 2019; accepted: Mar. 7th, 2019; published: Mar. 14th, 2019

Abstract

Two types of stilbenes with cis-trans double bond have great application potential in medicine, food health, chemistry, optics, electronics, and material science and so on. Based on the studies on the synthesis of stilbene compounds at home and abroad, this paper reviews the progress on the cis-trans-isomerization reactions of double bond in the stilbene compounds.

Keywords

Stilbenes, Cis-Trans Isomerization, Double Bond

二苯乙烯类化合物的顺反异构化反应研究进展

邵智博¹, 杜文超²

¹兰州交通大学化学与生物工程学院, 甘肃 兰州

²浙江金华康恩贝生物制药有限公司, 浙江 金华

Email: 251432541@qq.com

收稿日期: 2019年2月22日; 录用日期: 2019年3月7日; 发布日期: 2019年3月14日

摘要

二苯乙烯类化合物的双键有顺、反两种构型, 分别在医药、食品保健、化学、光学、电子、材料科学等领域具有很大的应用潜力。本文基于国内外学者对二苯乙烯类化合物合成方法的研究, 总结了二苯乙烯类化合物双键顺、反构型的异构化反应, 希望为相关研究工作者提供参考。

关键词

二苯乙烯, 顺反异构化, 双键

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

二苯乙烯类化合物是由双键连接两个苯基的一类母体化合物[1], 化合物分子中具有限制旋转的因素使各基团在空间的排列方式不同, 从而出现双键的顺反异构化[2], 其化学性质由于结构的不同表现出可大可小的差异[3]。二苯乙烯类化合物主要有顺、反两类构型, 反式二苯乙烯以苷元或苷的形式存在于自然植物中, 这种多羟基芪类化合物具有抗肿瘤、抗氧化、抗衰老、增强免疫力、降低血脂、吸收紫外光等多种生理活性和治疗保健作用, 白藜芦醇是具有代表性的化合物之一[4]。典型顺式二苯乙烯类化合物有 Combrestatins [5]、CA4、AVE-8063 等, 在抗血管、抗肿瘤药物研发方面具有重要的应用[6]。此外, 对位由推、拉电子基团取代的二苯乙烯类化合物[7], 因其共轭体系较为庞大, 在生命科学、医药科学[8]、非线性材料、荧光探针、溶剂化探针、光化学元件、光学储存材料、传感器[9]等科技领域表现出其光化学性质的重要性[10] [11], 并且具有较为广泛的应用, 典型化合物有均二苯乙烯双光子荧光探针[12]。

二苯乙烯类化合物各种生理活性的不断发现和研究, 引起了国内外有机合成研究者的高度重视, 在合成过程中, 双键的顺反构型往往对药理活性的影响很大, 随着市场对二苯乙烯类化合物的需求日益增大, 高选择性地获得单一构型的二苯乙烯类化合物是极其重要的。

2. 二苯乙烯类化合物双键的异构化

二苯乙烯类化合物双键的异构化反应已有大量报道, 在二苯乙烯类化合物的合成过程中, 例如 Wittig 反应或烯烃复分解反应, 获得的产物为顺式和反式烯烃的混合物[13] [14], 为了提高反式结构的选择性, 目前通过钯、二苯二硫醚、碘、酸、硒等催化剂的催化和乙烯基的锂化反应以及生物激发的催化反应[15] 将顺式结构转化为反式构型, 这些催化异构的方法已经在诸多合成过程中得到了广泛的应用。

含有芳基烯烃的光异构化是研究最广泛的光反应[16], 反式构型的二苯乙烯经过直接光照或者敏化剂敏化可以由单线态或者三线态发生异构体之间的相互转化[17] [18] [19]。并且二苯乙烯的光异构化已成为研究由光诱导的顺反异构化的模型, 近年来通过拓扑量子化学等电子结构计算来了解该过程电子密度拓扑结构的变化以及整个光化学转化过程中分子中原子性质的变化[20]。

2.1. 顺式构型转化为反式构型

2.1.1. 钯催化的双键异构化

Matthew J 等人以顺式二苯乙烯类化合物为原料, 双-(乙腈)氯化钯(II)为催化剂, 通过双键异构化合成构型单一的反式二苯乙烯(图 1) [21]。该体系以二氯甲烷为溶剂, 在室温条件搅拌 14 小时, 将反应混合物用乙醚稀释并通过 Florisil 过滤, 用乙醚洗脱。减压除去溶剂, 通过快速硅胶色谱法(二乙醚-己烷 2:98, R_f=0.52)纯化残余物, 得到 100%反式构型的二苯乙烯。

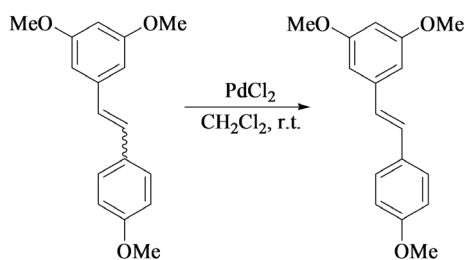


Figure 1. Palladium catalyzed double bond isomerization
图 1. 钯催化的双键异构化

2.1.2. 二苯二硫醚催化的顺反异构化

Francisco Alonso 等人报道了以顺式和反式两种构型的二苯乙烯类混合物为原料, 二苯二硫醚为催化剂的双键异构化反应(图 2) [22]。将原料溶于四氢呋喃溶液中, 加入催化剂和引发剂偶氮二异丁腈(AIBN), 搅拌回流 8 小时。将反应后的混合体系用乙酸乙酯萃取有机相, 经过水洗、饱和食盐水洗、无水硫酸镁干燥、过滤, 再减压除去溶剂, 通过快速硅胶色谱法纯化产物, 得到 100%反式构型的二苯乙烯类化合物。

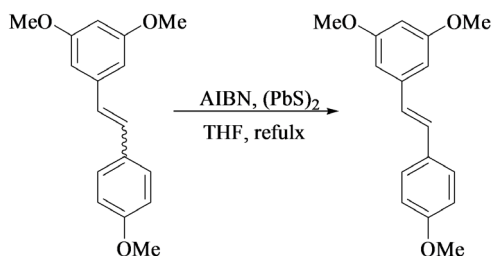


Figure 2. Diphenyl disulfide catalyzed double bond isomerization
图 2. 二苯二硫醚催化的双键异构化

2.1.3. 酸催化的顺反异构化

Noyce 等人提出了以顺式构型二苯乙烯作为原料(图 3) [23]的酸催化双键异构化反应。由于反式二苯乙烯在水性介质中的溶解度非常有限, 因此需要使用混合溶剂, 在 50%~60%硫酸溶液中加入 5%乙醇溶液液作为溶剂。在此条件下顺式构型的二苯乙烯可方便地异构化为反式构型的二苯乙烯。

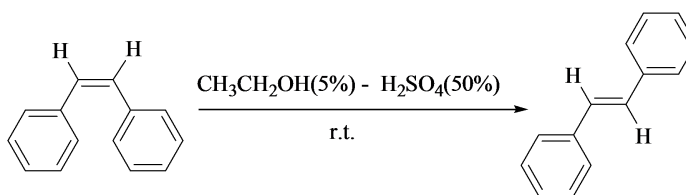


Figure 3. Acid catalyzed double bond isomerization
图 3. 酸催化的双键异构化

2.1.4. 碘催化的顺反异构化

在合成二苯乙烯类化合物的过程中, 生成产物为顺式和反式两种构型的混合物, 以 44:56 比例混合的顺、反构型二苯乙烯类混合物为原料进行双键的顺反异构化反应(图 4) [24]。将原料完全溶解于正己烷中, 以碘为催化剂, 适当的碘浓度[25]有利于反应的正常进行, 回流条件下搅拌 48 小时, 冰水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取有机相, 经过水洗、饱和食盐水洗、无水硫酸镁干燥、过滤、减压蒸去溶剂, 得到的粗产物通过硅胶柱层析得到 100%的反式构型的二苯乙烯。

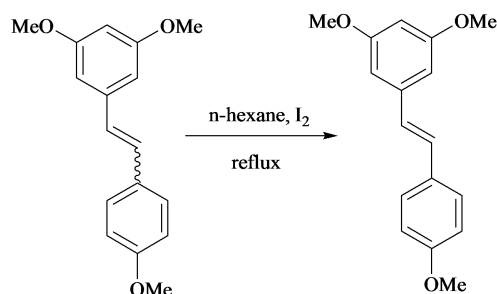


Figure 4. Iodine-catalyzed double bond isomerization

图 4. 碘催化的双键异构化

2.1.5. 硒催化的顺反异构化

Fitzpatrick 等人在 210°C、氦气保护条件下向含有顺式 1,2-二苯乙烯的反应容器[26]中加入装有硒粉末的玻璃舟皿。暂停搅拌器的同时将舟皿从设备顶部缓慢落下,同时保持氦气保护,在 210°C,硒粉末快速溶解,在溶液冷却时,硒粉末变成红色沉淀。在较低温度下,反应速率变得很慢。由于顺式二苯乙烯异构化成反式二苯乙烯是一个可逆反应,当到达反应平衡点(此时体系温度 210°C~220°C),反式二苯乙烯占比为 93% (图 5)。

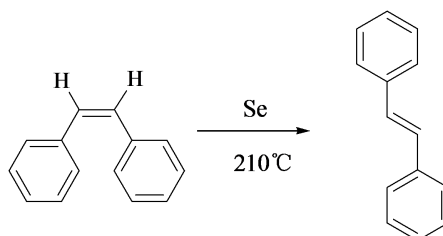


Figure 5. Selenium-double bond isomerization

图 5. 硒催化的双键异构化

2.1.6. 二苯乙烯的乙烯基锂化

低温条件下,在 THF 液中的二苯乙烯通过锂-汞交换能够生成 E-1 (图 6) [27]。在这些强配位溶剂的条件下,产物中的 Z-1 迅速异构化,生成热力学更稳定的 E-1 构型,但需要进行锂汞交换是这种方法非常大的缺点。

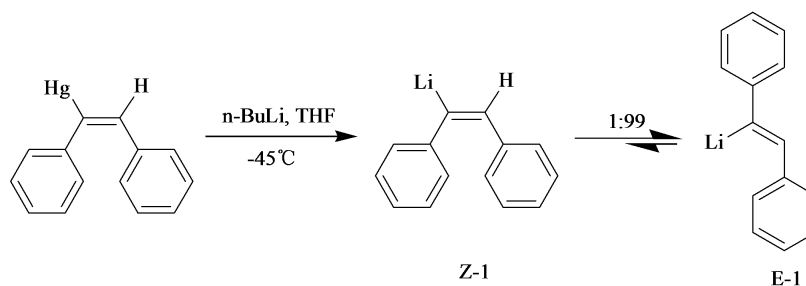


Figure 6. Double bond isomerization of stilbene mercury-lithium exchange

图 6. 二苯乙烯汞-锂交换的双键异构化

Juliet Cotter 等人以顺式结构二苯乙烯为原料,用 THF 将其溶解,加入 2 当量的 n-BuLi,以五甲基二乙烯基三胺(PMDTA)为催化剂,在-25°C下搅拌 2 小时,随后加入固体 CO₂,以 76%产率得到顺式肉桂

酸 E-2 的立体异构体。该合成过程通过去质子化, 实现了直接锂化(图 7) [28], 拓展了其他取代类似物的合成范围。

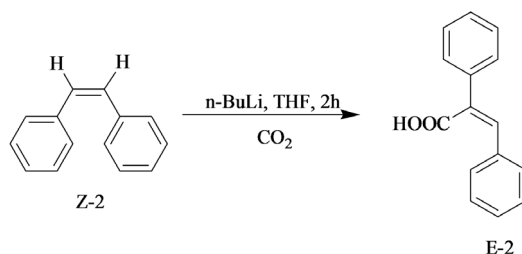


Figure 7. Lithiation reaction of stilbene

图 7. 二苯乙烯的锂化反应

2.2. 反式构型转化为顺式构型

2.2.1. 在氯仿和四氯化碳溶液中的光敏异构化

郭霞等人将反式二苯乙烯分别用氯仿和四氯化碳溶解于核磁管中, 通氩气五分钟除氧后封口, 用 1 kw 高压汞灯直接照射进行化学诱导动态核极化技术(CIDNP)分析, 观察到顺式二苯乙烯的吸收增强[29], 分析得到产物为顺式构型的二苯乙烯。

2.2.2. 在甲醇溶液中的光敏异构化

徐国桢等人将反式 - 二苯乙烯溶解在一定浓度的甲醇溶液中, 经过波长 254 nm 紫外照射(图 8) [30], 反式 - 二苯乙烯转换为顺式 - 二苯乙烯。两种异构体都经历甲醇光加成, 对顺式 - 和反式 - 二苯乙烯在甲醇中的光化学的比较研究[31]表明, 与顺式 - 反式光致异构化存在竞争。

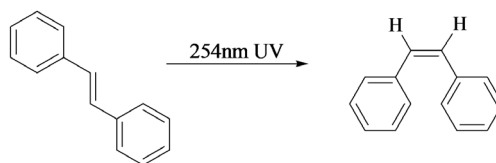


Figure 8. Photoisomerization of stilbene

图 8. 二苯乙烯的光致异构化

3. 总结

综上所述, 通过催化异构化和光敏异构化都能以高产率获得构型单一的二苯乙烯类化合物, 催化剂催化包括由钨、二苯二硫醚、酸、碘、硒催化以及锂化等诸多反应, 其中钨催化的反应操作简单, 但是成本昂贵, 锂化和硒催化的反应温度要求苛刻, 碘作为催化剂的浓度要求严格, 硒催化操作复杂。直接光照和敏化剂参与的光致异构化对于溶剂的浓度有严格的要求。相信随着科研工作者对二苯乙烯类化合物更深入的研究, 通用异构化催化剂的开发和高选择性合成构型单一的二苯乙烯类化合物的方法能够不断进步和改善, 为我国医药和材料领域的发展做出贡献。

基金项目

国家自然科学基金项目(No. 21462024)。

参考文献

- [1] 斯建勇. 天然芪类化合物的研究概况[J]. 天然产物研究与开发, 1994, 6(4): 71-79.

- [2] Padwa, A. and Albrecht, F. (1974) Concentration Effects in the Photochemical Syn-Anti Isomerization of an Oxime Ether. *The Journal of Organic Chemistry*, **39**, 2361-2366. <https://doi.org/10.1021/jo00930a007>
- [3] 李锋, 王敏. 顺反异构化过程及其机理[J]. 化学试剂, 2005, 27(1): 21-23.
- [4] 徐思源, 汪聿清, 李倩梅, 翁建全. 二苯乙烯类化合物的合成综述[J]. 精细化工中间体, 2016, 46(1): 1-8.
- [5] 张成柱, 崔冬梅. 顺式-二苯乙烯类化合物合成方法研究进展[J]. 浙江化工, 2013, 44(4): 24-27.
- [6] 都建立. 二苯乙烯类天然产物及衍生物关键中间体的制备与应用[D]: [硕士学位论文]. 广州: 中国科学院广州化学研究所, 2009.
- [7] 霍春艳. 推拉式二苯乙烯衍生物的光异构化反应机理的研究[D]: [硕士学位论文]. 西安: 西北大学, 2017.
- [8] 黄池宝, 樊江莉, 彭孝军, 孙世国. 双光子荧光探针研究及其应用[J]. 化学进展, 2007, 19(11): 1806-1812.
- [9] Kim, M.J., Yoo, S.J. and Kim, D.Y. (2006) A Supramolecular Chiroptical Switch Using an Amorphous Azobenzene Polymer. *Advanced Functional Materials*, **16**, 2089-2094. <https://doi.org/10.1002/adfm.200600130>
- [10] Wang, J., Kulago, A., Browne, W.R. and Feringa, B.L. (2010) Photoswitchable Intramolecular H-Stacking of Perylenebisimide. *Journal of the American Chemical Society*, **132**, 4191-4196. <https://doi.org/10.1021/ja910829b>
- [11] Maiti, D.K. and Banerjee, A. (2013) A Synthetic Amino Acid Residue Containing A New Oligopeptide-Based Photosensitive Fluorescent Organogel. *Chemistry-An Asian Journal*, **8**, 113-120. <https://doi.org/10.1002/asia.201200617>
- [12] 王富强. 均二苯乙烯类双光子荧光探针的合成及性能研究[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连理工大学, 2007.
- [13] Evans, D.A., Fitch, D.M., Smith, T.E. and Cee, V.J. (2000) Application of Complex Aldol Reactions to the Total Synthesis of Phorbolaxazole B. *Journal of the American Chemical Society*, **122**, 10033-10046. <https://doi.org/10.1021/ja002356g>
- [14] Nicolaou, K.C., He, Y., Vourloumis, D., Vallberg, H., Roschangar, F., Sarabia, F. and Trujillo, A.J. (1997) The Olefin Metathesis Approach to Epothilone A and Its Analogues. *Journal of the American Chemical Society*, **119**, 7960-7973. <https://doi.org/10.1021/ja971109j>
- [15] Metternich, J.B. and Gilmour, R. (2015) A Bio-Inspired, Catalytic E→Z Isomerization of Activated Olefins. *Journal of the American Chemical Society*, **137**, 11254-11257. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b07136>
- [16] Chapman, O.L. (1973) Organic Photochemistry. Marcel Dekker, New York, Vol. 3, 25-50.
- [17] Saltiel, J., D'Agostino, J., Megarity, E.D., Metts, L., Neuberger, K.R., Wrighton, M. and Zafriou, O.C. (1973) Organic Photochemistry. Marcel Dekker, New York, 3, 1.
- [18] Saltiel, J., Charlton, J.L. and Mayo, P. (1980) Rearrangements in Ground and Excited States, Vol. 3. Academic Press, New York, 25-89.
- [19] Hammond, H.A., DeMeyer, D.E. and Williams, J.L. (1969) Quantum Yields for the Sensitized Photoisomerization of Cis- and Trans-Stilbene. *Journal of the American Chemical Society*, **91**, 5180-5181. <https://doi.org/10.1021/ja01046a053>
- [20] Gutiérrez-Arzaluz, L., Rocha-Rinza, T. and Cortés-Guzmán, F. (2015) Stilbene Photoisomerization Driving Force as Revealed by the Topology of the Electron Density and QTAIM Properties. *Computational and Theoretical Chemistry*, **1053**, 214-219. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2014.10.024>
- [21] Yu, J., Gaunt, M.J. and Spencer, J.B. (2002) Convenient Preparation of Trans-Arylalkenes via Palladium (II)-Catalyzed Isomerization of Cis-Arylalkenes. *The Journal of Organic Chemistry*, **67**, 4627-4629. <https://doi.org/10.1021/jo015880u>
- [22] Alonso, F., Riente, P. and Yus, M. (2009) Wittig-Type Olefination of Alcohols Promoted by Nickel Nanoparticles: Synthesis of Polymethoxylated and Polyhydroxylated Stilbenes. *European Journal of Organic Chemistry*, **34**, 6034-6042. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200900951>
- [23] Noyce, D.S., Hartter, D.R. and Miles, F.B. (1968) The Kinetics and Mechanism of the Acid-Catalyzed Isomerization of Cis-Stilbene. *Journal of the American Chemical Society*, **90**, 4633-4637. <https://doi.org/10.1021/ja01019a021>
- [24] Yamashita, S. (1961) Iodine-Catalyzed Thermal Cis-Trans Isomerization of Stilbene. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **34**, 487-489. <https://doi.org/10.1246/bcsj.34.487>
- [25] Muizebelt, W.J. and Nivard, R.J.F. (1968) Iodine Atom-Catalysed Isomerisation of Symmetrically Substituted Cis-Stilbenes. *Journal of the Chemical Society B: Physical Organic*, 913-920. <https://doi.org/10.1039/j29680000913>
- [26] Fitzpatrick, J.D. and Orchin, M. (1957) Selenium-Catalyzed Isomerization of Cis-Stilbene. *The Journal of Organic Chemistry*, **22**, 1177-1179. <https://doi.org/10.1021/jo01361a011>
- [27] Curtin, D.Y. and Koehl, W.J. (1962) Effect of Solvent on the Steric Stability of Lithium Reagents. *Journal of the American Chemical Society*, **84**, 1967-1973. <https://doi.org/10.1021/ja00869a039>

- [28] Cotter, J., Hogan, A.M.L. and O'Shea, D.F. (2007) Development and Application of a Direct Vinyl Lithiation of Cis-Stilbene and a Directed Vinyl Lithiation of an Unsymmetrical Cis-Stilbene. *Organic Letters*, **9**, 1493-1496. <https://doi.org/10.1021/ol070239l>
- [29] 郭霞, 杨立. 反式 1,2 二苯乙烯的光诱导异构化反应[J]. 扬州大学学报: 自然科学版, 1999, 2(3), 17-19.
- [30] 江泉, 何菱, 何谷, 等. 钇(II)卟啉催化顺式二苯乙烯类化合物的选择性合成[J]. 合成化学, 2004(12): 267-272.
- [31] Saltiel, J. and Gupta, S. (2018) Photochemistry of the Stilbenes in Methanol. Trapping the Common Phantom Singlet State. *The Journal of Physical Chemistry A*, **122**, 6089-6099. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.8b04011>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2330-5231, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>
期刊邮箱: jocr@hanspub.org