

吸电子基修饰双键的二苯乙烯衍生物的合成及其生物活性综述

马文晋, 邱海平

兰州交通大学化学化工学院, 甘肃 兰州

收稿日期: 2023年7月11日; 录用日期: 2023年9月1日; 发布日期: 2023年9月12日

摘要

二苯乙烯类化合物广泛存在于自然界, 有着丰富的药理活性, 但是它们的生物利用率低, 难以从自然界中大量获取, 因此需要化学手段人工合成。通过不同基团对二苯乙烯骨架上芳基和双键的修饰可以得到不同活性的二苯乙烯衍生物。本文对近年来各种吸电子基团对二苯乙烯骨架上双键修饰的衍生物的合成方法及其生物活性进行了综述。

关键词

二苯乙烯衍生物, 吸电子基, 合成, 活性

Review on the Synthesis and Biological Activities of Stilbene Derivatives Modified by Electron-Withdrawing Groups with Double Bonds

Wenjin Ma, Haiping Qiu

School of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou Gansu

Received: Jul. 11th, 2023; accepted: Sep. 1st, 2023; published: Sep. 12th, 2023

Abstract

Stilbenes exist widely in nature and have rich pharmacological activities. However, their bioavailability is low and it is difficult to obtain a large number of them from nature, so they need to be

synthesized by chemical means. Stilbene derivatives with different activities can be obtained by modifying aryl groups and double bonds on stilbene skeleton. In this paper, the synthesis methods and biological activities of derivatives modified by various electron-absorbing groups on stilbene scaffolders in recent years are reviewed.

Keywords

Stilbene Derivative, Electron-Withdrawing Group, Synthesis, Activity

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

二苯乙烯类化合物是一类广泛存在于自然界中的植物多酚, 由类黄酮生物合成途径的一个特定分支形成, 它作为植物抗毒素在植物抗真菌病原体方面发挥着重要作用[1]。近年来, 天然羟基二苯乙烯类化合物如白藜芦醇和 combretastatin 及其类似物的合成引起了药物化学家的极大兴趣。这些化合物已被证明是抗氧化剂, 可抑制细胞凋亡、抑制癌细胞生长、影响特定酶的活性、影响动物衰老和雌激素代谢[2]-[11]等。它还具有丰富的生理活性, 如心脏保护、神经保护、抗糖尿病、抗炎、癌症预防和治疗[12]。

虽然二苯乙烯类化合物具有显著的医疗益处, 但是它们的生物利用度非常低, 仅在植物中以纳克级生产, 以应对真菌感染或伤害等应激情况。因此, 很难从其天然来源上大量获得。为了克服这一问题, 人们已经开发了各种合成二苯乙烯的方法, 包括将 Colvin 重排成炔烃, 然后进行选择性的半还原[13]、Suzuki 交叉偶联[14] [15]、Heck 反应[16]、Wittig 反应[17] [18] [19] [20]和 Perkin 反应[21] [22] [23] [24]等。在所有已开发的合成方法中, 在两个芳环之间形成碳-碳双键是关键步骤, 但在大多数情况下, 会产生顺式和反式异构体的混合物。因此, 分离这些异构混合物需要额外的工作, 这降低了产品收率。此外, Suzuki 和 Heck 反应等经典方法通常需要相对较长的合成序列, 并使用昂贵的催化剂和试剂。因此, 需要快速高效的立体定向合成方法大规模制备此类化合物。

二苯乙烯类化合物中最相关、描述最多的是白藜芦醇(3,4',5,-三羟基反式二苯乙烯) (1) (图 1), 它是一种天然酚类二苯乙烯化合物, 于 1940 年首次从白藜芦根中提取到[25], 后来研究人员发现在虎杖、葡萄、花生、桑椹和其他浆果也含有这种成分。研究证实, 白藜芦醇具有抗炎[12]、抗氧化[26]、抗菌[27]、抗癌[28] [29]和神经保护[30]等特性。

其中白藜芦醇的抗癌活性归因于其对多种信号通路的干扰, 包括炎症介质(如 COX-1/2、iNOS、TNF)、转录因子(如 NF- κ B), 抗原基因(如 VEGF、MMP、ICAM-1)、凋亡基因(如 survivin、Bcl-2、Bcl-XL)、抗氧化酶(如 SOD、CAT、HO-1)、蛋白激酶(如 AKT、PI3K、JNK)和许多其他因子[31] [32] [33]。这些靶点中的大多数与致癌作用相关, 研究表明白藜芦醇干扰或抑制致癌作用的起始、促进和进展阶段[34] [35] [36]。

二苯乙烯的基本结构骨架由两个由亚甲基桥连接的芳香环组成。由于双键不允许自由旋转, 二苯乙烯中的构型只有两种可能: 平面反式或顺式构型。大多数天然二苯乙烯具有反式(*E*)构型, 但也有顺式(*Z*)构型二苯乙烯。从这个相对简单的结构中, 大自然设计了一系列的羟基排列, 通过这种排列, 这些基团被糖、甲基、甲氧基等其他基团取代, 并且他们通过自聚或者异聚形成一系列的二聚体、三聚体甚至多聚体, 造就了形态各异的二苯乙烯衍生物。这些衍生物大致可分为以下几类:

- 1) 对芳基修饰的二苯乙烯衍生物, 包括甲基、糖苷等基团对酚羟基的修饰和杂原子对苯环的修饰[36]。
 - 2) 对双键修饰的二苯乙烯衍生物, 包括吸电子基团对双键的取代、杂环对双键的修饰。
- 本文对近年来双键上吸电子基团修饰的二苯乙烯衍生物进行了综述。

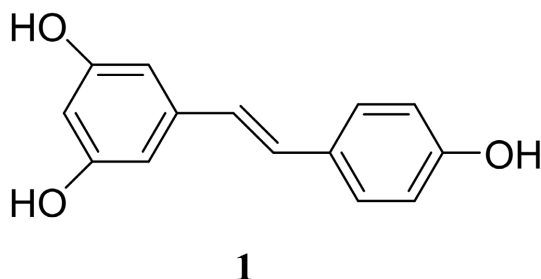


Figure 1. Structure of resveratrol
图 1. 白藜芦醇的结构

2. 吸电子基对双键的修饰

2.1. 氰基对双键的修饰

把氰基引入到小分子药物中可以改变其物理性质和化学特性, 从而导致药物与靶蛋白之间的相互作用增强, 使得抗增殖剂的功效提高, 并通过抑制代谢酶来增强药物在生物体内的代谢稳定性[37]。研究表明, 与芳香族取代的白藜芦醇类似物相比, 通过在二苯乙烯支架的双键上引入氰基并在苯环中加入各种取代基来修饰的白藜芦醇类似物通常可以改善这些类似物对人类癌细胞系的生长抑制性能[38]-[44]。

氰基对二苯乙烯双键的修饰大多数是通过 Knoevenagel 缩合反应来实现的。Knoevenagel 缩合反应是指醛或酮与任何具有活性亚甲基的化合物之间的缩合反应, 然后脱水得到 α, β 不饱和二羰基化合物。该反应由有机碱或氨或它们的盐引发, 亚甲基的活化是由于硝基、氰基或酰基等基团的直接连接, 在大多数情况下需要两个这样的基团来提供充分的活性[45]。例如 2006 年, 朱玉松等人[40]设计合成了一种氰基取代的白藜芦醇类似物 **4** (图 2), 对其进行生物活性检测, 发现它们作用于乳腺癌细胞和肺癌细胞时表现出一定的抗癌活性。他们通过改变原来共轭系统的电荷密度, 从而改变药效团与作用分子间的相互作用, 筛选出了有着高抗癌活性且化学性质更稳定的生物活性分子。

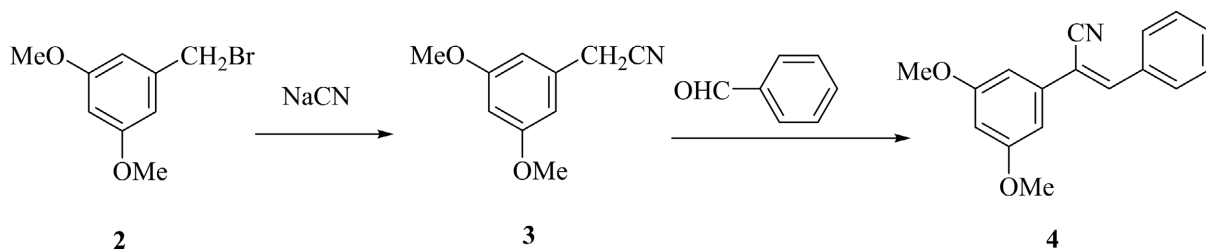


Figure 2. Synthesis of cyanosubstituted resveratrol analogues **4**
图 2. 氰基取代的白藜芦醇类似物 **4** 的合成

但是前体氰代芳烃的制备大多采用氰化钠或氰化钾等剧毒剂, 这不符合绿色安全生产策略, 于是 Ma 等人[46]设计在由 **8** 合成 **9** 的过程中使用了 TMS-CN (三甲基甲硅烷基氰) 和 TBAF (四丁基氟化铵) (图 3), 这比使用氰化钠或氰化钾更环保、更安全。他们用这种方法合成了新型 2,3-二芳基丙烯腈衍生物(**10**), 并对其进行了生物活性评估, 研究表明这些 2,3-二芳基丙烯腈具有治疗结肠癌的潜力, 并且肝毒性副作用的风险较低。

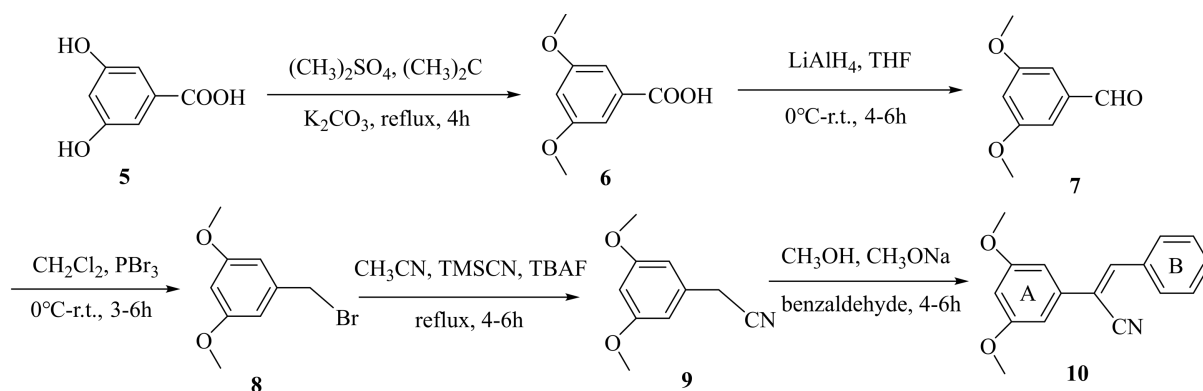


Figure 3. Synthesis of 2,3-diaryl acrylonitrile derivative 10

图 3. 2,3-二芳基丙烯腈衍生物 10 的合成

Hayashi 等人[47]还设计合成了一种氰基取代的二苯乙烯, 合成方法是通过 11 与 12 的 Knoevenagel 缩合, 然后在酸性条件下水解缩醛官能团来合成(图 4)。这种二苯乙烯衍生物可以作为合成支架, 因为在其苯环的 4 位和 4' 位上具有溴基和甲酰基, 因此容易通过各种简单的有机反应选择性转化为其他官能团。例如 14 与乙烯基苯乙腈(p-,m-混合物)的 Knoevenagel 缩合得到了不对称的低聚物 15。这种苯乙烯型分子可用作自由基聚合合成荧光大分子的单体。在回流条件下, 在不使用碱的情况下 14 与丙二腈缩合生成 16。在催化量 KOH 存在下, 14 与对甲氧基苯乙酮通过 Aldol 缩合得到 17。在 CBr_4 和 PPh_3 存在下 Wittig 反应产生 18。该产物可用作金属催化交叉偶联或进一步转化为相应炔烃的底物。使用支架 14, 制备了含硼二吡咯烷(BODIPY)单元的 CS 衍生物。用 DDQ 和 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 一锅法依次处理 14 和 2,4-二甲基吡咯的反应混合物, 获得 BODIPY 改性 CS19。在 TFA 存在下, 14 与脂肪胺和芳香胺的反应分别生成 20 和 21。这些分子将有助于形成 Lewis 酸碱络合物。在固体负载钯(Pd/C)存在下, 14 与 4-乙烯基苯基硼酸的 Suzzki-Myaura 交叉偶联反应生成了 22。乙烯基取代化合物 22 将允许使用钯催化的 Mizoroki-Heck 反应和巯基烯点击反应进行进一步的化学修饰(图 5)。这些类似物可以应用于溶剂化和机械变色系统、晶体工程、聚合物合成等方面。

2.2. 氟对双键的修饰

天然产物的单氟类似物在药物化学和农业化学中受到越来越多的关注[48]。由于氟体积小(与氧大小相似)且具有很强的电负性, 因此人们认为氟可以通过改变这些含氟化合物的物理化学性质来改变生物活性。[49]例如, R-氟二苯乙烯作为一类重要的氟烯烃[50], 最近被探索为潜在的酶抑制剂[51]、抗癌剂和抗雌激素剂[52]。氟对双键的修饰可通过 Wadsworth-Horner-Emmons 烯炔化、stille 偶联、suzzki 偶联和 C-H 活化等方式实现。

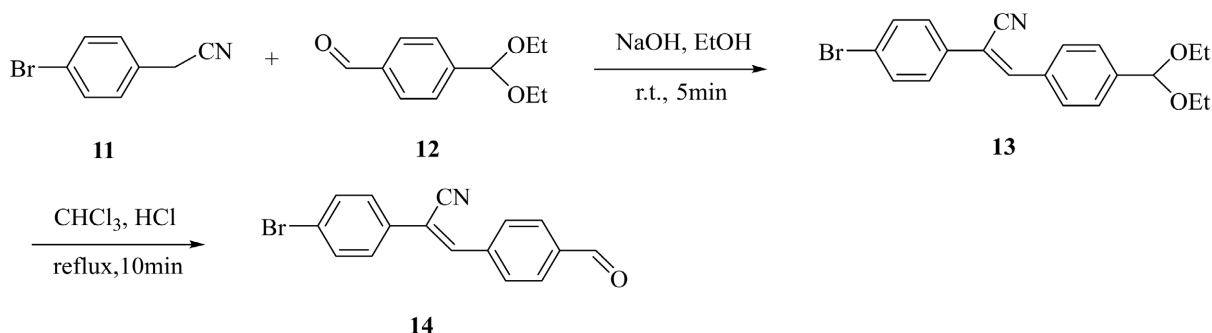


Figure 4. Synthesis of stilbene derivative 14

图 4. 二苯乙烯衍生物 14 的合成

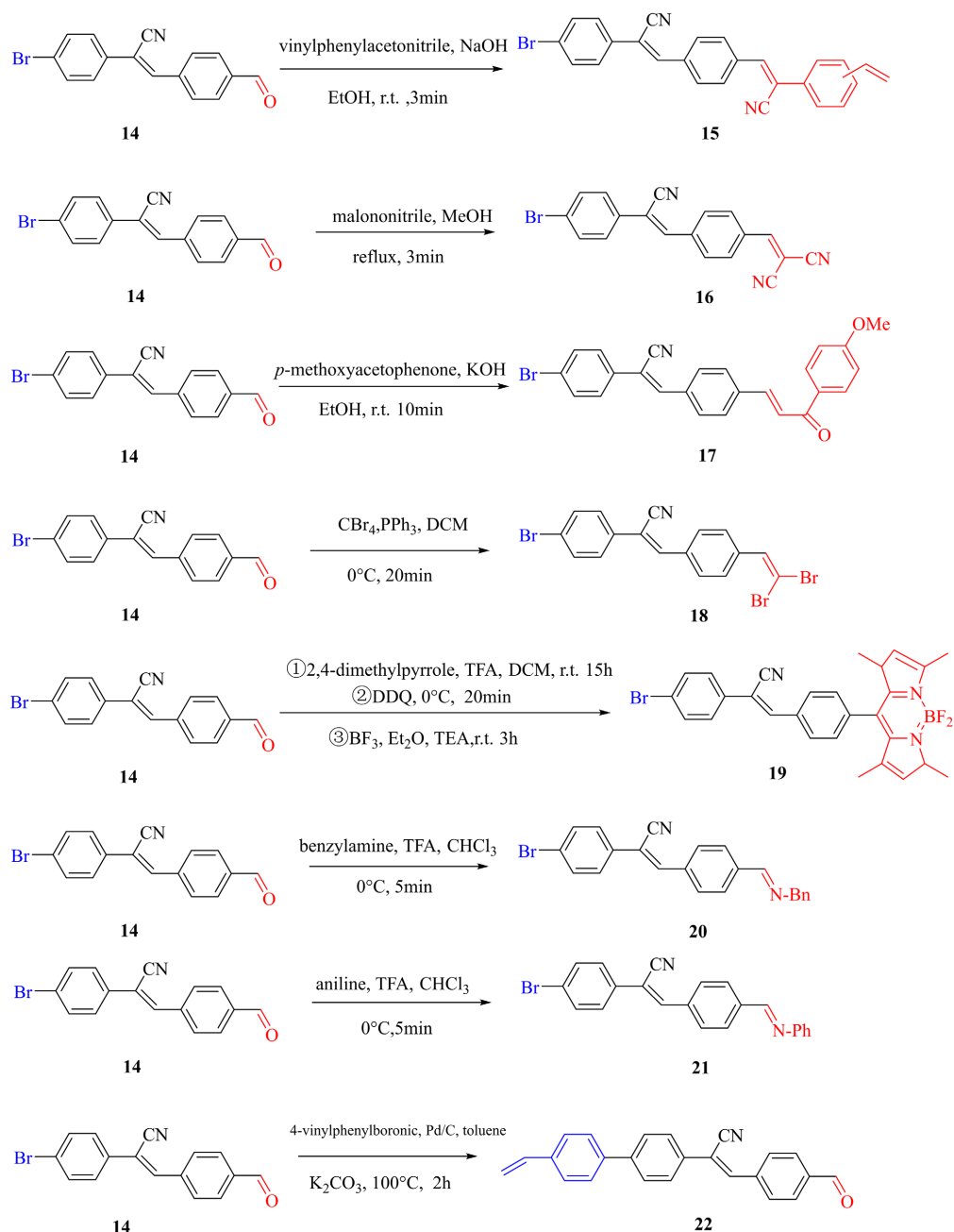


Figure 5. Modification of bracket 14

图 5. 支架 14 的修饰

2.2.1. 通过 Wadsworth-Horner-Emmons 烯炔化

Tsai 等人 [53] 报道了通过二乙基 α -氟苄基磷酸盐 (EtO)₂P(O)CFHPh 与醛和酮发生 Wadsworth-Horner-Emmons 烯炔化, 一锅法合成苯基取代的氟代烯炔的反应。研究表明, 有机锂试剂可以作为碱从 (EtO)₂P(O)CFHPh 中提取 α -质子。在 -78°C 下, 使用正丁基锂、叔丁基锂、双(三甲基硅)酰胺锂或二异丙胺锂进行脱质子。合成过程是甲醇钠催化亚磷酸二乙酯(23)与苯甲醛(24)在室温下缩合, 得到羟基磷酸二乙酯(25)。氟取代羟基是通过在二氯甲烷溶液中二氨基三氟化尿嘧啶(DAST)与二乙基羟基磷酸二乙酯(25)反应, 得到二乙基氟苄基磷酸(26)。-78°C, 在 THF 中存在醛或酮的情况下, 用 LDA 处理二乙基

氟苄基膦酸盐(**27**), 得到苯基取代的氟烯烃 $RR'C=CFPh$ (**29**)。氟烯烃(**29**)合成的初始步骤是碳负离子在醛或酮的羰基碳上亲核攻击形成 **28**, 然后分子内消除二乙基磷酸形成 **29** (图 6)。

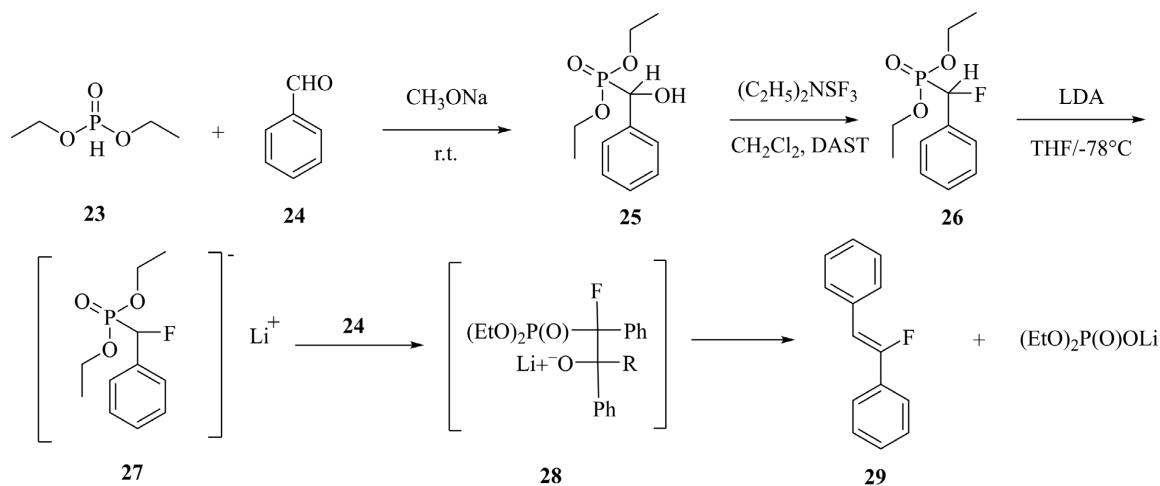


Figure 6. Synthesis of fluorostilbene derivative **29**

图 6. 氟代二苯乙烯衍生物 **29** 的合成

2.2.2. 通过钯催化的交叉偶联

Chen 等人于 1997 年开发了一种钯/铜(I)卤化物辅助催化的 1-氟乙基锡与芳基碘化物或酰氯的 Stille 交叉偶联反应, 合成了一系列的氟代二苯乙烯衍生物 **35a-e** (图 7) [54]。这种方法的缺点是: 起始(*E*)-1-氟乙基锡(**33**)的制备需要几个步骤: 1-氟-2-苯基乙基砷(**31**)的中间体(*E*)和(*Z*)异构体的分离非常耗时。Chen 等人还研究了使用气相色谱法分离 1-溴-1-氟苯乙烯(*E, Z*混合物), 并将(*Z*)异构体与(*E*)异构体(实际 *E/Z* 92:8 分离[55] [56])。芳基硼酸(**39a-c**)和(*E*)-或(*Z*)-1-溴-1-氟苯乙烯(**37,38**)之间的铃木偶联反应被成功地用于制备(*Z*)或(*E*)-*R*-氟二苯乙烯(**40a-c,41a-c**) (图 8) [55] [56]。与之前的 1-氟-2-苯基乙基锡和芳基碘化物之间的 Stille 偶联反应相比, 该方法简单易行。2001 年, Eddarir 等人[57]以氧基甲醚作为保护基团, 基于使用钯催化将溴氟烯烃与有机金属试剂偶联的铃木反应, 和在弱酸条件下脱除保护实现了白藜芦醇氟代类似物的合成。

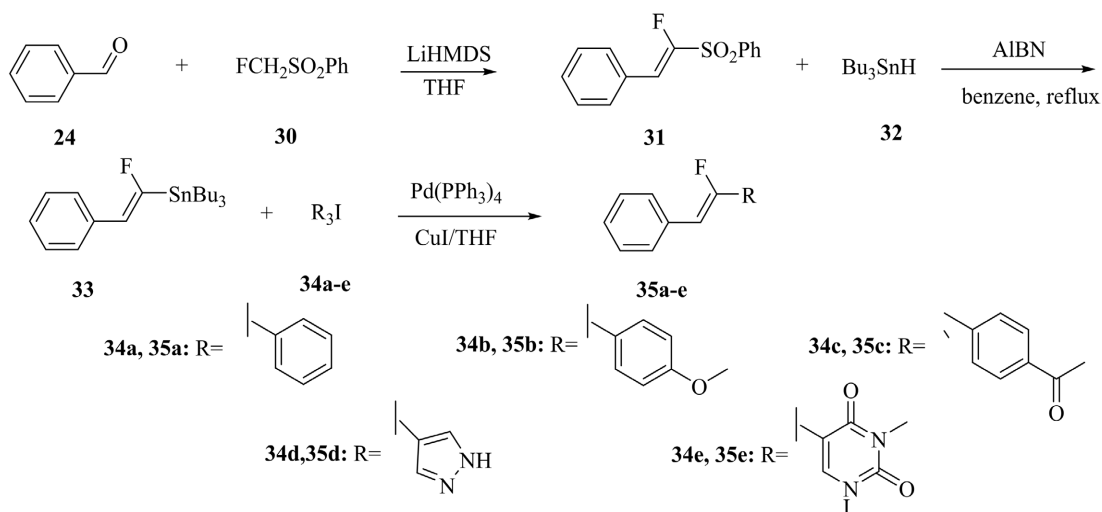


Figure 7. Synthesis of fluorostilbene derivative **35a-e**

图 7. 氟代二苯乙烯衍生物 **35a-e** 的合成

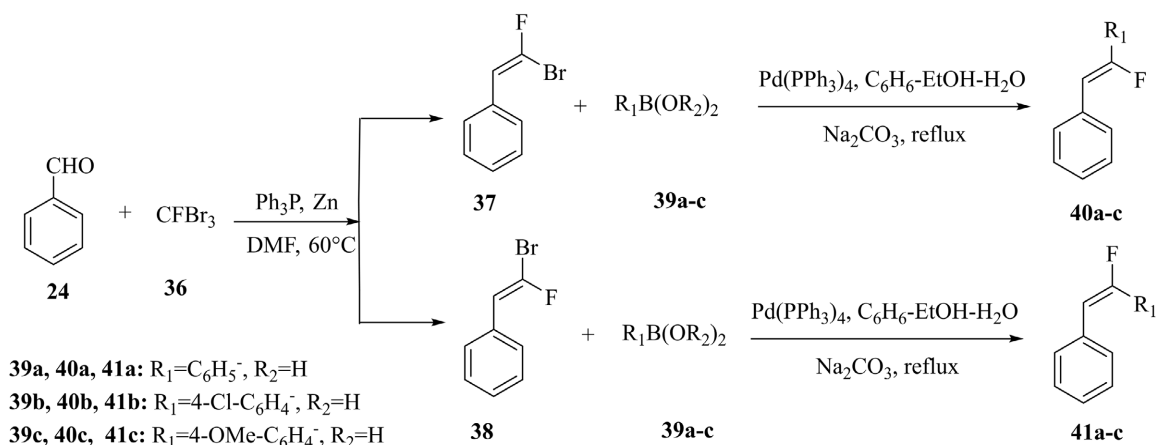


Figure 8. Synthesis of fluorostilbene **40a-c** and **41a-c**

图 8. 氟代二苯乙烯 **40a-c, 41a-c** 的合成

2004年, Wnuk 等人[58]报道了一个通过 R-氟化乙烯基砷(**43**)和 R-氟乙烯基锗中间体(**44**)在碱性水溶液中用过氧化氢进行氧化处理后, 通过钯催化的交叉偶联立体选择性制备(Z)-氟二苯乙烯(**45**)的实例(图 9)。

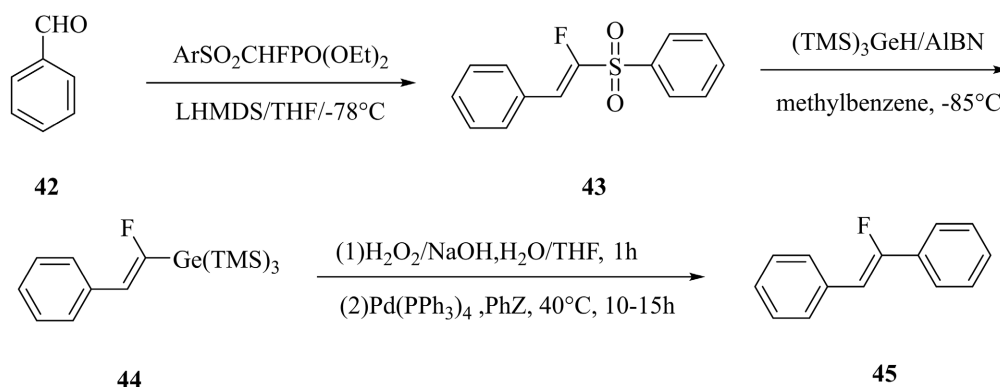


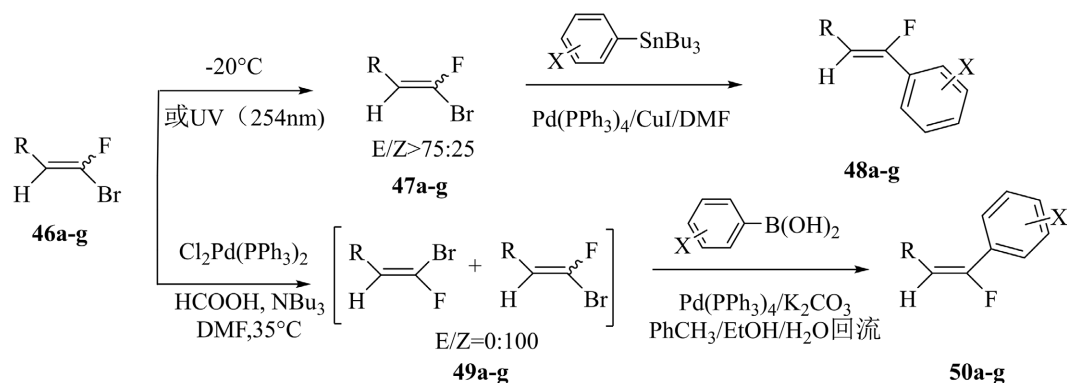
Figure 9. Synthesis of (Z)-fluorostilbene **45**

图 9. (Z)-氟二苯乙烯 **45** 的合成

由于大多数制备(E)-和(Z)-R-氟二苯乙烯的方法要么缺乏立体选择性, 要么难以制备起始材料, 因此在药物化学和农业化学中需要一种高效且立体特异的方法来制备这类化合物。Xu 等人[59]于 2006 年开发了一种直接制备(Z)-和(E)-氟代二苯乙烯的方法(图 10)。1-溴-1-氟烯烃($E/Z \approx 1:1$) (**46a-g**)在 -20°C 下储存或在 254 nm 下光解后发现异构化至高 E/Z 比。这些高 E/Z 比的 1-溴-1-氟烯烃(**47a-g**)可以与芳基锡发生 Stille 偶联反应, 从而立体选择性地得到(Z)-R-氟二苯乙烯(**48a-g**)。 (Z)-和(E)-1-溴-1-氟烯烃(**46a-g**)可在 HCOOH/NBu₃/DMF 混合物动力学还原后获得 $E/Z \approx 0:1$ (**49a-g**)。芳基硼酸与(Z)-1-溴-1-氟烯烃(**49a-g**)之间的铃木偶联反应导致立体选择性地生成(E)-R-氟二苯乙烯(**50a-g**)。与现有方法相比, 这条路线具有高度立体选择性、高效性, 并且适合放大制备。

2.2.3. 通过铑催化的交叉偶联

2015 年, Tian 等人[60]开发了一种高效的铑(III)催化的(杂)芳烃通过 C-H/C-F 键激活的 α -氟烯基化反应合成(杂)芳基化单氟二苯乙烯(**53**、**55**) (图 11)。该反应在无碱和无氧化剂的反应条件下平稳且立体选择性地, 以良好的产率提供多种合成有用和医药相关的顺式烯基氟化物。



46a, 47a, 48a, 49a, 50a: R=Ph-, X=m-Ac
 46b, 47b, 48b, 49b, 50b: R=o-ClC₆H₄-, X=H
 46c, 47c, 48c, 49c, 50c: R=o-ClC₆H₄-, X=m-NO₂
 46d, 47d, 48d, 49d, 50d: R=o-ClC₆H₄-, X=o-Cl

46e, 47e, 48e, 49e, 50e: R=naphthyl-, X=H
 46f, 47f, 48f, 49f, 50f: R=PhC(CH₃)H-, X=m-Ac
 46g, 47g, 48g, 49g, 50g: R=PhC(CH₃)H-, X=m-Ac

Figure 10. Synthesis of fluorostilbenes **48a-g** and **50a-g**
图 10. 氟代二苯乙烯 **48a-g, 50a-g** 的合成

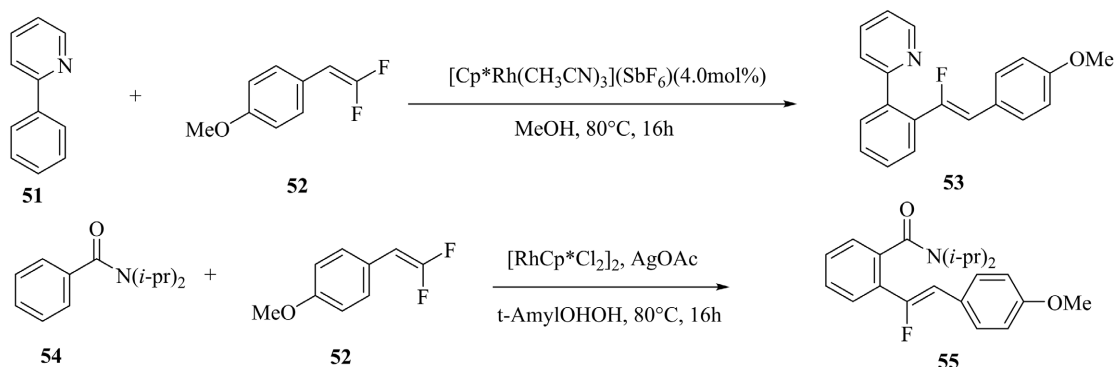


Figure 11. Synthesis of (hetero) arylated monofluorostilbenes **53** and **55**
图 11. (杂)芳基化单氟二苯乙烯 **53, 55** 的合成

2.2.4. 通过钌催化的交叉偶联

2020年, zhang 等人[61]首次报道了在温和条件下, 使用钌(II)催化的脲醚(**56**)与二氟苯乙烯(**57**)通过 C(sp²)-H 活化和 C(sp²)-F 裂解进行定向位点选择性 α-氟烯基化反应。这种转化有效地生成了单氟二苯乙烯(**58**) (图 12), 并且所有产物中的烯基单元都显示出单一的 Z-异构体。在该反应中可以很好地耐受各种电子和空间偏向的脲醚和二氟苯乙烯, 且具有广泛的底物范围。此外, O-甲基脲醚导向基团可以很容易地去除以获得 α-氟烯基苯乙酮。又由于苯乙酮氟化物在农药和医药中的重要应用, 这种合成策略是非常理想的, 有望构建结构多样的单氟烯基化合物。

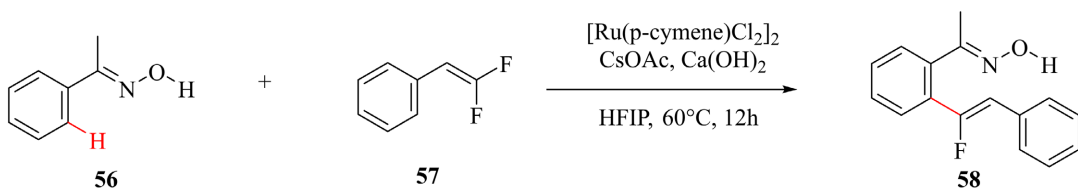


Figure 12. Synthesis of monofluorostilbene **58**
图 12. 单氟二苯乙烯 **58** 的合成

2.2.5. 合成方法比较

通过氟原子修饰双键的二苯乙烯衍生物一般可以通过上述的 Wadsworth-Horner-Emmons 烯炔化法和钯、铑、钌催化的交叉偶联法来实现, 本文对这几种合成方法的特点进行了比较说明, 如表 1 所示。

Table 1. Comparison of different methods of fluorine modification of double bonds

表 1. 氟对双键修饰各种方法的比较

合成方法	特点
Wadsworth-Horner-Emmons 烯炔化法	一锅法合成、反应效率高
钯催化的交叉偶联法	原料制备困难、顺反式混合物分离困难
铑催化的交叉偶联法	反应条件温和、立体选择性高
钌催化的交叉偶联法	立体选择性高、导向基团易于去除

3. 羰基对双键的修饰

芳香乙酸与芳香醛通过 Perkin 反应可生成羧基取代的白藜芦醇; 氰基取代的白藜芦醇可通过氰基在酸或碱催化的条件下转化为酰胺类化合物, 继而进一步水解得到羧基取代的白藜芦醇。这些羰基取代的白藜芦醇表现出一定的抗癌抗菌活性[62] [63] [64] [65]。

3.1. 通过 Perkin 反应

2003 Solladić 等人报道了 Perkin 反应在白藜芦醇及其类似物合成中的应用[62] (图 13), 即 90°C 下, 在乙酸酐和三乙胺存在下, 芳香乙酸与芳香醛发生 Perkin 缩合, 生成了羧基修饰的二苯乙烯 **61**, 然后在三氯化硼条件下可以脱去羧基保护基。

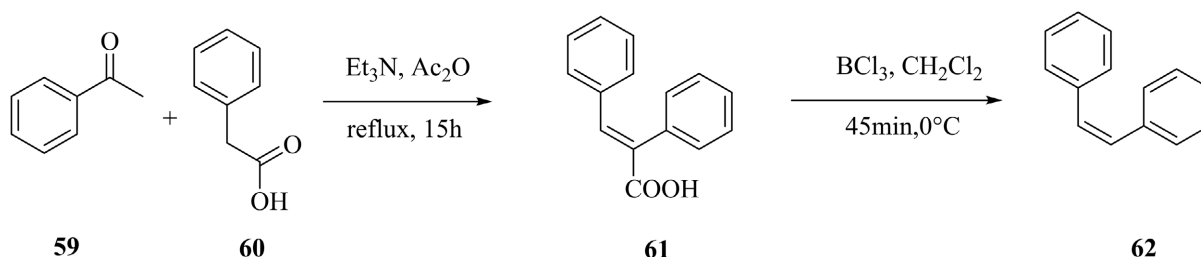


Figure 13. Synthesis of stilbene carboxylic derivative **61**

图 13. 二苯乙烯羧基衍生物 **61** 的合成

2013 年 Miliovsky 等人报道了通过 6,7-二甲氧基高邻苯二甲酸酐和芳香醛之间的新型一锅 Perkin 法反应, 再经 BBr_3 处理, 合成了一系列新的二苯乙烯 **67a-e** [63] (图 14)。该合成可以以高收率和短反应时间获得单一顺式多羟基二苯乙烯, 其结构基于两个独立的药效团片段原儿茶酸和肉桂酸。通过将两个不同且独立作用的已知药理学特征片段组合成一个共价键的杂化分子, 发现可以产生协同效应, 从而产生高于预期的活性。结果初步生物筛选, 表明这些化合物具有三重生物作用, 即微摩尔浓度的有效自由基清除剂、抗真菌剂和酪氨酸酶抑制剂, 证实了它们的协同作用。

2015 年, More 等人在乙酸酐和三乙胺的存在下, 通过各种取代胺与酰氯反应合成了新的二苯乙烯酰胺取代的衍生物(**72**、**73**、**74**) [64] (图 15)。并通过琼脂扩散法对所有合成的化合物进行抗菌活性研究, 发现所有合成的衍生物在 100 $\mu\text{g/ml}$ 的浓度下对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌均显示出了一定的抗菌活性。

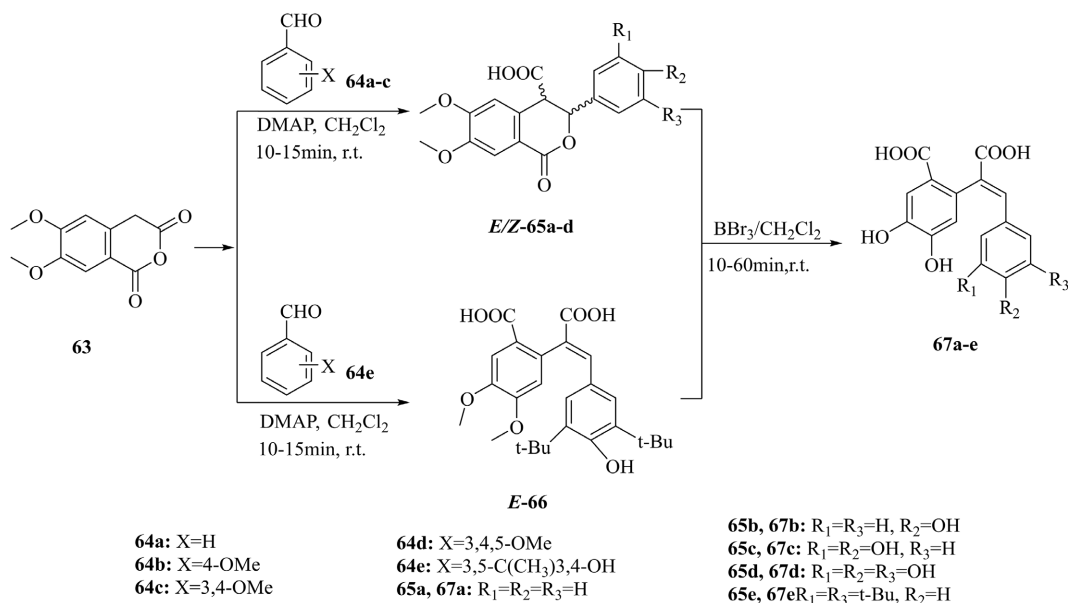


Figure 14. Synthesis of stilbene carboxyl derivative **67a-e**
图 14. 二苯乙烯羧基衍生物 **67a-e** 的合成

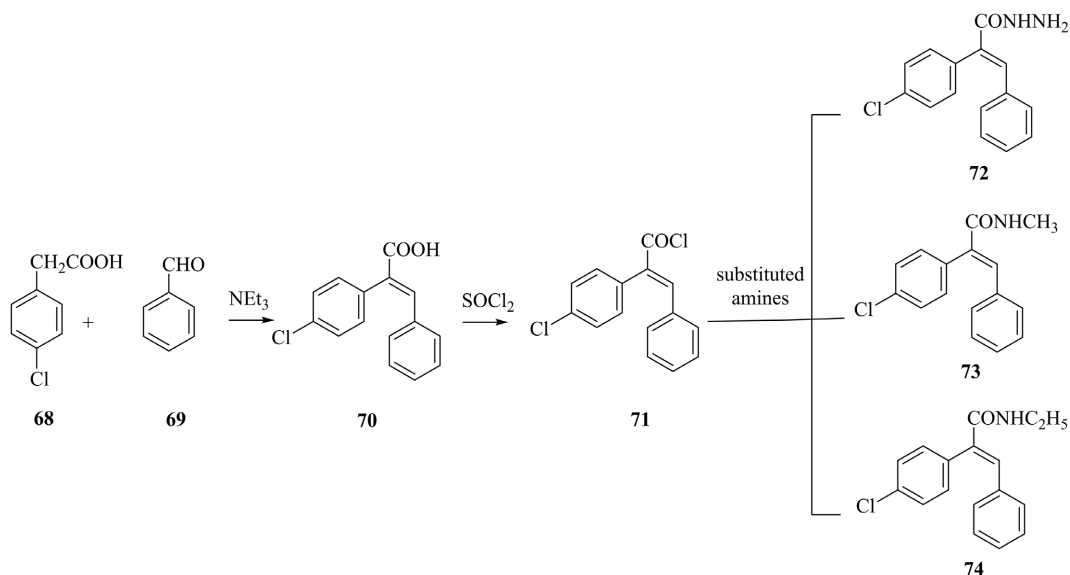


Figure 15. Synthesis of stilbene derivatives **72, 73, 74**
图 15. 二苯乙烯衍生物 **72, 73, 74** 的合成

2015年, Jain 等人^[65]合成了二苯乙烯酰胺衍生物 **79** (图 16), 合成过程是在三乙胺存在下, 苯乙酸 (**75**)与芳醛(**76**)的碱催化缩合得到 E-3-(苯基)2-(苯基)丙-2-烯酸(**77**)。亚硫酰氯与苯中的 **77** 在回流下反应生成相应的酰氯(**78**), 随后与适当的胺和(二烷基氨基)乙醇反应生成酰胺化合物(**79**)。并使用琼脂扩散平板法评估所有新合成的化合物对代表革兰氏阳性菌株(金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌)、革兰氏阴性菌株(普通蛋白酶、大肠杆菌)和真菌菌株(白色念珠菌和黑曲霉)的各种微生物的抗菌活性。与标准药物环丙沙星相比, 所有合成化合物在 100 μg/ml 浓度下对细菌菌株、金黄色葡萄球菌(8.5~18.5 mm)、枯草杆菌(8.0~18.0 mM)、普通葡萄球菌(7.5~17.5 mm)、大肠杆菌(9.0~8.6 mM)和真菌菌株白色念珠菌(10.2~29.8 mm)和黑葡萄球菌(16.4~32.0 mM)均显示出显著的抗菌活性。

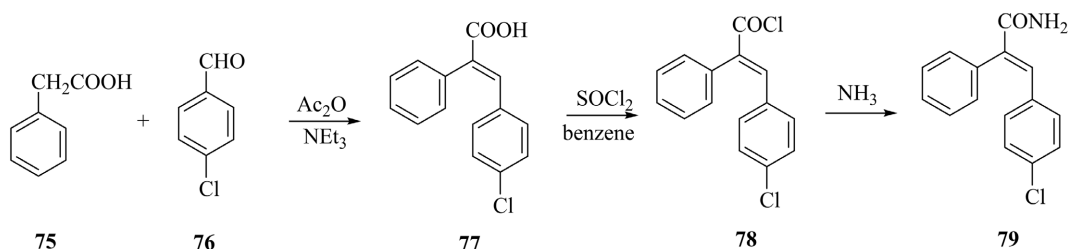


Figure 16. Synthesis of stilbenamide derivative 79

图 16. 二苯乙烯酰胺衍生物 79 的合成

3.2. 通过氰基的水解

朱玉松等人在碱性条件下水解 **3** 再与醛反应合成了一类氰基取代的白藜芦醇类似物 **81a-c**, 对其进行生物活性检测, 发现它们作用于乳腺癌细胞和肺癌细胞时表现出一定的抗癌活性[39] (图 17)。他们通过改变原来共轭系统的电荷密度, 从而改变药效团与作用分子间的相互作用, 筛选出了有着高抗癌活性且化学性质更稳定的生物活性分子。

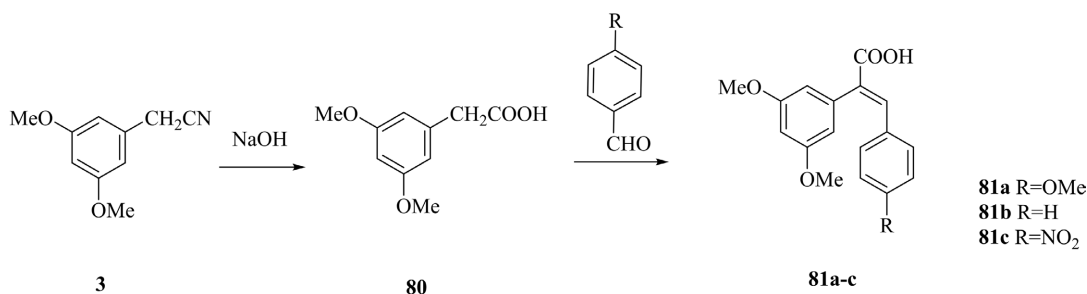


Figure 17. Synthesis of stilbene carboxyl derivative 81a-c

图 17. 二苯乙烯羧基衍生物 81a-c 的合成

邵智博[66]以廉价的 3,5-二羟基苯甲酸甲酯(**82**)和对羟基苯乙腈(**86**)为原料, 通过简单的羟基保护、氧化、还原、Knoevenagel 缩合、 BBr_3 条件下甲基的脱除甲基六步反应获得单体 α -氰基-白藜芦醇(**89**), 然后分别以盐酸、硫酸、氢氧化钠、氢氧化锂催化, 不同溶剂条件下进行了氰基取代的白藜芦醇水解的探索, 得到了水解后的羧基产物 **90** 以及部分的酰胺产物 **91** (图 18)。

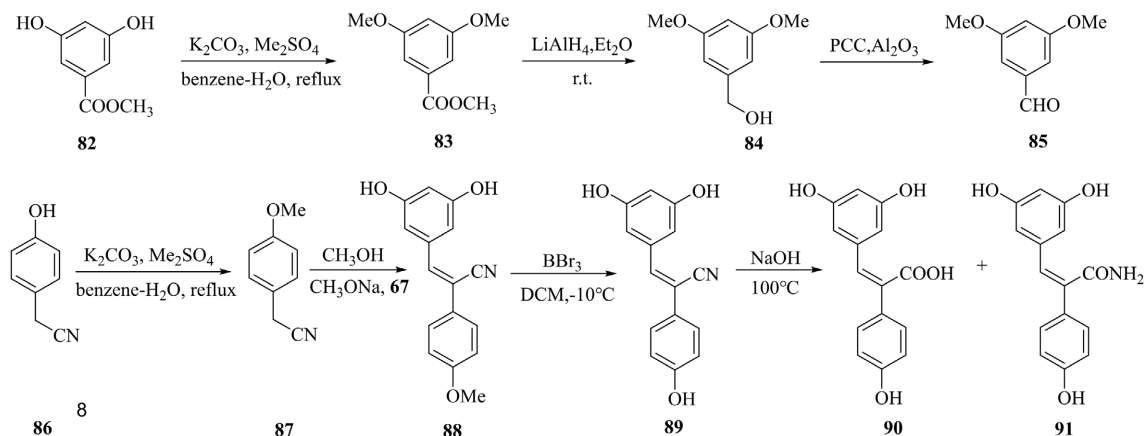


Figure 18. Synthesis of stilbenamide derivatives 91

图 18. 二苯乙烯酰胺衍生物 91 的合成

3.3. 合成方法比较

通过 Perkins 反应可以通过一锅法以高收率和短反应时间获得单一顺式多羟基二苯乙烯, 该方法可以从相对简单易得的原料出发, 不经中间体的分离, 连续进行多步反应直接获得结构复杂的单一顺式多羟基二苯乙烯, 在经济上和环境友好上较为有利。

通过氰基的水解法也可以制备羧基修饰双键的二苯乙烯衍生物但是前体氰代芳烃的制备大多采用氰化钠或氰化钾等剧毒剂, 这不符合绿色安全生产策略, 并且这种方法大多合成步骤较长, 总收率较低。

4. 结论

把氰基引入到二苯乙烯的双键上可以改变其物理性质和化学特性, 从而导致药物与靶蛋白之间的相互作用增强, 使得抗增殖剂的功效提高, 并通过抑制代谢酶来增强药物在生物体内的代谢稳定性, 所生成的衍生物对各种癌细胞的抗癌活性有所提高。通过在二苯乙烯衍生物双键上引入氟可以改变含氟二苯乙烯衍生物的物理化学性质来改变生物活性。这些衍生物可以作为潜在的酶抑制剂、抗癌剂和抗雌激素剂。双键上引入羰基可以增强其抗菌活性。

总之, 在二苯乙烯双键上引入吸电子基团可以小到大幅地增强母体的生物活性。因此, 寻找不同的基团对二苯乙烯母体上双键进行修饰仍然值得人们继续深入研究。

参考文献

- [1] Chong, J., Poutaraud, A. and Huguency, P. (2009) Metabolism and Roles of Stilbenes in Plants. *Plant Science*, **177**, 143-155. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2009.05.012>
- [2] Mazué, F., Colin, D., Gobbo, J., *et al.* (2010) Structural Determinants of Resveratrol for Cell Proliferation Inhibition Potency: Experimental and Docking Studies of New Analogs. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**, 2972-2980. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.03.024>
- [3] Li, H., Wu, W., Zheng, Z., *et al.* (2009) 2, 3', 4, 4', 5'-Pentamethoxy-Trans-Stilbene, a Resveratrol Derivative, Is a Potent Inducer of Apoptosis in Colon Cancer Cells via Targeting Microtubules. *Biochemical Pharmacology*, **78**, 1224-1232. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.06.109>
- [4] Gossiau, A., Pabbaraja, S., Knapp, S. and Chen, K.Y. (2008) Trans-and Cis-Stilbene Polyphenols Induced Rapid Perinuclear Mitochondrial Clustering and p53-Independent Apoptosis in Cancer Cells but Not Normal Cells. *European Journal of Pharmacology*, **587**, 25-34. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.03.027>
- [5] Quideau, S., Deffieux, D. and Pouységu, L. (2012) Resveratrol Still Has Something to Say about Aging! *Angewandte Chemie International Edition*, **51**, 6824-6826. <https://doi.org/10.1002/anie.201203059>
- [6] Lu, C., Guo, Y., Li, J., *et al.* (2012) Design, Synthesis, and Evaluation of Resveratrol Derivatives as AB₁₋₄₂ Aggregation Inhibitors, Antioxidants, and Neuroprotective Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **22**, 7683-7687. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.09.105>
- [7] Jung, J.C., Lim, E., Lee, Y., *et al.* (2009) Synthesis of Novel Trans-Stilbene Derivatives and Evaluation of Their Potent Antioxidant and Neuroprotective Effects. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 3166-3174. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.03.011>
- [8] Ding, D.J., Cao, X.Y., Dai, F., *et al.* (2012) Synthesis and Antioxidant Activity of Hydroxylated Phenanthrenes as Cis-Restricted Resveratrol Analogues. *Food Chemistry*, **135**, 1011-1019. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.05.074>
- [9] Sangjun, S., de Jong, E., Nijmeijer, S., *et al.* (2009) Induction of Cell Cycle Arrest in Human MCF-7 Breast Cancer Cells by Cis-Stilbene Derivatives Related to VIOXX[®]. *Toxicology Letters*, **186**, 115-122. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.01.017>
- [10] Liu, J., Zheng, C.H., Ren, X.H., *et al.* (2012) Synthesis and Biological Evaluation of 1-Benzylidene-3, 4-Dihydronaphthalen-2-One as a New Class of Microtubule-Targeting Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, **55**, 5720-5733. <https://doi.org/10.1021/jm300596s>
- [11] Balan, K.V., Wang, Y., Chen, S.W., *et al.* (2006) Proteasome-Independent Down-Regulation of Estrogen Receptor- α (ER α) in Breast Cancer Cells Treated with 4, 4'-Dihydroxy-Trans-Stilbene. *Biochemical Pharmacology*, **72**, 573-581. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.05.023>

- [12] Akinwumi, B.C., Bordun, K.A.M. and Anderson, H.D. (2018) Biological Activities of Stilbenoids. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 792. <https://doi.org/10.3390/ijms19030792>
- [13] Petrov, O.I., Gerova, M.S., Chanev, C.D., *et al.* (2011) New Efficient Synthesis of Combretastatin A-4 via Colvin Rearrangement. *Synthesis*, **2011**, 3711-3715. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1260248>
- [14] Cella, R. and Stefani, H.A. (2006) Ultrasound-Assisted Synthesis of Z and E Stilbenes by Suzuki Cross-Coupling Reactions of Organotellurides with Potassium Organotrifluoroborate Salts. *Tetrahedron*, **62**, 5656-5662. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.03.090>
- [15] Gaukroger, K., Hadfield, J.A., Hepworth, L.A., *et al.* (2001) Novel Syntheses of Cis and Trans Isomers of Combretastatin A-4. *The Journal of Organic Chemistry*, **66**, 8135-8138. <https://doi.org/10.1021/jo015959z>
- [16] Myers, A.G., Tanaka, D. and Mannion, M.R. (2002) Development of a Decarboxylative Palladation Reaction and Its Use in a Heck-Type Olefination of Arene Carboxylates. *Journal of the American Chemical Society*, **124**, 11250-11251. <https://doi.org/10.1021/ja027523m>
- [17] Bellucci, G., Chiappe, C. and Moro, G.L. (1996) Crown Ether Catalyzed Stereospecific Synthesis of Z-and E-Stilbenes by Wittig Reaction in a Solid-Liquid Two-Phases System. *Tetrahedron Letters*, **37**, 4225-4228. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)00802-7](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)00802-7)
- [18] Gerova, M., Georgieva, S., Chanev, C., *et al.* (2011) An Improved Protocol for the Synthesis of Natural Combretastatin A-4 via Modified Wittig Reaction. *Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences*, **64**, 1415-1420.
- [19] 李文玲. 天然二苯乙烯类二聚物的全合成及卤鎓盐在碱性条件下的反应机理研究[D]: [博士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2006.
- [20] 韩丽, 李鸿鹏, 李文玲. 白藜芦醇的结构修饰与生物活性研究进展[J]. 药学学报, 2020, 55(11): 2558-2569.
- [21] Borrel, C., Thoret, S., Cachet, X., *et al.* (2005) New Antitubulin Derivatives in the Combretastatin A4 Series: Synthesis and Biological Evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **13**, 3853-3864. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.02.039>
- [22] Sun, H.Y., Xiao, C.F., Cai, Y.C., *et al.* (2010) Efficient Synthesis of Natural Polyphenolic Stilbenes: Resveratrol, Piceatannol and Oxyresveratrol. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **58**, 1492-1496. <https://doi.org/10.1248/cpb.58.1492>
- [23] Xiao, C.F., Zou, Y., Du, J.L., Sun, H.Y. and Liu, X.K. (2012) Hydroxyl Substitutional Effect on Selective Synthesis of *cis*, *trans* Stilbenes and 3-Arylcoumarins through Perkin Condensation. *Synthetic Communications*, **42**, 1243-1258. <https://doi.org/10.1080/00397911.2010.538889>
- [24] Sinha, A.K., Kumar, V., Sharma, A., Sharma, A. and Kumar, R. (2007) An Unusual, Mild and Convenient One-Pot Two-Step Access to (E)-Stilbenes from Hydroxy-Substituted Benzaldehydes and Phenylacetic Acids under Microwave Activation: A New Facet of the Classical Perkin Reaction. *Tetrahedron*, **63**, 11070-11077. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.08.034>
- [25] 高岡道夫. バイケイサウ中の新高級フェノールに就て(第一報)Resveratrol に就て[J]. 日本化学會誌, 1939, 60(11): 1090-1100.
- [26] Gülçin, İ. (2010) Antioxidant Properties of Resveratrol: A Structure-Activity Insight. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, **11**, 210-218. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2009.07.002>
- [27] Niesen, D.B., Hessler, C. and Seeram, N.P. (2013) Beyond Resveratrol: A Review of Natural Stilbenoids Identified from 2009-2013. *Journal of Berry Research*, **3**, 181-196. <https://doi.org/10.3233/JBR-130062>
- [28] Lu, D., Zhao, W. and Zhao, S. (2012) Relevant Enzymes, Genes and Regulation Mechanisms in Biosynthesis Pathway of Stilbenes. *Open Journal of Medicinal Chemistry*, **2**, 15-23.
- [29] Lion, C.J., Matthews, C.S., Stevens, M.F.G. and Westwell, A.D. (2005) Synthesis, Antitumor Evaluation, and Apoptosis-Inducing Activity of Hydroxylated (E)-Stilbenes. *Journal of Medicinal Chemistry*, **48**, 1292-1295. <https://doi.org/10.1021/jm049238e>
- [30] Weiskirchen, S. and Weiskirchen, R. (2016) Resveratrol: How Much Wine Do You Have to Drink to Stay Healthy? *Advances in Nutrition*, **7**, 706-718. <https://doi.org/10.3945/an.115.011627>
- [31] Harikumar, K.B. and Aggarwal, B.B. (2008) Resveratrol: A Multitargeted Agent for Age-Associated Chronic Diseases. *Cell Cycle*, **7**, 1020-1035. <https://doi.org/10.4161/cc.7.8.5740>
- [32] Duan, Y.C., Guan, Y.Y., Zhai, X.Y., *et al.* (2017) Discovery of Resveratrol Derivatives as Novel LSD1 Inhibitors: Design, Synthesis and Their Biological Evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **126**, 246-258. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.11.035>
- [33] Baek, S.J. and Whitlock, N.C. (2011) Molecular Targets of Resveratrol in Carcinogenesis. In: Cho, W., Ed., *Evidence-Based Anticancer Materia Medica*, Springer, Dordrecht, 319-347. https://doi.org/10.1007/978-94-007-0526-5_15

- [34] Jang, M., Cai, L., Udeani, G.O., *et al.* (1997) Cancer Chemopreventive Activity of Resveratrol, a Natural Product Derived from Grapes. *Science*, **275**, 218-220. <https://doi.org/10.1126/science.275.5297.218>
- [35] Alayev, A., Doubleday, P.F., Berger, S.M., Ballif, B.A. and Holz, M.K. (2014) Phosphoproteomics Reveals Resveratrol-Dependent Inhibition of Akt/mTORC1/S6K1 Signaling. *Journal of Proteome Research*, **13**, 5734-5742. <https://doi.org/10.1021/pr500714a>
- [36] 刘海平, 唐宗军, 马文晋. 合成白藜芦醇糖苷的研究进展[J]. 有机化学研究, 2022, 10(2): 60-68.
- [37] 康小东. 氰基取代的白藜芦醇衍生物氧化二聚[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 兰州交通大学, 2021.
- [38] Rorig, K. (1951) The Preparation of Some 2, 3-Diaryl-2-Pentenitriles by the Knoevenagel Condensation. *Journal of the American Chemical Society*, **73**, 1290-1292. <https://doi.org/10.1021/ja01147a124>
- [39] 朱玉松, 罗世能, 沈永嘉, 俞惠新, 陈波, 张来国. 白藜芦醇类似物的合成[J]. 有机化学, 2006(7): 958-962.
- [40] Yue, Y.F., Fang, H.Y., Wang, M.J., Wang, Z.Y. and Yu, M.X. (2009) Synthesis, Characterisation and Photophysical Properties of α , β -Diaryl-Acrylonitrile Derivatives. *Journal of Chemical Research*, **2009**, 377-380. <https://doi.org/10.3184/030823409X460687>
- [41] Alam, M.S., Nam, Y.J. and Lee, D.U. (2013) Synthesis and Evaluation of (Z)-2, 3-Diphenylacrylonitrile Analogs as Anti-Cancer and Anti-Microbial Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **69**, 790-797. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.08.031>
- [42] Madadi, N.R., Zong, H., Ketkar, A., *et al.* (2015) Synthesis and Evaluation of a Series of Resveratrol Analogues as Potent Anti-Cancer Agents That Target Tubulin. *MedChemComm*, **6**, 788-794. <https://doi.org/10.1039/C4MD00478G>
- [43] Li, J.J., Ma, J., Xin, Y.B., Quan, Z.S. and Tian, Y.S. (2018) Synthesis and Pharmacological Evaluation of 2, 3-Diphenyl Acrylonitriles-Bearing Halogen as Selective Anticancer Agents. *Chemical Biology & Drug Design*, **92**, 1419-1428. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13180>
- [44] Xin, Y.B., Li, J.J., Zhang, H.J., *et al.* (2018) Synthesis and Characterisation of (Z)-Styrylbenzene Derivatives as Potential Selective Anticancer Agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **33**, 1554-1564. <https://doi.org/10.1080/14756366.2018.1513925>
- [45] Jones, G. (2004) The K Noevenagel Condensation. *Organic Reactions*, **15**, 204-599.
- [46] Ma, J., Li, J. and Tian, Y.S. (2017) Synthesis and Bioactivity Evaluation of 2, 3-Diaryl Acrylonitrile Derivatives as Potential Anticancer Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **27**, 81-85. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.11.025>
- [47] Hayashi, S., Sakamoto, M., Ishiwari, F., *et al.* (2019) A Versatile Scaffold for Facile Synthesis of Fluorescent Cyano-Substituted Stilbenes. *Tetrahedron*, **75**, 1079-1084. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.01.012>
- [48] Welch, J.T. and Eswarakrishnan, S. (1991) Fluorine in Bioorganic Chemistry. Wiley, New York.
- [49] Resnati, G. and Soloshonok, V.A. (1996) Fluoroorganic Chemistry: Synthetic Challenges and Biomedical Rewards-Preface. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(97\)82214-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(97)82214-4)
- [50] Lee, S.H. and Schwartz, J. (1986) Stereospecific Synthesis of Alkenyl Fluorides (with Retention) via Organometallic Intermediates. *Journal of the American Chemical Society*, **108**, 2445-2447. <https://doi.org/10.1021/ja00269a052>
- [51] McCarthy, J.R., Huber, E.W., Le, T.B., Laskovics, F.M. and Matthews, D.P. (1996) Stereospecific Synthesis of 1-Fluoro Olefins via (Fluorovinyl) Stannanes and an Unequivocal NMR Method for the Assignment of Fluoro Olefin Geometry. *Tetrahedron*, **52**, 45-58. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(95\)00911-Q](https://doi.org/10.1016/0040-4020(95)00911-Q)
- [52] Eddarir, S., Abdelhadi, Z. and Rolando, C. (2001) Fluorinated Resveratrol and Pterostilbene. *Tetrahedron Letters*, **42**, 9127-9130. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)01800-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)01800-7)
- [53] Tsai, H.J. (1996) Synthesis of Phenyl Substituted Fluoro-Olefins. *Tetrahedron Letters*, **37**, 629-632. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)02218-X](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)02218-X)
- [54] Chen, C., Wilcoxon, K., Kim, K. and McCarthy, J.R. (1997) Palladium/Copper (I) Halide-Cocatalyzed Stereospecific Coupling of 1-Fluorovinylstannanes with Aryl Iodides and Acyl Chlorides. *Tetrahedron Letters*, **38**, 7677-7680. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)10003-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)10003-X)
- [55] Chen, C., Wilcoxon, K., Strack, N. and McCarthy, J.R. (1999) Synthesis of Fluorinated Olefins via the Palladium Catalyzed Cross-Coupling Reaction of 1-Fluorovinyl Halides with Organoboranes. *Tetrahedron Letters*, **40**, 827-830. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)02589-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)02589-1)
- [56] Chen, C., Wilcoxon, K., Huang, C.Q., Strack, N. and McCarthy, J.R. (2000) New Methods for the Synthesis of Fluoroolefins via the Palladium Catalyzed Cross-Coupling Reaction of 1-Fluorovinyl Halides with Organoboranes and Organostannanes. *Journal of Fluorine Chemistry*, **101**, 285-290. [https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(99\)00172-4](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(99)00172-4)
- [57] Eddarir, S., Francesch, C., Mestdagh, H., *et al.* (1997) Regio- and Stereoselective Synthesis of Fluorinated Enynes and Dienes via 1, 1-or 1, 2-Haloalkenes. *Bulletin de la Societe Chimique de France*, **8**, 741-755.

- [58] Wnuk, S.F., Garcia, P.I. and Wang, Z. (2004) Radical-Mediated Silyl- and Germlydesulfonylation of Vinyl and (α -Fluoro) Vinyl Sulfones: Application of Tris (Trimethylsilyl) Silanes and Tris (Trimethylsilyl) Germanes in Pd-Catalyzed Couplings. *Organic Letters*, **6**, 2047-2049. <https://doi.org/10.1021/ol049312n>
- [59] Xu, J. and Burton, D.J. (2006) Stereoselective Preparation of (*E*)- and (*Z*)- α -Fluorostilbenes via Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of High *E/Z* Ratio and (*Z*)-1-Bromo-1-Fluoroalkenes. *The Journal of Organic Chemistry*, **71**, 3743-3747. <https://doi.org/10.1021/jo060068i>
- [60] Tian, P., Feng, C. and Loh, T.P. (2015) Rhodium-Catalysed C(sp^2)-C(sp^2) BOND formation via C-H/C-F Activation. *Nature Communications*, **6**, Article No. 7472. <https://doi.org/10.1038/ncomms8472>
- [61] Zhang, L., Deng, K., Wu, G., *et al.* (2020) Ruthenium (II)-Catalyzed α -Fluoroalkenylation of Oxime Ethers with *gem*-Difluorostyrenes via C-H Activation and C-F Cleavage. *The Journal of Organic Chemistry*, **85**, 12670-12681. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01842>
- [62] Solladié, G., Pasturel-Jacopé, Y. and Maignan, J. (2003) A Re-Investigation of Resveratrol Synthesis by Perkins Reaction. Application to the Synthesis of Aryl Cinnamic Acids. *Tetrahedron*, **59**, 3315-3321. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)00405-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)00405-8)
- [63] Miliovsky, M., Svinyarov, I., Mitrev, Y., *et al.* (2013) A Novel One-Pot Synthesis and Preliminary Biological Activity Evaluation of *cis*-Restricted Polyhydroxy Stilbenes Incorporating Protocatechuic Acid and Cinnamic Acid Fragments. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **66**, 185-192. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.05.040>
- [64] More, P.S. and Singh, S.G. (2015) Synthesis and Characterization of Some Novel Stilbene Derivatives Derived from Substituted (Phenyl Acetic Acid, Benzaldehyde, Amines) Triethyl Amine and Thionyl Chloride. *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy*, **43**, 71-80. <https://doi.org/10.56431/p-30895k>
- [65] Jain, D., Jain, N., Patel, V., *et al.* (2015) Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Novel Substituted *cis*-Stilbene Derivatives. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **4**, 1473-1491. <https://doi.org/10.56431/p-30895k>
- [66] 邵智博. 氰基取代的白藜芦醇二聚物的仿生合成[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 兰州交通大学, 2019.