具有叶绿素基本碳架的苯并咪唑并红紫素-18 衍生物的合成

刘冉冉^a 王鲁敏^a 殷军港^a 武 进^b
刘 超^b 张 朋^b 王进军^{*,a}^(a) 烟台大学化学化工学院 烟台 264005^(b) 烟台大学药学院 烟台 264005

摘要 脱镁叶绿酸-a 甲酯与邻苯二胺发生缩合和重排反应, 分别给出(2,3-*n*)-苯并咪唑并红紫素-18 甲酯、(2,3-*o*)-苯并咪唑并红紫素-18 甲酯、(2,3-*n*)-喹啉并焦脱镁叶绿酸甲酯和二氢卟吩-*p*₆ 三甲酯. 针对苯并咪唑并红紫素-18 的 20-*meso*-位和 12-位甲基进行氟代、氯代、溴代、碘代和空气氧化反应, 完成了一系列具有叶绿素基本碳架的苯并咪唑并二氢卟吩类衍生物的合成. 所得新的叶绿素衍生物的化学结构均经 UV, IR, ¹H NMR, 质谱及元素分析予以证实.

关键词 叶绿素-a; 脱镁叶绿酸-a 甲酯; 苯并咪唑并二氢卟吩; 化学修饰

Synthesis of Benzimidazolo-Fused Purpurin-18 Derivatives with the Basic Skeleton of Chlorophyll

Liu, Ranran^a Wang, Lumin^a Yin, Jungang^a Wu, Jin^b
Liu, Chao^b Zhang, Peng^b Wang, Jinjun^{*,a}^(a) College of Chemistry and Chemical Engineering, Yantai University, Yantai 264005^(b) Pharmacy College, Yantai University, Yantai 264005

Abstract The condensation and rearrangement reactions of methyl pheophorbide-a with 1,2-benzenediamine afforded benzimidazolo[2,1-*n*]purpurin-18 methyl ester, benzimidazolo[1,2-*o*]purpurin-18 methyl ester, quinoxalino[2,3-*n*]deoxopyropheophorbide-a methyl ester and chlorine-*p*₆ trimethyl ester. The syntheses of benzimidazol-fused chlorins with the basic skeleton of chlorophyll were carried out by fluorination, chlorination, bromination and iodination for 20-*meso*-position and allomerization for methyl group at 12-position. The structures of new chlorophyll derivatives were characterized by UV, IR, ¹H NMR, MS spectra and elemental analysis.

Keywords chlorophyll-a; methyl pheophorbide-a; benzimidazol-fused chlorin; chemical modification

环稠卟啉的合成在卟啉化学中尤为引人注目, 环稠结构的形成能够改变和优化四吡咯大环分子的各种光学参数, 对其激发状态、配位行为和氧化还原电位等重要的理化性质也将产生深刻影响, 其新颖复杂的立体结构在卟啉化学的发展中具有特殊的意义^[1,2]. 叶绿素化学是卟啉研究体系中的一条重要分支, 建立在非平面多取代的二氢卟吩碳架上的结构修饰, 极大地丰富了卟啉化学的研究内容, 特别是沿着 *Q_y* 轴(N²¹-N²³ 轴)方向并合的杂环共轭系统延展了 π -电子离域体系, 并导致二氢卟吩的色基平面发生了相应的扭曲, 因而在不同程度上改变了大环分子的光化学和光物理性质, 拓宽了叶绿素

类二氢卟吩衍生物在光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)等方面的应用范围^[3,4]. 尽管人们已经相继完成了多种环稠叶绿素类化合物的合成工作^[2,5], 但是, 进一步研讨芳香杂环稠并的叶绿素类降解产物的化学反应和结构修饰则鲜为报道. 为了深入研究环稠叶绿素类衍生物的化学合成和反应性质, 本文利用叶绿素-a 降解产物进行相应的化学修饰和官能团转换, 完成多种未见报道的苯并咪唑并红紫素-18 系列衍生物的合成.

Pandey 等^[6]由脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1**)开始, 经过高温脱羧、强碱催化的空气氧化和酮胺缩合三步反应完成了(2,3-*n*)-苯并咪唑并红紫素-18 甲酯(**2**), (2,3-*o*)-苯并咪唑

* E-mail: wjj1955@163.com

Received July 6, 2011; revised September 8, 2011; accepted November 1, 2011.

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

山东省自然科学基金(No. Y2008B49)资助项目.

并红紫素-18 甲酯(3)和(2,3-*n*)-喹啉并焦脱镁叶绿酸甲酯(4)的合成. 本文优化了反应路线, 由脱镁叶绿酸-a 甲酯(1)开始, 更为简便地采用一锅法, 同样分离出相应的环稠二氢卟吩化合物 2~4 和二氢卟吩-*p*₆-三甲酯(5). 尽管所得的含氮杂环稠并的红紫素衍生物的 C-D 环端向不再连有原来的活性基团(诸如酮基或酯基), 但其二氢卟吩色基上的 3-位乙烯基、20-*meso*-位和 12-位甲基的存在方式并没有发生本质性的变化, 这些活性反应区域仍然是化学修饰的有效切入位点.

苯并咪唑并红紫素-18 (3)的最大可见光吸收波长达到 730 nm, 具备了作为理想 PDT 光敏剂的优良潜质^[7a]. 为了获得新型长波吸收的叶绿素类二氢卟吩衍生物, 首先使得苯并咪唑并红紫素-18 (3)与 NCS 进行亲电取代反应, 以 58%的产率给出 20-氯代红紫素-18 衍生物 6; 在氢氧化锂促进下, 通过空气氧化尝试对 3 实施氧化, 结果将其 12-位甲基转换为羟甲基而得到二氢卟吩醇 7 (38%); 选择 *N*-甲基吗啡啉氮氧化物和高钨酸四丙基胺为混合氧化剂, 对 12-位的类苯羟基基进行氧化, 以 45%的产率分离出 12-甲酰基取代的苯并咪唑并红紫素-18 (8) (Scheme 1).

同时, 对苯并咪唑并红紫素-18 甲酯(2)的其他卤化反应也进行了深入研究: 以硫酸氟铯作为氟化剂, 在二氯甲烷和乙腈混合溶液中对 2 进行亲电取代反应, 同样选择性地在 20-位上引进了氟原子, 低产率地得到 20-氟代杂环合红紫素-18 衍生物 9; 在室温条件下, 选择双三氟

乙酰氧碘基苯作为碘化剂, 也顺利地生成单一的 20-碘代红紫素-18 衍生物 10 (51%). 然而, 在相同的反应条件下采用 NBS 为亲电试剂, 化合物 2 的溴代反应结果却非常混杂, 经过对复杂产物的认真分离, 分别得到 C(3)-乙烯基和 C(20)-*meso*-位上发生亲电加成和亲电取代的三溴代苯并咪唑并红紫素-18 (11a, 16%)及其 3a-位溴的水解产物 11b (10%)以及 C(20)-*meso*-位取代和 C(3)-双键加成的溴代二氢卟吩醇 11c (2%) (Scheme 2).

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

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; ESI-MS 用 Bruker Daltonics Esquire3000 plus 或者 Varian 500-MS IT 质谱仪测定. 所用试剂均为分析纯和化学纯. 脱镁叶绿酸-a 甲酯按照文献[7b]制备.

1.2 (2,3-*n*)-苯并咪唑并红紫素-18 甲酯(2), (2,3-*o*)-苯并咪唑并红紫素-18 甲酯(3), (2,3-*n*)-喹啉并焦脱镁叶绿酸甲酯(4)和二氢卟吩-*p*₆-三甲酯(5)的合成

将 300 mg (0.495 mmol)脱镁叶绿酸-a 甲酯(1)溶解于 50 mL 乙酸中, 回流 6 h 后减压除尽溶液, 然后加入 15 mL 氢氧化锂的甲醇饱和溶液, 通入空气流剧烈搅拌

Scheme 1

Scheme 2

3 h, 再加入 150 mL 水和 200 mL 二氯甲烷, 用冷的 25% 的硫酸调节 pH 值为 2~3, 分出有机相, 然后用二氯甲烷萃取至水层无绿褐色, 合并有机相, 减压除去溶剂, 将残余物重新溶解于 15 mL 吡啶中, 加入 0.2 mL 三氟乙酸和 150 mg 邻苯二胺, 室温搅拌 12 h, 减压蒸出吡啶后得到浓缩物, 加入 35 mL 水和 30 mL 二氯甲烷分层, 用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 分出有机层水洗, 干燥后减压浓缩, 硅胶柱层析分离[展开剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=3:1$], 得到 61 mg (0.094 mmol) 黄色固体 **2**, 产率为 19%; 10 mg (0.015 mmol) 橙色固体 **3**, 产率为 3%; 50 mg (0.079 mmol) 绿色固体 **4**, 产率为 16%; 12 mg (0.020 mmol) 绿色固体 **5**, 产率为 4%。

2: UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 428 (1.00), 486 (0.06), 516 (0.06), 556 (0.28), 670 (0.08), 730 (0.50) nm; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.13 (br s, 1H, NH), 0.17 (br s, 1H, NH), 1.65 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.78 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.01~2.09 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.38~2.54 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.72~2.81 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.12 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.34 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.59 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.81 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.59 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.38 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 5.44 (dd, $J=9.0, 2.3$ Hz, 1H, 17-H), 6.16 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.28 (d, $J=17.6$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.45 (t, $J=7.1$ Hz, 1H, Ph-H),

7.47 (t, $J=7.0$ Hz, 1H, Ph-H), 7.89 (dd, $J=17.6, 11.6$ Hz, 1H, 3a-H), 7.94 (dd, $J=7.1, 2.0$ Hz, 1H, Ph-H), 8.76 (td, $J=7.0, 2.0$ Hz, 1H, Ph-H), 8.56 (s, 1H, *meso*-H), 9.33 (s, 1H, *meso*-H), 9.46 (s, 1H, *meso*-H)。

3: UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 386 (0.86), 424 (1.00), 446 (0.82), 592 (0.28), 654 (0.18), 714 (0.58) nm; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.22 (br s, 1H, NH), 0.36 (br s, 1H, NH), 1.66 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.83 (d, $J=8.0$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.93~2.52 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.62~2.88 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.08 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.36 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.67 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.78 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.63 (q, $J=7.5$ Hz, 2H, 8a-H), 4.41 (q, $J=8.0$ Hz, 1H, 18-H), 5.74 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H, 17-H), 6.20 (d, $J=11.4$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.24 (d, $J=18.0$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.42~7.50 (m, 2H, Ph-H), 7.47 (t, $J=7.0$ Hz, 1H, Ph-H), 7.87 (dd, $J=18.0, 11.4$ Hz, 1H, 3a-H), 7.90~8.01 (m, 2H, Ph-H), 8.52 (s, 1H, *meso*-H), 9.22 (s, 1H, *meso*-H), 9.38 (s, 1H, *meso*-H)。

4: UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 438 (1.00), 530 (0.10), 578 (0.07), 656 (0.08), 708 (0.34) nm; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : -0.97 (br s, 1H, NH), 0.61 (br s, 1H, NH), 1.67 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.86 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.27~2.49 (m, 2H, 17a+

17b-H), 2.70~2.79 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.86~2.98 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.18 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.37 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.58 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.69 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.62 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.51 (q, $J=7.4$ Hz, 1H, 18-H), 5.11 (dd, $J=8.9, 2.5$ Hz, 1H, 17-H), 6.16 (dd, $J=11.5, 1.0$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.26 (dd, $J=17.8, 1.0$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.55 (dt, $J=7.1, 2.6$ Hz, 1H, Ph-H), 7.58 (dt, $J=7.6, 1.9$ Hz, 1H, Ph-H), 7.98 (dd, $J=17.8, 11.5$ Hz, 1H, 3a-H), 8.02 (dd, $J=7.1, 2.6$ Hz, 1H, Ph-H), 8.04 (dd, $J=7.6, 1.9$ Hz, 1H, Ph-H), 8.56 (s, 1H, *meso*-H), 9.34 (s, 1H, *meso*-H), 9.43 (s, 1H, *meso*-H). 其它分析数据与文献[6]一致. 化合物5的分析数据与文献[8]一致.

1.3 20-氯-(2,3-*o*)-苯并咪唑并红紫素-18 甲酯(6)的合成

将 43 mg (0.067 mmol) 化合物 3 溶解于 15 mL 二氯甲烷中, 室温搅拌下分批加入 1.5 倍摩尔量的 NCS, TLC 监测决定反应时间, 大约 5 h 后反应结束. 将反应混合物倒入 20 mL 冷水中, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取(20 mL×2), 合并有机层, 依次用水、碳酸氢钠饱和溶液和水洗涤, 减压浓缩后硅胶柱层析分离[展开剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=3:1$], 得红色固体 26 mg (0.039 mmol) 6, 产率 58%. m.p. 227~230 °C; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{max} (relative intensity): 376 (0.66), 432 (1.00), 576 (0.20), 658 (0.05), 742 (0.76) nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : -0.03 (br s, 1H, NH), 0.02 (br s, 1H, NH), 1.65 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.60 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.99~2.11 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.42~2.69 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.91~3.04 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.59 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.12 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 3.51 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 3.58 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 4.85 (q, $J=7.0$ Hz, 1H, 18-H), 5.81 (dd, $J=2.4, 9.1$ Hz, 1H, 17-H), 7.48 (dt, $J=9.1, 3.3$ Hz, 2H, Ph-H), 6.13 (dd, $J=17.8, 1.4$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.24 (dd, $J=11.4, 1.4$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.81 (dd, $J=17.8, 11.4$ Hz, 1H, 3a-H), 7.91 (dt, $J=6.5, 2.7$ Hz, 1H, Ph-H), 8.66 (dt, $J=6.5, 2.7$ Hz, 1H, Ph-H), 9.44 (s, 1H, *meso*-H), 9.37 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3423, 3125 (N—H), 2954, 2854 (C—H), 1735~1693 (C=O), 1664 (C=C), 1521 (chlorin skeleton), 1400, 1173, 990 cm⁻¹. Anal. calcd for C₄₀H₃₇ClN₆O₃: C 70.11, H 5.44, N 12.26; found C 70.21, H 5.33, N 12.43.

1.4 12-羟甲基-12-去甲基-(2,3-*o*)-苯并咪唑并红紫素-18 甲酯(7)的合成

将 41 mg (0.063 mmol) 化合物 3 溶解于 30 mL 四氢

呋喃中, 再加入含有 5 mg 氢氧化锂的 1 mL 甲醇溶液, 通入空气室温剧烈搅拌 5 h; 加入 50 mL 冰水, 然后搅拌下滴加浓盐酸, 调节 pH 为 2~3, 用二氯甲烷萃取(25 mL×2), 合并有机层, 水洗, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去大部分溶剂, 用略超计算量的重氮甲烷处理浓缩物并迅速除去溶剂, 将剩余物通过柱层析分离混合物[展开剂: $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{正己烷})=1:4$]得 17 mg (0.024 mmol) 黑紫色固体 7, 产率 38%. m.p. 265~268 °C; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{max} (relative intensity): 353 (0.83), 422 (1.00), 545 (0.14), 590 (0.31), 734 (0.67) nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.42 (br s, 1H, NH), 0.54 (br s, 1H, NH), 1.66 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.77 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.97~2.08 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.28~2.37 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.72~2.81 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.62 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.14 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 3.33 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 3.59 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 4.37 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.41 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, 17-H), 6.18 (d, $J=11.8$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.19 (d, $J=3.6$ Hz, 2H, 12-CH₂), 6.29 (d, $J=18.2$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.87 (dd, $J=18.2, 11.8$ Hz, 1H, 3a-H), 7.45~7.52 (m, 2H, Ph-H), 7.89 (d, $J=8.9$ Hz, 1H, Ph-H), 8.77 (td, $J=8.9, 2.6$ Hz, 1H, Ph-H), 8.53 (s, 1H, *meso*-H), 9.29 (s, 1H, *meso*-H), 9.52 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3443 (N—H), 2365 (C—H), 1739, 1701 (C=O), 1630 (C=C), 1561 (chlorin skeleton), 1400, 1092 cm⁻¹. Anal. calcd for C₄₀H₃₈N₆O₄: C 72.05, H 5.74, N 12.60; found C 72.12, H 5.61, N 12.48.

1.5 12-甲酰基-12-去甲基-(2,3-*o*)-苯并咪唑并红紫素-18 甲酯(8)的合成

将 34 mg (0.051 mmol) 化合物 7 溶解于 20 mL 干燥的二氯甲烷中, 在氮气保护下, 迅速加入 60 mg *N*-甲基吗啉 *N*-氧化物, 并避光搅拌 15 min; 再分批加入 20 mg 高钨酸四丙胺(TPAP), 室温搅拌 1 h 后结束. 向体系加入 20 mL 水, 搅拌 15 min 后静置过夜, 分出水层, 用二氯甲烷萃取水相(25 mL×2), 合并有机层, 水洗, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去大部分溶剂, 将剩余物通过柱层析分离混合物[展开剂: $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{正己烷})=1:4$]得 15 mg (0.023 mmol) 黑紫色固体 8, 产率 45%. m.p. 236~239 °C; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{max} (relative intensity): 375 (0.73), 429 (1.00), 580 (0.35), 683 (0.25), 745 (0.75) nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.01 (br s, 1H, NH), 0.70 (br s, 1H, NH), 1.72 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.76 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a-CH₃), 2.00~2.12 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.34~2.40 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.49~2.62 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.72~2.85 (m, 1H,

17a+17b-H), 3.28 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.60 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.81 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.92 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, 8b-H), 4.33 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.39 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 6.19 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.36 (d, $J=18.0$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.48 (dd, $J=7.2, 3.6$ Hz, 1H, Ph-H), 7.84 (dt, $J=8.2, 2.0$ Hz, 1H, Ph-H), 7.95 (dt, $J=6.8, 2.0$ Hz, 1H, Ph-H), 8.74 (dd, $J=18.0, 11.6$ Hz, 1H, 3a-H), 8.46 (s, 1H, *meso*-H), 9.50 (s, 1H, *meso*-H), 10.23 (s, 1H, *meso*-H), 11.09 (s, 1H, CHO); IR (KBr) ν : 3430 (N—H), 2924 (C—H), 1740~1700 (C=O), 1654 (C=C), 1560 (chlorin skeleton), 1400, 1071, 890 cm⁻¹. Anal. calcd for C₄₀H₃₆N₆O₄: C 72.27, H 5.46, N 12.64; found C 72.00, H 5.69, N 12.58.

1.6 20-氟-(2,3-*n*)-苯并咪唑并红紫素-18 甲酯(9)的合成

将 57 mg (0.088 mmol) 化合物 **2** 溶解于 60 mL 干燥的二氯甲烷/乙腈中(体积比 1:1), 在氮气保护和室温搅拌条件下, 在 1 h 之内滴加完溶解于 40 mL 乙腈中的 220 mg 硫酸氟铯, 然后先后 0.1 mol/L 的碳酸氢钠和水洗涤反应液, 分出有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去大部分溶剂, 将剩余物通过柱层析分离混合物[展开剂: $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{正己烷})=1:4$]得 11 mg (0.017 mmol) 红色固体 **9**, 产率 19%. m.p. 196~199 °C; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{max} (relative intensity): 401 (1.00), 504 (0.13), 628 (0.18), 658 (0.25), 725 (0.25) nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : -1.81 (br s, 1H, NH), 0.02 (br s, 1H, NH), 1.64 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a-CH₃), 1.83 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18-CH₃), 2.27~2.36 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.39~2.49 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.62~2.80 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.20 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.47 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.58 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.70 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.63 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, 8b-H), 4.78 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.14 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, 17-H), 6.22 (d, $J=12.4$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.28 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.46~7.53 (m, 2H, Ph-H), 7.50~7.60 (m, 2H, Ph-H), 7.90~8.04 (m, 3H, Ph-H+3a-H), 9.58 (s, 1H, *meso*-H), 9.34 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3446, 3131 (N—H), 2300 (C—H), 1736, 1701 (C=O), 1655, 1611 (C=C), 1560, 1541 (chlorin skeleton), 1400, 1309, 1257, 1079 cm⁻¹. Anal. calcd for C₄₀H₃₇FN₆O₃: C 71.84, H 5.58, N 12.57; found C 71.60, H 5.36, N 12.40.

1.7 20-碘-(2,3-*n*)-苯并咪唑并红紫素-18 二甲酯(10)的合成

将 112 mg (0.172 mmol) 化合物 **2** 溶解于 15 mL 三氯甲烷中, 先加入 10 mg 碘搅拌 2 min, 然后迅速加入溶解

于 5 mL 三氯甲烷的 70 mg 双三氟乙酰氧碘基苯, 室温搅拌 1.5 h 后反应结束. 将反应混合物倒入 20 mL 冷水中, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取(20 mL×2), 合并有机层用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后硅胶柱层析分离[展开剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=3:1$], 得 69 mg (0.089 mmol) 红色固体 **10**, 产率 51%. m.p. 208~211 °C; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{max} (relative intensity): 370 (0.47), 432 (1.00), 504 (0.13), 564 (0.17), 658 (0.25), 730 (0.56) nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : -0.57 (br s, 1H, NH), -0.27 (br s, 1H, NH), 1.65 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a-CH₃), 1.74 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.95~2.05 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.18~2.30 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.42~2.52 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.75~2.84 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.84 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.59 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.43 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.14 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.61 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, 8b-H), 4.68 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.47 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, 17-H), 6.21 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.24 (d, $J=17.6$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.44~7.57 (m, 2H, Ph-H), 7.88 (dd, $J=17.6, 11.6$ Hz, 1H, 3a-H), 7.95 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H, Ph-H), 8.76 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H, Ph-H), 9.50 (s, 1H, *meso*-H), 9.49 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3448 (N—H), 2960, 2927 (C—H), 1741~1718 (C=O), 1645, 1606 (C=C), 1533 (chlorin skeleton), 1400, 1307, 1132, 1066, 989 cm⁻¹. Anal. calcd for C₄₀H₃₇IN₆O₃: C 61.86, H 4.80, N 10.82; found C 62.06, H 4.63, N 10.99.

1.8 3-(1,2-二溴乙基)-20-溴-3-去乙烯基-(2,3-*n*)-苯并咪唑并红紫素-18 二甲酯(11a), 3-(1-羟基-2-二溴乙基)-20-溴-3-去乙烯基-(2,3-*n*)-苯并咪唑并红紫素-18 二甲酯(11b), 3-(1-羟基乙基)-20-溴-3-去乙烯基-(2,3-*n*)-苯并咪唑并红紫素-18 二甲酯(11c)的合成

以化合物 **2** 和 NBS 替代化合物 **3** 和 NCS, 按照合成化合物 **6** 的方法合成.

11a: 红色固体, 产率 16%. m.p. 235~238 °C; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{max} (relative intensity): 434 (1.00), 539 (0.11), 569 (0.12), 628 (0.18), 703 (0.45) nm; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : -0.69 (br s, 1H, NH), 0.84 (br s, 1H, NH), 1.65 (1.66) (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.67 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a-CH₃), 2.27~2.45 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.62~2.74 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.22 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.57 (3.56) (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.61 (3.58) (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.66 (3.68) (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.64 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.06 (4.00) (dd, $J=10.9, 4.9$ Hz, 3b-H), 4.40 (4.35) (dd, $J=10.9, 8.4$ Hz, 1H, 3b-H), 4.87 (4.96) (q, $J=7.0$ Hz, 1H, 18-H), 5.21 (br s,

1H, 18-H), 7.58 (dd, $J=7.6$, 2.0 Hz, 2H, Ph-H), 8.04 (dd, $J=7.9$, 1.6 Hz, 2H, Ph-H), 10.00 (9.99) (s, 1H, *meso*-H), 9.32 (9.32) (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3432, 3250 (N—H), 2870 (C—H), 1740~1700 (C=O), 1655 (C=C), 1500 (chlorin skeleton), 1400, 1282, 899 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{37}\text{Br}_3\text{N}_6\text{O}_3$: C 54.01, H 4.19, N 9.45; found C 54.15, H 4.31, N 9.33.

11b: 红色固体, 产率 10%. m.p. 242~245 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 362 (1.00), 419 (0.05), 508 (0.06), 558 (0.18), 708 (0.34) nm; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.09 (br s, 1H, NH), 0.07 (br s, 1H, NH), 1.61 (1.46) (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 2.11 (1.80) (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.80~1.92 (m, 1H, 17a+17b-H), 1.95~2.18 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.25~2.38 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.56 (3.38) (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.40 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.30 (3.24) (s, 3H, CH_3+OCH_3), 2.64 (3.21) (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.64 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.96 (4.22) (q, $J=7.5$ Hz, 1H, 18-H), 4.12~4.02 (m, 1H, 3b-H), 4.31 (4.43) (dd, $J=10.4$, 8.4 Hz, 1H, 3b-H), 5.31 (d, $J=9.6$ Hz, 1H, 17-H), 6.01 (6.32) (dd, $J=9.2$, 4.5 Hz, 1H, 3a-H), 8.08 (7.99) (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Ph-H), 7.48~7.62 (m, 2H, Ph-H), 8.77 (8.75) (d, $J=7.0$ Hz, Ph-H), 9.24 (8.56) (br s, 1H, 3a-OH), 8.18 (8.43) (s, 1H, *meso*-H), 9.77 (9.61) (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3404, 3315 (N—H), 2958, 2925 (C—H), 1724 (C=O), 1643 (C=C), 1548 (chlorin skeleton), 1458, 1269, 1068, 979 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{Br}_2\text{N}_6\text{O}_4$: C 58.12, H 4.63, N 10.17; found C 58.10, H 4.88, N 10.33;

11c: 红色固体, 产率 2%. m.p. 246~249 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 419 (1.00), 482 (0.05), 514 (0.06), 550 (0.19), 655 (0.08), 709 (0.34) nm; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : -2.30 (br s, 1H, NH), -1.33 (br s, 1H, NH), 1.49 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, 8a- CH_3), 1.63 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.72~1.86 (m, 1H, 17a+17b-H), 1.96~2.08 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.14~2.40 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.29 (2.30) (s, 3H, CH_3+OCH_3), 2.54 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.39 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.66 (3.68) (d, $J=5.4$ Hz, 3H, 3b- CH_3), 3.92 (4.12) (t, $J=7.6$ Hz, 2H, 8b-H), 4.50 (q, $J=7.0$ Hz, 1H, 18-H), 5.31 (dd, $J=8.4$, 3.2 Hz, 1H, 17-H), 5.98 (t, $J=5.4$ Hz, 1H, 3a-H), 7.52~7.63 (m, 2H, Ph-H), 8.79~8.15 (m, 1H, Ph-H), 8.79 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Ph-H), 9.85 (s, 1H, *meso*-H), 8.42 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3449, 3167 (N—H), 2963 (C—H), 1740~1704 (C=O), 1672 (C=C), 1542 (chlorin skeleton), 1510, 1400, 1223, 1075, 1021, 980, 799 cm^{-1} .

Anal. calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{BrN}_6\text{O}_4$: C 64.26, H 5.26, N 11.24; found C 64.11, H 5.49, N 11.38.

2 结果与讨论

2.1 氮杂环系的并入与二氢卟吩色基的最大可见吸收的变化

具有叶绿素基本碳架的二氢卟吩类化合物在 $\text{N}^{21}-\text{N}^{23}$ 轴向(又称 Q_y 轴向)的结构改变将直接影响大环分子的可见光谱^[9]. 处于该轴两端的 A-环和 C-环上的取代基团与色基形成的大 π 键是大环分子中最长的电子离域体系, 其最高占有轨道(HOMO)和最低空轨道(LUMO)的能级差别相对最低, 电子激发的能量吸收表现为分子的最大可见光吸收谱带(Q_y 吸收带). 由四个碳原子与三个吡咯亚环和一个氢化吡咯亚环键连的叶绿素类二氢卟吩碳架, 存在着 18/18 π 电子体系的二氮杂[18]轮烯 **A** 和 18/16 π 电子体系的四氮杂[16]轮烯 **B** 的两个芳香性体系(图 1), 无论从电子离域范围还是共轭原子的电荷平均分布程度来看, 前者都要优于后者. *meso*-位及其连带成分可以同时被两个氮杂轮烯所包容, 而 13-或者 12-位的 β -取代基团则仅与 18/18 π 电子体系连接. 苯并咪唑基从红紫素-18 环酐的 *n*-边或者 *o*-边相互稠合, 并分别连接于 13 位或者 15 位碳上. 与 *meso*-位取代基团相比, 连接在 C 子环 β -位上的环外共轭结构可以更加充分地含有 Q_y 轴的大环色基共轭. 15-位连接的苯并咪唑甲酰成分(环外最长的共轭体系)与 Q_y 轴(x 轴)相距较远且又连接在 *meso*-位上, 与大环色基体系的共轭程度和电子离域效果远不及连接在 13-位上的碳氧双键. 因此, 苯并咪唑并红紫素 **3** 的最大可见光吸收为 730 nm, 而其异构体 **2** 的 Q_y 谱带则相应地蓝移了 16 nm. 相比之下, 啉啉并焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**4**)与氮杂环并合的 *n*-边分别连接在 13- β -位和 15-*meso*-位, 与两个芳香性氮杂轮烯体系发生的共轭程度相似, 由于整个并合成分的共轭体系较短, 又没有包含较强吸电子性的碳氧双键, 因而其最大可将光吸收峰仅为 708 nm.

二氢卟吩的稠并结构与连接基团不同, 由于存在两处相连的化学键而不能任意旋转. 因此, 芳香性的苯并咪唑与大环色基共平面的相对位置基本不变, 与氮杂轮烯始终保持共轭关系, 因而形成了相对更长的最大可见光吸收波长. 但连接于周环上的其它不饱和结构则有所不同[例如 C(3)-乙基], 原子间的相互排斥可以使其 *p*-轨道与大环 π -键平面偏移一定角度, 因而部分地丧失了与大环色基形成共轭的能力. 处于 x 轴上的 A-和 C-环上的取代基团的电子转移可以最大限度地延展大环共轭体系, 而连接于 y 轴 B-环上的取代基团的共轭参与, 在某种程度上可以微扰和离散氮杂轮烯的共轭体系, 例

图1 叶绿素-a 衍生物的芳香性共轭结构

Figure 1 Aromatic conjugated structures of chlorophyll-a derivatives

如叶绿素-b 的 7-位甲酰基导致大环分子的最大可将光吸收发生明显的兰移^[10].

2.2 氮杂环系的并入与二氢卟吩色基的化学性质

氮杂环与红紫素或者脱镁叶绿酸的并合扩展了二氢卟吩大环的共轭体系,使得氮杂轮烯的环电流进一步向外环离散而降低了周环上的电荷密度.相反,13a-位或者 15-羰基被氮杂环的碳氮双键取代以后,在很大程度上又弱化了环外取代基团的吸电子能力,而两种互为反向的电子转移效应没有明显影响到二氢卟吩 20-*meso*-位的亲核能力.例如,与脱镁叶绿酸-a (1) (13-位连有碳氧双键)和红紫素-18 甲酯(13 和 15 位连有碳氧双键)相比,苯并咪唑并红紫素(2)的亲电取代反应速度介于二者之间^[11].在 15-位上连有羰基的吸电子作用虽然可以降低环电流密度,但化合物 3 可以很容易地完成

与 NBS 的亲电加成反应.而红紫素-18 甲酯在 13-和 15-位上具有两个吸电子羰基,20-*meso*-位的亲核活性受到极大抑制,甚至不能与亲电试剂 NBS 发生溴代反应^[12].与此同时,相应的包括氟代、氯代和碘代在内的其他卤化反应也可以地选择性地地在 20-位上顺利完成.

苯并咪唑并红紫素-18 3 的 C(12)-甲基,通过叉烯结构承受着 13-羰基和 15-位苯并咪唑中碳氮双键吸电子作用,充分地显示出苄基型氢原子的酸性,在强碱性条件下可以失去质子而形成负碳离子,经过电子转移将负电荷转移至 15a-位上的氧原子上,形成的异构烯醇式负氧离子 C 通过反向传递电子与氧气分子结合,捕获体系中的质子而生成过氧化物中间体 D,再与氢氧负离子发生亲核取代反应,最后转化成 C(12)-羟甲基取代的苯并咪唑并红紫素-18 衍生物 7 (图 2).

图2 苯并咪唑并红紫素-18 的 C(12)甲基的空气氧化

Figure 2 Allomerization of C(12)-methyl group of benzimidazopurpurin-18

References

[1] Vaughanr, K. R.; Weishaupt, K. R.; Dougherty, T. J. *J. Photochem.*

Photobiol. **1999**, 70, 781.

[2] Zhan, P.-Y.; Li, D.-F.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 2039 (in Chinese).

- (战佩英, 李东风, 王进军, 有机化学, **2008**, 28, 2039.)
- [3] Pavlov, V. Y.; Ponomarev, G. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, 40, 393.
- [4] Lalit, N.; Ethirajan, G. M.; Dobhal, M. P.; Zhang, M.; Missert, J. R.; Shibata, M.; Kadish, K. M.; Pandey, R. K. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 568.
- [5] Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, 25, 1353 (in Chinese).
(王进军, 有机化学, **2005**, 25, 1353.)
- [6] Kozyrev, A. N.; Suresh, V.; Das, S.; Senge, M. O.; Shibata, M.; Dougherty, T. J.; Pandey, R. K. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3353.
- [7] (a) Steruberg, E. D.; Dolphin, D. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4151.
(b) Smith, K. M.; Gogg, D. A.; Simpson, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4946.
- [8] Li, J.-J.; 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.)
- [9] Wang, J.-J.; Ji, J.-Y.; Han, G.-F.; Wu, X.-R.; Wang, L.-M.; Shen, R.-J. *Acta Chim. Sinica* **2003**, 61, 907 (in Chinese).
(王进军, 纪建业, 韩光范, 邬旭然, 王鲁敏, 沈荣基, 化学学报, **2003**, 62, 302.)
- [10] Schenk, J.; Daessler, H. G. *Pharmazie* **1969**, 24, 419
- [11] Li, Y.-W. *M.S. Thesis*, Yantai University, Yantai, **2008** (in Chinese).
(李韵伟, 硕士论文, 烟台大学, 烟台, **2008**.)
- [12] Wang, P. *M.S. Thesis*, Yantai University, Yantai, **2008** (in Chinese).
(王朋, 硕士论文, 烟台大学, 烟台, **2009**.)
- (Cheng, F.; Li, L.)