β,β -二氰亚甲基取代的叶绿素类二氢卟吩衍生物的合成及其可见光谱武 进^a 殷军港^b 刘冉冉^b 杨 泽^b 王 振^a 王进军^{*,a,b}(^a 烟台药学院 烟台 264005)(^b 烟台大学化学化工学院 烟台 264005)

摘要 以焦脱镁叶绿素-a 甲酯为起始原料, 通过对 3-位乙烯基的氧化、格氏反应和 E-环的空气氧化和重排在二氢卟吩周环的不同位置上构建酰基结构, 利用叶绿素-a 衍生物的烷酰基和叶绿素-b 的原有甲酰基与丙二腈进行 Knoevenagel 反应, 完成一系列具有长波吸收的 β,β -二氰亚甲基叶绿素-a 衍生物的合成, 并对不同取向的共轭取代基团对大环分子的可见光谱所产生的影响进行了相应的讨论. 未见报道的叶绿素-a 衍生物均经 UV, IR, ¹H NMR 及元素分析证明其结构.

关键词 焦脱镁叶绿素-a 甲酯; 叶绿素-a 衍生物; 合成; 可见光谱; 光动力疗法

Synthesis of Chlorophyll-a Derivatives Substituted with β,β -Dicyanomethylene and Their Visible SpectraWu, Jin^a Yin, Jungang^b Liu, Ranran^b Yang, Ze^b Wang, Zhen^a Wang, Jinjun^{*,a,b}(^a College of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264005)(^b Chemistry and Chemical Engineering, Yantai University, Yantai 264005)

Abstract Using methyl pyropheophorbide-a as starting material, the carbonyl structures were constructed in different positions of the chlorin periphery by oxidation of the 3-vinyl group, Grignard reaction and air oxidation and rearrangement of E-ring. Then the synthesis of chlorophyll-a derivatives substituted with β,β -dicyanomethylene having long wavelength absorption property was accomplished by Knoevenagel reaction of the carbonyl group on the chromophore with malononitrile. The effect of the peripheral conjugated substitutes oriented in different directions on the visible spectra was also discussed. The structures of all new chlorine derivatives were characterized by elemental analysis, UV, IR and ¹H NMR spectra.

Keywords methyl pyropheophorbide-a; chlorophyll-a derivative; synthesis; visible spectra; photodynamic therapy

人体组织中的核酸、氨基酸、血红蛋白和黑色素等均可以吸收不同波长的光, 其结果直接导致光动力治疗 (Photodynamic therapy, 简称 PDT) 中所用激发光的非功能损耗. 其中, 核酸和氨基酸的吸收波长通常仅为 250~300 nm, 而血红蛋白的最强吸收峰位置也出现在 620 nm 以下. 虽然作为内源性发色基的黑色素在 400~700 nm 区间显示出较强的吸收, 但对于超过 700 nm 波长的光吸收则大幅度降低. 由于长波光能够对生物组织形成较强的穿透能力, 因此, 合成具有长波吸收的光敏剂(>700 nm)一直是 PDT 中的重要研究内容^[1~3].

存在于自然界的细菌叶绿素或者人工合成的细菌二氢卟吩类的光物理性质完全满足作为优秀光敏剂的

基本要求, 在光动力肿瘤治疗的药理试验和临床应用中显示出高效的抗癌活性. 然而, 含有两个氢化吡咯子环的大环化合物的光热稳定性较低, 在治疗过程中对体内自然的生理环境相当敏感, 非常容易转化成相对稳定的二氢卟吩结构, 其分子的最大可见光吸收随之也发生强烈地蓝移, 直接降低了对生物组织的穿透能力以及自身的光热敏感度和光毒活性, 多方面影响着大环光敏分子的 PDT 疗效, 使得细菌二氢卟吩类光敏剂在 PDT 的应用中受到了严重限制. 相对而言, 叶绿素类二氢卟吩的非对称性化学结构、多取代活性官能团和稳定的芳香性共轭环系, 是保证光敏剂具有良好的理化性质和 PDT 活性的基础条件. 为了寻找低毒、高效和稳定的新型光

* E-mail: wjj1955@163.com

Received June 30, 2011; revised August 24, 2011; accepted September 28, 2011

Project supported by Natural Science Foundation of Shandong Province (No. Y2008B49).

山东省自然科学基金(No. Y2008B49)资助项目.

动力抗癌药物, 本文从叶绿素-a 的最初降解产物开始, 通过构建吸电子性的 β,β -二氰亚甲基结构来延伸大环分子的共轭体系, 合成了一系列超过 700 nm 长波吸收的叶绿素类二氢卟吩衍生物。

选择焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1**)为起始原料, 在碱性条件下与丙二腈发生 Knoevenagel 缩合反应, 以 41% 的产率生成二氰亚甲基取代的二氢卟吩(**2**)。然后, 用四氧化锇和高碘酸钠对其环上双键实施氧化, 分别以 31% 和 17% 的收率分离出二氰亚甲基二氢卟吩醛(**3**)和焦脱镁叶绿酸-d 甲酯(**4a**)。后者在同样的碱性条件下与丙二腈的缩合, 结果高产率地生成 C-3-二氰亚甲基取代的叶绿素衍生物(**4b**)。以三甲基氯硅烷为催化剂, 用乙二醇对 **1** 的 E-环羰基实施保护并用四氧化锇和高碘酸钠将 C-3-乙烯基氧化成甲酰基, 然后经重氮甲烷处理, 一步完成二氢卟吩缩酮(**5**)的合成。其 3-位乙酰基再与苯基溴化镁的 Grignard 反应给出二氢卟吩醇(**6**), 经过酸催化脱水反应得到 3a-苯基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**7**), 进一步与丙二腈发生缩合反应, 最后生成 3a-苯基-13¹-二氰亚甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**8**) (Scheme 1)。

考虑到共轭体系扩展的方向对大环分子的最大可见光吸收可能产生不同的影响, 所以, 设计在叶绿素周环上的不同位置连接二氰亚甲基。首先, 利用 7-位上具

有甲酰基的焦脱镁叶绿酸-b 甲酯(**9**), 在相同的条件下与丙二腈进行缩合反应, 得到 7-二氰亚甲基取代的二氢卟吩(**10**)。在氢氧化锂促进下, 焦脱镁叶绿酸-a 甲酯的空气氧化反应在 *meso*-位上构建了碳氧双键并可分离出甲酰基取代的红紫素-5 (**11**)^[4], 再直接与丙二腈进行缩合反应生成二氢卟吩衍生物(**12**, 56%)。

除了在 N²¹-N²³ 轴向构建不饱和结构可以增加分子的最大可见光吸收波长以外, 在 20-*meso*-位上引进吸电子取代基同样能够延展色基的共轭体系。为此, 先对起始原料 **1** 实施 *meso*-位修饰, 通过与浓硝酸和 NBS 发生的亲电取代反应得到焦脱镁叶绿酸衍生物 **13a** 和 **13b**^[5,6], 再分别与丙二腈作用而得到 *meso*-位取代的二氢卟吩 **14** (53%) 和 **15** (48%) (Scheme 2)。

1 实验部分

元素分析用 Perkin-Elmer 2400 型元素分析仪测定; IR 用 Perkin-Elmer 1730 型红外分光光度计测定(KBr 压片); UV-vis 用 UV-160A 型紫外分光光度计测定; ¹H NMR 用 Bruker ARX-400 型核磁共振仪测定, 内标为 TMS; 所用试剂均为分析纯和化学纯。焦脱镁叶绿酸-a 甲酯 **1** 按文献[7]制备; 焦脱镁叶绿酸-b 甲酯 **9** 按文献[8]

Scheme 1

Reagents and conditions: (a) CH₂(CN)₂/NEt₃; (b) LiOH/MeOH/O₂; (c) HNO₃/CH₂Cl₂; (d) NBS/CH₂Cl₂

Scheme 2

制备.

1.1 13¹-β,β-二氰亚甲基 13¹-去氧焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(2)的合成

将 300 mg (0.547 mmol) 焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(1) 溶解于 50 mL 无水乙醇中, 加入 733 mg (11.100 mmol) 丙二腈, 再加入 0.5 mL 三乙胺, 氮气保护下回流反应 5 h, 加入水和二氯甲烷分层, 分出有机层并水洗, 水层用二氯甲烷萃取(100 mL×3), 合并有机相后再用 1% 盐酸水溶液和冷水洗涤, 有机相干燥后减压浓缩, 硅胶柱层析分离[展开剂: *V*(乙酸乙酯): *V*(正己醇)=3:1], 得 134 mg 暗红色的固体(0.224 mmol), 产率 41%. UV-vis (CHCl₃) λ_{max} (relative intensity): 350 (1.36), 384 (1.71), 452 (1.74), 430 (1.69), 535 (0.28), 574 (0.36), 644 (0.55), 704 (1.93) nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ: -1.18 (br s, 1H, NH), 0.01 (br s, 1H, NH), 1.53 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.70 (d, *J*=7.2 Hz, 3H, 18-CH₃), 2.12~2.32 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.35~2.56 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.50 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, 8a-H), 3.06 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 3.27 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 3.35 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 3.58 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 4.06 (q, *J*=7.2 Hz, 1H, 18-H), 4.27 (d, *J*=9.0 Hz, 1H, 17-H), 5.26 (d, *J*=20.0 Hz, 1H, 13²-H), 5.31 (d, *J*=20.0 Hz, 1H, 13²-H), 6.09 (dd, *J*=12.3, 1.5 Hz, 3b-H), 6.20 (dd, *J*=17.8, 1.5 Hz, 3b-H), 7.81 (dd, *J*=17.8,

12.3 Hz, 3a-H), 8.32 (s, 1H, *meso*-H), 8.97 (s, 1H, *meso*-H), 9.09 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν: 3469 (N—H), 2962, 2869 (C—H), 1737 (C=O), 1664 (C=C), 1564 (chlorin skeleton), 1444, 1240, 1172, 1074, 908, 796 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₇H₃₆N₆O₂: C 74.47, H 6.08, N 14.08; found C 74.59, H 5.89, N 14.28.

1.3 13¹-β,β-二氰亚甲基 13²-去氧焦脱镁叶绿酸-d 甲酯(3)和焦脱镁叶绿酸-d 甲酯(4a)的合成

在 35 mL 四氢呋喃中溶解 169 mg 化合物 2 (0.283 mmol), 再加入 0.5 mL 吡啶; 另外将 80 mg 四氧化钨(0.031 mmol)溶解在 2 mL 四氢呋喃中, 在 0 °C 和剧烈搅拌下倒入反应液, 然后在此温度下搅拌 30 min, 接着保持室温再搅拌 2 h, 加入过量的 NaHSO₃ 在 50% 甲醇中的饱和溶液并搅拌 20 min, 过滤除去三氧化二钨的红褐色沉淀, 再加入 100 mL 二氯甲烷和 80 mL 水, 分出有机层用无水硫酸钠干燥后除去溶剂. 所得固体重新溶解于 15 mL 甲醇中并加入 1 g 硅胶, 然后将溶解于 15 mL 水的 400 mg NaIO₄ 倒入反应体系, 反应体系的颜色迅速由层析对浓缩物进行分离[展开剂: *V*(乙酸乙酯): *V*(正己烷)=1:1], 得 53 mg 黑绿色固体 3 (0.088 mmol, 31%) 和 26 mg 暗红色固体 4a (0.048 mmol, 17%).

3: UV-vis (CHCl₃) λ_{max}: 393 (1.29), 412 (1.27), 544 (0.19), 583 (0.27), 663 (0.28), 726 (1.11) nm; ¹H NMR

(CDCl₃) δ : -0.50 (br s, 1H, NH), -0.01 (br s, 1H, NH), 1.58 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.74 (d, $J=7.4$ Hz, 3H, 18-CH₃), 2.13~2.36 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.40~2.68 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.68 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.15 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 3.57 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 3.63 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 3.67 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 4.28 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 4.38 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, 17-H), 5.55 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13²-H), 5.61 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13²-H), 8.62 (s, 1H, *meso*-H), 9.28 (s, 1H, *meso*-H), 10.06 (s, 1H, *meso*-H), 11.36 (s, 1H, 3-CHO); IR (KBr) ν : 3443 (N—H), 2962, 2926 (C—H), 1740, 1735 (C=O), 1654 (C=C), 1564 (chlorin skeleton), 1438, 1400, 1256, 1169, 1083, 940, 722 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₆H₃₄N₆O₃: C 72.22, H 5.72, N 14.04; found C 72.40, H 5.56, N 14.19.

化合物 **4a** 的分析数据与文献[9]一致。

1.3 3- β,β -二氰亚甲基-3-去乙烯基焦脱镁叶绿酸-d 甲酯(**4b**)的合成

参照化合物 **2** 的合成方法, 以化合物 **4a** 替代化合物 **1**, 得到紫红色固体, 产率 68%. m.p. 203~204 °C; UV-vis (CHCl₃) $\lambda_{\max}$: 380 (1.00), 431 (0.49), 434 (0.54), 522 (0.11), 590 (0.11), 638 (0.08), 706 (0.54) nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ : -2.08 (br s, 1H, NH), -0.16 (br s, 1H, NH), 1.71 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a-CH₃), 1.84 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18-CH₃), 2.52~2.70 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.20~2.43 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.70 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8b-H), 3.28 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.51 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.62 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.67 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 4.12 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, 17-H), 4.34 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 5.19 (d, $J=20.0$ Hz, 1H, 13²-H), 5.26 (d, $J=20.0$ Hz, 1H, 13²-H), 9.23 (s, 1H, 3a-H), 8.79 (s, 1H, *meso*-H), 9.19 (s, 1H, *meso*-H), 9.58 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3449, 3167 (N—H), 2963 (C—H), 1740 (C=O), 1672 (C=C), 1542 (chlorin skeleton), 1510, 1400, 1223, 1075, 1021, 980, 799 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₆H₃₄N₆O₃: C 72.22, H 5.72, N 14.04; found C 72.06, H 5.60, N 13.91.

1.4 3-乙酰基-13¹-(1,4-二氧环戊基)-3-去乙烯基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**5**)的合成

在 50 mL 干燥的二氯甲烷中溶解 142 mg 化合物 **1** (0.125 mmol), 然后加入 7 mL 乙二醇和 0.15 mL 三甲氯硅烷. 混合物在室温下避光搅拌 24 h 后倒入 5% 的氨水中, 分出水层, 水洗, 用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂后将所得浓缩物迅速通过柱层析分离[展开剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=3:1$]. 将所得黑绿色固体按照化合物 **4** 的氧化方法得到二氢叶吩醛, 不经分离, 减压浓缩后用过量的重氮甲烷处理, 在冰箱中放置 48 h 后用硅

胶柱层析分离[展开剂: $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{正己醇})=3:1$], 得暗红色的固体 122 mg, 产率 49%. 分析数据与文献[10]一致.

1.6 3-(1-苯基-1-羟基)乙基-13¹-(1,4-二氧环戊基)-3-去乙烯基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**6**)的合成

将 260 mg 化合物 **5** (0.427 mmol) 溶解于 20 mL 干燥的四氢呋喃中, 在氮气保护中于 0 °C 搅拌下缓慢滴加 1 mL 的 1 mol/L 苯基溴化镁乙醚溶液, 继续搅拌 10 min, 再升温至室温, 避光反应约 1 h 后该反应结束; 向反应体系加入 25 mL 的饱和氯化铵溶液, 搅拌 15 min, 再加入 20 mL 的二氯甲烷, 分出有机层, 用二氯甲烷萃取水相, 合并有机层并减压浓缩, 将所得剩余物经柱层析分离[展开剂: $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{正己醇})=1:2$]得 164 mg 黑绿色固体(0.239 mmol), 产率为 56%. m.p. 212~215 °C; UV-vis (CHCl₃) $\lambda_{\max}$: 398 (1.00), 499 (0.11), 539 (0.13), 607 (0.09), 646 (0.43) nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ : -2.92 (br, 1H, NH), 0.96 (br, 1H, NH), 1.71 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, 8b-H), 1.84 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18-CH₃), 2.11~2.34 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.42~2.56 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.71 (s, 3H, 3a-CH₃), 2.90 (2.86) (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.09 (3.08) (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.58 (3.56) (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.63 (3.61) (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.78 (q, $J=7.5$ Hz, 2H, 8a-H), 4.37 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 4.57~4.69 (m, 4H, 18-H+OCH₂CH₂O), 5.08 (d, $J=15.9$ Hz, 1H, 13²-H), 5.17 (d, $J=15.9$ Hz, 1H, 13²-H), 6.81 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, Ph-H), 7.21~7.41 (m, 3H, Ph-H), 7.85 (dd, $J=8.6, 2.1$ Hz, 1H, Ph-H), 8.90 (s, 1H, *meso*-H), 9.64 (s, 1H, *meso*-H), 9.67 (9.82) (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3393 (N—H), 2920, 2852 (C—H), 1741 (C=O), 1614 (C=C), 1526 (chlorin skeleton), 1459, 1367, 1231, 1037, 907, 758 cm⁻¹. Anal. calcd for C₄₂H₄₆N₄O₅: C 73.45, H 6.75, N 8.16; found C 73.29, H 6.59, N 8.22.

1.7 3a-苯基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**7**)的合成

在 25 mL 苯中溶解 178 mg **6** (0.259 mmol) 后, 再加入 3 mg 对甲苯磺酸, 于 90 °C 下避光搅拌反应 1.5 h, 先后向反应体系加 25 mL 水和 25 mL 二氯甲烷, 分出有机层并用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 通过柱层析分离混合物[展开剂: $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{正己醇})=1:3$]得 109 mg 黑绿色固体 **10** (0.174 mmol, 67%). m.p. 189~192 °C; UV-vis (CHCl₃) $\lambda_{\max}$: 411 (1.00), 507 (0.07), 537 (0.06), 605 (0.22), 663 (0.48) nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ : -1.65 (br s, 1H, NH), 0.44 (br s, 1H, NH), 1.66 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, 8b-H), 1.83 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18-CH₃), 2.18~2.40 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.45~2.80 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.03 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.19 (s, 3H, CH₃+

OCH₃), 3.61 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.66 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.64 (q, $J=7.5$ Hz, 2H, 8a-H), 4.31 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 4.48 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.16 (d, $J=20.0$ Hz, 1H, 13²-H), 5.24 (d, $J=20.0$ Hz, 1H, 13²-H), 5.90 (d, $J=2.3$ Hz, 1H, 3b-H), 6.59 (d, $J=2.3$ Hz, 1H, 3b-H), 7.10~7.38 (m, 3H, Ph-H), 7.50~7.62 (m, 2H, Ph-H), 8.58 (s, 1H, *meso*-H), 9.19 (s, 1H, *meso*-H), 9.49 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3469, 3350 (N—H), 2963, 2928, 2868 (C—H), 1741, 1699 (C=O), 1606 (C=C), 1533 (chlorin skeleton), 1458, 1400, 1311, 1170, 1137, 1080, 1020 cm⁻¹. Anal. calcd for C₄₀H₄₂N₄O₃: C 76.90, H 6.45, N 8.97; found C 76.75, H 6.59, N 8.88.

1.8 3a-苯基-13¹- β,β -二氰亚甲基 13¹-去氧焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(8)的合成

参照化合物 **2** 的合成方法, 以化合物 **7** 替代化合物 **1**, 得到紫红色固体, 产率 56%. m.p. 203~204 °C; UV-vis (CHCl₃) $\lambda_{\max}$: 349 (0.78), 383 (0.87), 433 (0.88), 451 (0.93), 532 (0.22), 573 (0.25), 642 (0.34), 700 (1.00) nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ : -0.83 (br s, 1H, NH), 0.65 (br s, 1H, NH), 1.62 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, 8b-H), 1.79 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18-CH₃), 2.18~2.38 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.60~2.70 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.96 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.13 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.61 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.66 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.60 (q, $J=7.5$ Hz, 2H, 8a-H), 4.24 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, 17-H), 4.40 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.50 (d, $J=20.0$ Hz, 1H, 13²-H), 5.65 (d, $J=20.0$ Hz, 1H, 13²-H), 5.88 (d, $J=1.3$ Hz, 1H, 3b-H), 6.58 (d, $J=1.3$ Hz, 1H, 3b-H), 7.25~7.38 (m, 3H, Ph-H), 7.56~7.62 (m, 2H, Ph-H), 8.43 (s, 1H, *meso*-H), 9.00 (s, 1H, *meso*-H), 9.25 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3424, 3133 (N—H), 1694~1735 (C=O), 1664 (C=C), 1522 (chlorin skeleton), 1492, 1400, 1174, 1508, 989 cm⁻¹. Anal. calcd for C₄₃H₄₀N₆O₂: C 76.76, H 5.99, N 12.49; found C 76.59, H 5.89, N 12.60.

1.9 7- β,β -二氰亚甲基-7-去乙酰基焦脱镁叶绿酸-b 甲酯(10)的合成

参照化合物 **2** 的合成方法, 以化合物 **9** 替代化合物 **1**, 得到紫红色固体, 产率 45%. m.p. 203~204 °C; UV-vis (CHCl₃) $\lambda_{\max}$ (relative intensity): 390 (1.00), 420 (0.90), 506 (0.34), 624 (0.09), 678 (0.61) nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.09 (br s, 1H, NH), 0.68 (br s, 1H, NH), 1.48 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, 8b-CH₃), 1.78 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18-CH₃), 2.11~2.21 (m, 1H, 17a-H+17b-H), 2.28~2.40 (m, 2H, 17a-H+17b-H), 2.51~2.62 (m, 1H, 17a-H+17b-H), 2.94 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.23 (s, 3H, CH₃+

OCH₃), 3.66 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 4.03 (q, $J=7.5$ Hz, 2H, 8a-H), 4.05 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 4.23 (q, $J=7.5$, 1.9 Hz, 1H, 18-H), 4.90 (d, $J=19.9$ Hz, 1H, 13²-H), 5.05 (d, $J=19.9$ Hz, 1H, 13²-H), 6.15 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.20 (d, $J=17.9$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.72 (dd, $J=17.9$, 11.6 Hz, 1H, 3a-H), 8.53 (s, 1H, 7a-H), 8.21 (s, 1H, *meso*-H), 8.64 (s, 1H, *meso*-H), 8.69 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3446, 3244 (N—H), 3169 (O—H), 2955, 2830 (C—H), 1680~1727 (C=O), 1654, 1638 (C=C), 1561 (chlorin skeleton), 1541, 1401, 1084 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₇H₃₄N₆O₃: C 72.77, H 5.61, N 13.76; found C 72.90, H 5.76, N 13.87.

1.10 15- β,β -二氰亚甲基红紫素-5 二甲酯(12)的合成

参照化合物 **2** 的合成方法, 以化合物 **11** 替代化合物 **1**, 得到紫红色固体, 产率 56%. m.p. 213~216 °C; UV-vis (CHCl₃) $\lambda_{\max}$: 358 (0.57), 432 (1.00), 502 (0.08), 564 (0.21), 700 (0.29) nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ : -0.20 (br s, 1H, NH), 0.20 (br s, 1H, NH), 1.67 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.78 (d, $J=6.6$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.95~2.08, 2.38~2.41 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.58~2.69 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.18 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.32 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.51 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.77 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 4.25 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.66 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.36 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 4.50 (d, $J=10.7$ Hz, 1H, 17-H), 6.16 (d, $J=11.7$ Hz, 1H, 3b-H), 6.28 (d, $J=17.7$ Hz, 1H, 3b-H), 7.88 (dd, $J=17.7$, 11.5 Hz, 1H, 3a-H), 8.45 (s, 1H, *meso*-H), 9.34 (s, 1H, *meso*-H), 9.62 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3423, 3163 (N—H), 2958 (C—H), 1740, 1735 (C=O), 1672 (C=C), 1606 (chlorin skeleton), 1400, 1256, 1084, 924 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₈H₃₈N₆O₄: C 71.01, H 5.96, N 13.08; found C 71.24, H 5.79, N 13.20.

1.11 13¹- β,β -二氰亚甲基-20-硝基-13¹-去氧焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(14)的合成

参照化合物 **2** 的合成方法, 以化合物 **13a** 替代化合物 **1**, 得到紫红色固体, 产率 53%. m.p. 204~209 °C; UV-vis (CH₂Cl₂) $\lambda_{\max}$: 383 (1.00), 456 (0.04), 542 (0.06), 646 (0.18), 706 (0.34) nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ : -2.14 (br s, 1H, NH), 0.45 (br s, 1H, NH), 1.67 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.73 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18-CH₃), 2.47~2.65 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.25~2.34 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.09~2.17 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.47 (d, $J=3.7$ Hz, 2-CH₃), 3.22 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.63 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.69 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.66 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.24 (d, $J=9.1$ Hz, 1H, 17-H), 4.68 (q, $J=7.1$ Hz,

1H, 18-H), 6.24 (d, $J=11.5, 1.0$ Hz, 1H, 3b-H), 6.25 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, 3b-H), 7.92 (dd, $J=17.8, 11.5$ Hz, 3a-H), 9.31 (s, 1H, *meso*-H), 9.43 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3444 (N—H), 2958, 2834 (C—H), 1736 (C=O), 1655 (C=C), 1526 (chlorin skeleton), 1401, 1286, 1189, 1093 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_4$: C 69.25, H 5.50, N 15.28; found C 68.98, H 5.73, N 15.52.

1.12 3-(1-羟基-3-溴乙基)-13¹- β,β -二氰亚甲基-20-溴-3-去乙烯基-13¹-去氧焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(15)的合成

参照化合物 **2** 的合成方法, 以化合物 **13a** 替代化合物 **1**, 得到紫红色固体, 产率 48%. m.p. 278~281 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} : 419 (1.00), 482 (0.05), 514 (0.06), 550 (0.06), 655 (0.08), 709 (0.36) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -1.90 (1.93) (br s, 1H, NH), 0.88 (br s, 1H, NH), 1.59 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.71 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 2.14~2.24 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.47~2.65 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.47 (d, $J=3.7$ Hz, 2- CH_3), 3.31 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.59 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.62 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.66 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.71 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.08 (ddd, $J=17.2, 8.3, 5.1$ Hz, 1H, 3b-H), 4.25 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, 17-H), 4.46 (dt, $J=17.2, 8.3$ Hz, 1H, 3b-H), 4.89~4.91 (m, 1H, 18-H), 5.26 (s, 2H, 13²-H), 6.03 (dd, $J=8.3, 5.1$ Hz, 3a-H), 9.57 (9.52) (s, 1H, *meso*-H), 10.05 (10.02) (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3434 (N—H), 2925, 2858 (C—H), 1739 (C=O), 1623 (C=C), 1562 (chlorin skeleton), 1463, 1373, 1228, 1168, 1029, 906, 732 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{Br}_2\text{N}_6\text{O}_3$: C 57.52, H 4.70, N 10.88; found C 57.39, H 4.91, N 11.00.

2 结果与讨论

2.1 叶绿素色基的芳香性体系与其紫外-可见光吸收

焦脱镁叶绿酸-a 甲酯是由亚甲基环链四吡咯(包括一个还原吡咯子环)所组成的大环分子, 其色基存在着具有二氮杂和四氮杂[18]轮烯碳架的两个芳香性离域体系(**A**₁ 和 **A**₂). 虽然二者同属芳香性结构, 但对分子存在形式的贡献以及对可见光吸收的影响都有所不同, 前者的离域范围(18 原子/18 电子)要远大于后者(16 原子/18 电子), 而二氢吡吩环电流的流通区间决定其分子存在形式的稳定性, 芳香性共轭体系的分子轨道平均化程度则影响着紫外-可见光的吸收波长, 所以, **A**₁ 应该是叶绿素衍生物中芳香性离域体系的优势存在方式.

A₁ 中与 *X* 轴重合的 N_{21} - N_{23} 轴处于二氢吡吩最长共轭环系的端向, 因而, A 环和 C 环上的结构变化将明显改变大环分子的紫外-可见光谱, 而与 *Y* 轴重合的

N_{22} - N_{24} 轴向的 B 环和 D 环的取代基团则远离大环共轭体系, 对有机分子的电子跃迁所施加的影响也相对较小(图 1). 因此, 叶绿素-a 衍生物的 N_{21} - N_{23} 轴又称为最大可见光吸收轴(*Q_y* 轴). **A**₂ 中最长共轭体系的端向与 *X* 轴和 *Y* 轴重叠, 但是吡咯子环 β -位的取代基团都没有直接连在芳香性氮杂轮烯上. 与 **A**₁ 相比, 周环上化学结构的改变对分子的环电流的影响并不显著, 叶绿素-a 衍生物的紫外-可见光谱的形成依据主要应该来自于芳香性体系 **A**₁. 同时, 无论芳香性离域体系 **A**₁ 还是 **A**₂, 其 *meso*-位都包含在芳香性共轭环系之内, *meso*-位官能团的引进与环电流的强弱呈现出较为密切的联系, 因而更加容易引发轨道能级的重组和跃迁方式的变化.

图 1 焦脱镁叶绿酸-a 甲酯的大环的共轭体系与最大可见光吸收(*Q_y*)轴

Figure 1 The conjugated system of methyl pyropheophorbide-a and *Q_y* axis

2.2 周环上的取代基效应与最大可见光吸收的变化

在二氢吡吩色基上构建 β,β -二氰亚甲基以后, 所有叶绿素-a 衍生物的最大可见光吸收(*Q_y* 值)均产生相应幅度的红移(ΔQ_y 约为 2~12 nm). 一方面由于 β,β -二氰亚甲基的碳碳双键和碳氮叁键结构扩展了氮杂轮烯的共轭区域, 所形成的环形大 π 键包含了更多的原子轨道, 相应地降低了轨道之间的能级差. 另一方面, 根据分子轨道理论中吸电子基 π^* -反键轨道的微扰作用原理, 吸电子的取代基团在一定程度上可以降低共轭体系的最低空轨道(LUMO)的能级, 缩小了与非键轨道以及最高占有轨道(HOMO)与之间的能级差, n - π 和 π - π^* 等电子跃迁所需的能量均相对减少^[11].

如果 β,β -二氰亚甲基能够环绕化学键自由旋转, 其平面势必与色基 π 系统发生偏移, 与二氢吡吩大环不能形成有效的共轭, 这种两个平面的相对运动将降低最大可见光的吸收波长. 而 E-环的刚性结构固定了 β,β -二氰亚甲基的空间位置, 始终保证其 p 轨道与大环形成共平面的立体关系, 例如, 焦脱镁叶绿酸-a 甲酯 **1** 的 E-环羰基转变为 β,β -二氰亚甲基以后, 其最大可见光的吸收光

谱红移了 36 nm, 其他同系物的 E-环羰基与丙二腈缩合以后的最大可见光的谱带变化幅度基本一致($\Delta Q_y = 33 \sim 37$ nm)(图 2). 而焦脱镁叶绿酸-d 缩合产物的 Q_y 吸收谱带则落在 706 nm 处, 向长波方向只移动 12 nm (**4a** 的 $Q_y = 694$ nm)^[9]. 在 7-位上引进 β, β -二氰亚甲基对分子的可见光波长的影响相对较小, 化合物 **10** 的 Q_y 吸收值仅达到 678 nm. 由于取代基连接的位置游离于芳香性氮杂杂环结构之外(无论芳香体系 **A₁** 还是 **A₂**), 二氰亚甲基的电子效应不能充分地传递到色素大环上, 同时, 垂直于 Q_y 轴的电子转移方向也干扰了 **A₁** 体系中 N_{21} - N_{23} 轴向的环电流分布.

$R^1 = \text{HC}=\text{CH}_2$, $R^2 = \text{CH}_3$ or CHO , $R^3 = \text{CHO}$, $R^3 + R^4 = \text{CH}_2\text{CO}$

	C=C(CN) ₂	C-3	C-7	C-15	C-132	20-NO ₂ -C-13 ²
Q_y/nm (Compd.)	712 (2)	676 (10)	700 (12)	712	734	

Compd.	1→2	7→8	13a→14	13b→15	9→10	4a→4b	11→12
Q_y/nm	36	37	36	33	22	12	16

图 2 β, β -二氰亚甲基取代的叶绿素类二氢卟吩衍生物的最大可见光吸收及其变化

Figure 3 The maximum absorption of β, β -dicyanomethylene-substituted chlorophyll chlorins and their changes

在 15-位上连有 β, β -二氰亚甲基的红紫素-5 **12** 的最大可见光吸收信号出现在 700 nm 处, 比 15-位无取代的红

紫素-5 红移了 34 nm. 与二氢卟吩醛 **11** 的 Q_y 相比, C-3-位上二氰亚甲基引入前后的最大可见光的变化(ΔQ_y)要高出 16 nm^[4]. 尽管 C-15-位取代基也可以绕着键轴自由旋转, 但连接于 15-*meso*-位的吸电子基团是包含在 **A₁** 和 **A₂** 的两个芳香体系之内, 对大环分子的电子离域体系的影响更为直接. 由于提高了共轭系统的离散程度, 促使原子轨道更加有效地参与了分子轨道的组合, 从而降低了最低空轨道(LUMO)和最高占有轨道(HOMO)之间的能级差, 使得最大可见光的吸收波长发生红移.

References

- [1] Bellnier, D. A.; Greco, W. R.; Loewen, G. M.; Nava, H.; Oseroff, A. R.; Pandey, R. K.; Tsuchida, T.; Dougherty, T. J. *Cancer Res.* **2003**, 63, 1806.
- [2] Sterberg, E. D.; Dolphin, D. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4151.
- [3] Chen, Y. H.; Li, G. L.; Pandey, R. K. *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 1105.
- [4] Li, J.-Z.; Liu, W.-H.; Li, F.-G.; Wang, J.-J.; Suo, Y.-R.; Liu, Y.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, 27, 1594 (in Chinese). (李家柱, 刘万卉, 李付国, 王进军, 索有瑞, 刘永军, 有机化学, **2007**, 27, 1594.)
- [5] Wang, J.-J.; Li, J.-Z.; Yin, J.-G.; Liu, Y.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 693 (in Chinese). (王进军, 李家柱, 殷军港, 刘永军, 有机化学, **2008**, 28, 693.)
- [6] Wang, J.-J.; Han, G.-F.; Wu, X.-R.; Wang, L.-M.; Shim, R.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, 24, 537 (in Chinese). (王进军, 韩光范, 郭旭然, 王鲁敏, 沈荣基, 有机化学, **2004**, 24, 537.)
- [7] Smith, K. M.; Gogg, D. A.; Simpson, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4946.
- [8] Schenk, J.; Daessler, H. G. *Pharmazie* **1969**, 24, 419.
- [9] Li, J.-Z. *M.S. Thesis*, Yantai University, Yantai, **2007** (in Chinese). (李家柱, 硕士论文, 烟台大学, 烟台, **2007**.)
- [10] Wang, J.-J.; Zhao, Y.; Wu, X.-R.; Han, G.-F.; Shim, Y.-K. *Chin. J. Org. Chem.* **2002**, 22, 565 (in Chinese). (王进军, 赵岩, 吴旭然, 韩光范, 沈荣基, 有机化学, **2002**, 22, 565.)
- [11] Linsebigler, A. L.; Lu, G.; Yates, J. T. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 735.

(Zhao, X.; Lu, Z.)