红紫素-18 的胺解反应及其叶绿素类二氢卟吩衍生物的合成

王 朋^a 杨 泽^a 李家柱^b 姚楠楠^b 王进军^{*,a,b}^(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 以红紫素-18 甲酯为原料, 与脂肪胺或者苯胺在加热回流和微波促进的条件下进行胺解反应, 分别得到单酰胺化、双酰胺化和羰基亚胺化产物; 同时, 沿着 N²¹-N²³ 轴向对所得红紫素-18 酰亚胺实施化学修饰, 分别得到难以分离的具有阻旋异构和差向异构特征的红紫素-18 酰亚胺混合物。新的二氢卟吩类衍生物均经 UV, IR, ¹H NMR 光谱、质谱及元素分析证明其结构, 并对相应的胺解反应提出了可能的反应机理。

关键词 叶绿素-a; 红紫素-18; 胺化; 红紫素-18 内酰胺; 合成

Aminolysis Reaction of Purpurin-18 and Synthesis of Chlorin Derivatives Related to Chlorophyll

Wang, Peng^a Yang, Ze^a Li, Jazhu^b Yao, Nannan^b Wang, Jinjun^{*,a,b}^(a) College of Chemistry and Chemical Engineering, Yantai University, Yantai 264005^(b) Pharmacy College, Yantai University, Yantai 264005

Abstract The aminolysis of purpurin-18 with aliphatic amines or aromatic amines was carried out by reflux and microwave assisted methods to obtain mono-amidated, di-amidated and carbonyl-imidized products. The chemical modifications of purpurin-18 imides along their N²¹-N²³ axis produced the mixtures of purpurin-18 imides possessing atropisomeric and anomeric characteristics. The structures of new chlorophyll derivatives were characterized by UV, IR, ¹H NMR, MS techniques and elemental analysis. The possible mechanisms about aminization reactions were tentatively proposed.

Keywords chlorophyll-a; purpurin-18; amination; purpurin-18 imide; synthesis

提高叶绿素类光敏剂的生物利用度和扩展其最大可见光吸收波长是新一代光动力治疗 (photodynamic therapy, PDT) 药物所一直追寻的基本指标^[1,2]。沿其 N²¹-N²³ 轴向的结构修饰可以有效地改善叶绿素大环分子的生物学性质和光物理性质, 也是新型 PDT 抗癌药物的重要合成策略。作为叶绿素降解过程中的关键中间产物, 红紫素-18 的非苯芳香性共轭体系以及周环上的取代基团均能够形成许多经典的化学反应, 并且在叶绿素类二氢卟吩的合成中得以非常广泛的应用。红紫素-18 的碱性水解可以便利地转换成二氢卟吩-e₆、二氢卟吩-p₆、红紫素-7、罗多二氢卟吩等多种叶绿素-a 衍生物, 这些多阶降解产物的研究在叶绿素化学中占有举足轻重的位置^[3]。同时, 深入研讨红紫素-18 的化学反应和结构修饰, 也是设计合成叶绿素类二氢卟吩光敏剂的重要

切入途径^[4]。本文基于前期的研究工作^[5-8], 对红紫素-18 的外接六元环酐的胺解反应进行了研究, 完成了一系列新的红紫素-18 酰亚胺衍生物的合成, 旨在寻求和筛选具有应用前景的新型光动力肿瘤治疗的待选药物。

在 C-D 环端向上构建水溶性基团可以有效地改善叶绿素降解产物的生物利用度, 前期合成的连带较多水溶性基团的叶绿素类二氢卟吩也表现出相对较高的光动力抗癌活性^[9]。为此, 以红紫素-18 甲酯(**1**)为起始原料, 在甲苯中与氨基乙醇回流以实施外接环酐的胺解反应, 以 28% 和 37% 的产率分别得到双羟乙胺基酰化的二氢卟吩 **2** 和 *N*-羟乙基红紫素酰亚胺 **3** (Scheme 1)。为了考察胺解产物的立体化学特征, 尝试在红紫素-18 酰亚胺的氮原子上连接具有较大空间位阻的取代基团。与盐酸羟胺相互作用高产率地得到 *N*-羟基红紫素-18 酰亚胺

* E-mail: wjj1955@163.com

Received July 3, 2011; revised September 15, 2011; accepted October 10, 2011.

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

山东省自然科学基金(No. Y2008B49)资助项目。

Reagents and conditions: (a) $\text{NH}_2\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}/\text{Toluene}$; (b) $\text{NH}_2\text{OH}/\text{Py}$; (c) PhCOCl/Py ; (d) $\text{CH}_2\text{N}_2/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; (e) $\text{PhNH}_2/\text{Toluene}/\text{Microwave}$

Scheme 1

4 (82%), 然后选择苯甲酰氯对其胺羟基进行酰化, 得到显示出明显的阻旋异构特征的 *N*-苯甲酰氧基取代的二氢卟吩(**5**, 67%). 利用其 C^3 -乙烯基与重氮甲烷进行 1,3-偶极环加成反应, 结果形成了具有 C^{3a} -差向异构和 *N*-O 键阻旋异构的二氢卟吩混合物 **6**. 选用具有较高位阻和低反应活性的苯胺作为酰胺化剂, 即使在甲苯中与 **1** 回流 3 d 也未发现任何反应痕迹. 然而, 在微波促进的条件下, 相应的酰化反应也能得以完成, 低产率地分离出 *N*-苯基红紫素-18 酰亚胺 **7** (18%) 和 13²-苯亚氨基红紫素-18 酰亚胺 **8** (6%) (Scheme 1).

在吡啶溶液中, **1** 与正丁胺的胺解反应给出非常复杂的混合产物, 从中分别分离出环酐和 17-尾端酯基胺解的红紫素-18 衍生物 **9**、二氢卟吩- p_6 单胺解混合产物 **10a**~**10b** 和 13, 17-酯基的双胺解二氢卟吩- p_6 衍生物 **11**; 改用在中性的甲苯中使 **1** 与丁胺回流, 胺解反应进行的相当平稳, 主要生成 *N*-丁基红紫素-18 酰亚胺 **12** (47%); 如果利用微波促进反应, 除了得到 63% 的化合物 **12** 以外, 还以 11% 的产率分离出 13²-和 15²-红紫素-18 异酰亚胺混合物 **13a**~**13b** (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 Esquire 3000 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. 红紫素-18 甲酯(**1**)和 *N*-羟基红紫素-18 内酰胺(**4**)均按照文献[9]制备.

1.2 *N*-羟乙基红紫素-18 酰亚胺-*N*-羟乙基酰胺(**2**)和 *N*-羟乙基红紫素-18 酰亚胺(**3**)的合成

将 120 mg (0.207 mmol) 红紫素-18 甲酯 **1** 溶解于 5 mL 甲苯中, 加入 2 滴氨基乙醇, 120 $^\circ\text{C}$ 回流搅拌, TLC 检测反应进程, 3 h 反应完毕并减压蒸除甲苯, 硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=1:1$], 分别得到 36 mg 红色产物 **2** (0.058 mmol, 28%) 和 48 mg 红色产物 **3** (0.077 mmol, 37%).

Scheme 2

2: m.p. 289~291 °C; UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 419 (1.00), 511 (0.06), 551 (0.19), 650 (0.07), 710 (0.34) nm; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.16 (br s, 1H, NH), 0.25 (br s, 1H, NH), 1.66 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.71 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.38~2.53 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.63~2.82 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.29~3.48 (m, 1H, 17- $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.50~3.63 (m, 1H, 17- $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.70~3.86 (m, 1H, 17- $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.15 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.33 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.78 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.62 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.18 (t, $J=5.4$ Hz, 2H, 13²- $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.39 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 4.72 (t, $J=5.4$ Hz, 2H, 13²- $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 5.22 (d, $J=9.2$ Hz, 1H, 17-H), 6.17 (d, $J=11.5$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.29 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 6.70 (br s, 17-CONH), 7.87 (dd, $J=17.8$, 11.5 Hz, 1H, 3a-H), 8.53 (s, 1H, *meso*-H), 9.32 (s, 1H, *meso*-H), 9.56 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3452, 3342 (N—H), 2958, 2858 (C—H), 1737~1676 (C=O), 1608 (C=C), 1546 (chlorin skeleton), 1460, 1394, 1188, 1080, 989 cm^{-1} ; MS m/z : 651.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_5$: C 68.29, H 6.51, N 12.91; found C 68.49, H 6.59, N 12.77.

3: m.p. 267~268 °C; UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 362 (1.00), 419 (0.04), 508 (0.06), 551 (0.18),

708 (0.34) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.04 (br s, 1H, NH), 0.06 (br s, 1H, NH), 1.63 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.74 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.89~2.00 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.35~2.46 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.69~2.76 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.10 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.33 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.59 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.75 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.56 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.34 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 4.21 (t, $J=9.2$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.77 (t, $J=9.2$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 5.29 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, 17-H), 6.14 (dd, $J=11.5$, 1.0 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.26 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.85 (dd, $J=17.8$, 11.5 Hz, 3a-H), 8.54 (s, 1H, *meso*-H), 9.27 (s, 1H, *meso*-H), 9.50 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3413, 3319 (N—H), 2958, 2927 (C—H), 1724~1643 (C=O), 1604 (C=C), 1548 (chlorin skeleton), 1458, 1271, 1203, 1143, 1068, 979 cm^{-1} ; MS m/z : 622.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_5$: C 69.55, H 6.32, N 11.26; found C 69.72, H 6.11, N 11.30.

1.3 *N*-苯甲酰氧基红紫素-18 酰亚胺(5)的合成

将 157 mg (0.265 mmol) *N*-羟基红紫素-18 酰亚胺甲酯 **4** 溶解于 3 mL 吡啶中, 每次缓慢滴加 0.1 mL 苯甲酰氯, 室温搅拌, TLC 检测反应进程, 反应结束后, 吹干吡啶, 萃取, 合并有机层, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸

除溶剂, 用 500~800 目硅胶制备的薄层色谱板分离[展开剂: $V(\text{苯}):V(\text{丙酮})=5:1$], 得 124 mg 红色固体 **5** (0.178 mmol), 产率 67%. m.p. 210~214 °C; UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 3.69 (0.55), 419 (1.00), 509 (0.05), 550 (0.18), 565 (0.18), 707 (0.28) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.10 (br s, 1H, NH), 0.18 (br s, 1H, NH), 1.55 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.71 (d, $J=6.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.90~2.05 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.37~2.51 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.64~2.82 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.98 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.27 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.55 (3.53) (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.69 (3.68) (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.42 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.33 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.28 (5.20) (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 6.09 (d, $J=11.5$, 1.0 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.20 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.62 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, Ph-H), 7.74 (dd, $J=17.8$, 11.5 Hz, 3a-H), 7.73 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Ph-H), 8.46 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, Ph-H), 8.49 (8.50) (s, 1H, *meso*-H), 9.10 (s, 1H, *meso*-H), 9.32 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3440 (N—H), 2960, 2925 (C—H), 1735~1674 (C=O), 1606 (C=C), 1542 (chlorin skeleton), 1523, 1456, 1398, 1176, 1066, 906, 729 cm^{-1} ; MS m/z : 698.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_6$: C 70.57, H 5.63, N 10.04; found C 70.79, H 5.69, N 10.22.

1.4 *N*-苯甲酰氧基-3-(吡啶基-1)-红紫素-18 酰亚胺(6)的合成

将 105 mg (0.151 mmol) *N*-苯甲酰基红紫素-18 酰亚胺甲酯 **5** 溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 加入 20 mL 重氮甲烷乙醚溶液, 室温下避光密封搅拌, TLC 检测反应进程, 8 h 反应结束, 搅拌下加入 5 mL 乙酸, 以除去多余的重氮甲烷, 然后加入二氯甲烷和水各 30 mL 萃取, 有机相用水洗涤(30 mL×3)以除去过量的乙酸, 分出有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 500~800 目硅胶制备薄层色谱分离[展开剂: $V(\text{苯}):V(\text{丙酮})=10:1$], 得 66 mg 红色固体 **6** (0.089 mmol), 产率 58%. m.p. 246~249 °C; UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 410 (1.00), 479 (0.04), 528 (0.06), 566 (0.18), 707 (0.34) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.14 (br s, 2H, NH), 1.59 (1.58) (t, $J=7.0$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.71 (1.72) (d, $J=7.1$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.92~2.09 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.20~2.52 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.66~2.80 (m, 2H, 3b-H), 3.04, 3.20 (3.19, 3.17), 3.54 (3.53), 3.70 (each s, each 3H, OCH_3+CH_3), 3.49 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.35 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 4.69~4.78 (m, 1H, 3c-H), 5.23 (5.21) (d, $J=9.1$ Hz, 1H, 17-H), 5.45 (5.46) (dd, $J=14.1$, 10.0 Hz, 3c-H), 6.53 (br s, 1H, 3a-H), 7.76 (t, $J=7.5$ Hz, 1H,

Ph-H), 7.62 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, Ph-H), 8.45 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, Ph-H), 8.55, 8.95 (8.93, 8.91, 8.90), 9.43 (9.40) (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3445 (N—H), 2978, 2850 (C—H), 1654~1739 (C=O), 1655 (C=C), 1527 (chlorin skeleton), 1400, 1286, 1189, 1094, 881 cm^{-1} ; MS m/z : 740.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

1.5 *N*-苯基红紫素-18 酰亚胺甲酯(7)和红紫素-18-13¹-(*N*-苯基)异酰亚胺(8)的合成

115 mg (0.199 mmol) 红紫素-18 甲酯(**1**)与 2 mL 苯胺溶于 10 mL 甲醇和 3 mL 四氢呋喃的混合溶液中, 25 W 微波 75 °C 回流 14 h, 减压蒸除溶剂, 加水 and 二氯甲烷萃取, 水洗有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析分离[展开剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$], 将未反应的红紫素-18 甲酯分出, 甲醇洗硅胶柱, 所得洗液浓缩后加入 10 mL 乙酸酐室温搅拌过夜, 蒸除乙酸酐, 再用薄层层析分离[展开剂: $V(\text{苯}):V(\text{丙酮})=10:1$], 得 12 mg 红色固体 **7** (0.018 mmol), 产率 18%; 8 mg 红色固体 **8** (0.012 mmol), 产率 6%.

7: UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 416 (1.00), 508 (0.06), 547 (0.18), 705 (0.36) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.10 (br s, 1H, NH), 0.14 (br s, 1H, NH), 1.69 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.71 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.54~2.68 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.74~2.82 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.67 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.17 (s, 3H, OCH_3+CH_3), 3.36 (s, 3H, OCH_3+CH_3), 3.47 (s, 3H, OCH_3+CH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3+CH_3), 4.33 (q, $J=7.4$ Hz, 1H, 18-H), 5.32 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, 17-H), 6.17 (dd, $J=11.5$, 1.2 Hz, 1H, *trans*-3b-H), 6.30 (dd, $J=17.8$, 1.2 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 7.51~7.68 (m, 4H, Ph-H), 7.15 (d, $J=7.0$ Hz, 1H, Ph-H), 7.91 (dd, $J=17.8$, 11.5 Hz, 1H, 3a-H), 8.58 (s, 1H, *meso*-H), 9.37 (s, 1H, *meso*-H), 9.66 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3424, 3133 (N—H), 1735~1694 (C=O), 1664 (C=C), 1522 (chlorin skeleton), 1492, 1400, 1174, 1508, 989 cm^{-1} ; MS m/z : 654.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_4$: C 73.49, H 6.01, N 10.71; found C 71.66, H 6.14, N 11.60.

8: UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 412 (1.00), 510 (0.06), 549 (0.18), 699 (0.40) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.72 (br s, 1H, NH), -0.45 (br s, 1H, NH), 1.70 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.79 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.02~2.12 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.39~2.48 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.64~2.82 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.71 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.23 (s, 3H, OCH_3+CH_3), 3.41 (s, 3H, OCH_3+CH_3), 3.51 (s, 3H, OCH_3+CH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3+CH_3), 4.44 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.55

(dd, $J=9.2, 2.2$ Hz, 1H, 17-H), 6.18 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.33 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.49~7.55 (m, 5H, Ph-H), 7.96 (dd, $J=17.8, 11.6$ Hz, 1H, 3a-H), 8.70 (s, 1H, *meso*-H), 9.45 (s, 1H, *meso*-H), 9.69 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3449 (N—H), 2924 (C—H), 1742, 1736~1708 (C=O), 1696 (C=C), 1563 (chlorin skeleton), 1470, 1339, 1096, 1036, 889, 669 cm^{-1} ; MS m/z : 654.3 ($M+H$)⁺. Anal. calcd for $C_{40}H_{39}N_5O_4$: C 73.49, H 6.01, N 10.71; found C 73.30, H 6.19, N 10.51.

1.6 *N*-丁基红紫素-18 亚酰胺-*N*-丁基酰胺(9), 13(15)-*N*-丁基二氢卟吩-*p*₆ 二甲酯单酰胺(10a~10b)和 13,15-*N,N*-二丁基二氢卟吩-*p*₆ 单甲酯双酰胺(11)的合成

在 15 mL 吡啶中溶解 120 mg 化合物 **1** (0.207 mmol), 然后加入 1 mL 正丁胺, 室温下搅拌反应 12 h, TLC 检测原料消失后加入 200 mL 盐酸水溶液(含有 20 mL 浓盐酸), 用二氯甲烷萃取(100 mL×3), 合并有机相, 有机相用水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 重氮甲烷甲基化, 减压蒸馏后硅胶柱层析分离[展开剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=1:1$], 得到 58 mg 紫红色固体 **9** (0.085 mmol, 41%), 12 mg 紫红色固体 **10a~10b** (0.012 mmol, 9%), 17 mg 紫红色固体 **11** (0.023 mmol, 11%).

9: m.p. 231~233 °C; UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 412 (1.00), 480 (0.04), 508 (0.07), 548 (0.22), 647 (0.09), 700 (0.42) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.10 (br s, 1H, NH), 0.16 (br s, 1H, NH), 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.98 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.20~1.55 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.59 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8b-CH₃), 1.70 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.70~1.94 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.01~2.73 (m, 4H, 17a+17b-H), 3.25~3.35 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{C}_3\text{H}_7$), 3.51 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.62 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.31 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.07 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 4.42~4.45 (m, 1H, 18-H), 5.07 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, 17-H), 6.16 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.23 (t, $J=5.3$ Hz, 1H, 17-CONH), 6.26 (d, $J=17.6$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.81 (dd, $J=17.6, 11.6$ Hz, 1H, 3a-H), 8.53 (s, 1H, *meso*-H), 9.22 (s, 1H, *meso*-H), 9.36 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3449, 3280 (N—H), 2980 (C—H), 1745~1691 (C=O), 1657 (C=C), 1540 (chlorin skeleton), 1508, 1400, 1210, 1056, 1032, 971 cm^{-1} ; MS m/z : 677.3 ($M+H$)⁺. Anal. calcd for $C_{41}H_{52}N_6O_3$: C 72.75, H 7.74, N 12.42; found C 72.93, H 7.50, N 12.55.

10a~10b: ^1H NMR (CDCl_3) δ : -1.58 (br s, 1H, NH), -1.47 (br s, 1H, NH), 1.04 (0.96) (t, $J=7.4$ Hz, 3H,

$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.49~1.59 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.69 (1.71) (t, $J=7.3$ Hz, 3H, 8b-CH₃), 1.85 (1.85) (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.92~2.44 (m, 6H, 17a+17b-H + $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 3.73 (q, $J=7.3$ Hz, 2H, 8a-H), 3.68~3.80 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_3\text{H}_7$), 4.24 (4.22) (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.66 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.60 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.46 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.26 (3.27) (s, 3H, CH_3+OCH_3), 4.40~4.50 (m, 1H, 18-H), 5.06 (d, $J=8.9$ Hz, 1H, 17-H), 6.15 (d, $J=11.5$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.25 (t, $J=5.3$ Hz, 1H, CONHCH_2), 6.33 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 8.03 (d, $J=17.8, 11.5$ Hz, 1H, 3a-H), 8.79 (s, 1H, *meso*-H), 9.60 (9.57) (s, 1H, *meso*-H), 9.70 (9.73) (s, 1H, *meso*-H); MS m/z : 666.3 ($M+H$)⁺.

11 (31 mg, 0.044 mmol), 产率 21%. UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 402 (1.00), 498 (0.12), 530 (0.05), 614 (0.05), 666 (0.41) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -1.49 (br s, 1H, NH), -1.29 (br s, 1H, NH), 0.99 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, $\text{17-NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.03 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, $\text{13-N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.49~1.59 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.70 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, 8a-CH₃), 1.83 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.90~2.78 (m, 6H, 17a+17b-H + $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.62 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.46 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.29 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.75 (q, $J=7.3$ Hz, 2H, 8b-H), 3.65~3.92 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{C}_3\text{H}_7$), 4.19 (s, 3H, 15-OCH₃), 4.42~4.49 (m, 1H, 18-H), 4.72 (t, $J=5.2$ Hz, 1H, 17-CONHC₄H₉), 5.02 (d, $J=8.9$ Hz, 1H, 17-H), 6.17 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.35 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 6.43 (t, $J=5.3$ Hz, 1H, 17-CONHCH₂), 8.04 (d, $J=11.6, 17.8$ Hz, 1H, 3a-H), 8.76 (s, 1H, *meso*-H), 9.61 (s, 1H, *meso*-H), 9.72 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3450, 3344 (N—H), 2925 (C—H), 1741~1704 (C=O), 1649 (C=C), 1529 (chlorin skeleton), 1460, 1396, 1245, 1168, 1030, 900 cm^{-1} ; MS m/z : 723.3 ($M+H$)⁺. Anal. calcd for $C_{42}H_{54}N_6O_5$: C 69.78, H 7.53, N 11.63; found C 69.70, H 7.66, N 11.48.

1.6 *N*-丁基红紫素-18 酰亚胺(12)和红紫素-18-13¹(15¹)-(N-丁基)异酰亚胺(13a~13b)的合成

经典加热方法: 将 128 mg (0.221 mmol)红紫素-18 甲酯 **1** 溶解于 5 mL 甲苯中, 加入 2 滴正丁胺, 120 °C 回流搅拌, TLC 检测反应进程, 3 h 反应完毕后减压蒸除甲苯, 硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=1:1$], 分别得到 66 mg 红色产物 **12** (0.104 mmol, 47%) 和 10 mg 红色产物 **13a~13b** (0.016 mmol, 7%).

12: m.p. 234~237 °C; UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 419 (1.00), 511 (0.06), 551 (0.19), 650

(0.07), 706 (0.34) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.15 (br s, NH), -0.07 (br s, NH), 0.87 (t, $J=6.5$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.66 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, 8- CH_3), 1.62~1.82 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.76 (d, $J=7.3$ Hz, 18- CH_3), 1.95~2.07 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ + 17a + 17b-H), 2.30~2.49 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ + 17a + 17b-H), 2.66~2.74 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ + 17a + 17b-H), 3.16 (s, 3H, CH_3 + OCH_3), 3.35 (s, 3H, CH_3 + OCH_3), 3.56 (s, 3H, CH_3 + OCH_3), 3.81 (s, 3H, CH_3 + OCH_3), 3.63 (t, $J=7.6$ Hz, 8a-H), 4.35 (q, $J=7.2$ Hz, 18-H), 4.49 (t, $J=7.4$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.38 (dd, $J=8.6, 2.4$ Hz, 17-H), 6.15 (d, $J=11.6$ Hz, *cis*-3b-H), 6.26 (d, $J=17.9$ Hz, *trans*-3b-H), 7.90 (dd, $J=17.9, 11.6$ Hz, 3a-H), 8.57 (s, 1H, *meso*-H), 9.35 (s, 1H, *meso*-H), 9.84 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3444, 3346 (N—H), 2952, 2927 (C—H), 1731~1674 (C=O), 1606 (C=C), 1537 (chlorin skeleton), 1458, 1174, 1060, 985 cm^{-1} ; MS m/z : 636.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_4$: C 71.79, H 7.13, N 11.02; found C 71.60, H 7.25, N 11.18.

13a~13b: UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 411 (1.00), 504 (0.06), 542 (0.14), 641 (0.06), 698 (0.39) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.33 (-0.24) (br s, 1H, NH), -1.06 (-0.93) (br s, 1H, NH), 1.10 (1.13) (t, $J=7.4$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.57 (1.59) (t, $J=7.7$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.77 (1.78) (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.60~1.76 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.89~2.07 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.29~2.57 (m, 2H, 17a + 17b-H), 2.67~2.82 (m, 2H, 17a + 17b-H), 3.46 (4.52) (q, $J=7.7$ Hz, 2H, 8a-H), 3.00 (3.37) (s, 3H, OCH_3 + CH_3), 3.30 (3.57) (s, 3H, OCH_3 + CH_3), 3.59 (s, 3H, OCH_3 + CH_3), 3.72 (3.67) (s, 3H, OCH_3 + CH_3), 4.47 (4.08) (t, $J=7.0$ Hz, 2H, C= NCH_2), 4.46 (4.35) (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.39 (5.31) (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 6.08 (6.10) (d, $J=11.5$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 6.20 (6.24) (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 7.87 (dd, $J=17.8, 11.5$ Hz, 1H, 3a-H), 8.55 (8.72) (s, 1H, *meso*-H), 9.16 (9.40) (s, 1H, *meso*-H), 9.37 (9.48) (s, 1H, *meso*-H); MS m/z : 634.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

微波促进方法: 104 mg (0.180 mmol) 红紫素-18 甲酯 **1** 与 45 mg (0.625 mmol) 正丁胺溶于 10 mL 甲醇中, 25 W 微波 70 $^\circ\text{C}$ 回流 1 h, 减压蒸除甲醇, 加入 10 mL 乙酸酐室温避光搅拌 5 h, 蒸除乙酸酐后加水和二氯甲烷萃取, 干燥, 硅胶柱层析分离[展开剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=3:1$], 得 72 mg 红色固体 **12** (0.113 mmol, 63%) 和 13 mg 红色固体 **13a~13b** (0.020 mmol, 11%).

2 结果与讨论

2.1 红紫素-18 的胺解反应机理

红紫素-18 (**1**) 中的三个羰基都可以发生胺解反应。由于环酐和羧酸酯所处的立体环境和自身的反应活性存在着明显的差异, 所以, 胺与 13 ^{1} -位羰基最容易发生亲核反应(a-途径), 所形成的中间体 **A** 中氮原子上的质子可以直接转移到氧负离子上形成 α -胺醇中间体 **B**, 再脱去一分子水后转化成 13 ^{1} -红紫素异酰亚胺(**C**) (d-途径); 在另外的 e-途径中, **A** 中氮上质子与开环所形成的酸根负氧离子结合生成二氢卟吩- p_6 衍生物 **D**, 再经分子内羧酸胺解而环合成红紫素-18 内盐中间体 **E**, 最后失水后生成红紫素-18 酰亚胺(**F**) (Scheme 3)。其次, 17-位尾端酯基与胺也容易发生相应的胺解反应, 虽然其反应活性低于环酐, 但与脂肪族丁胺的反应几乎都形成了酰胺结构。与 13 ^{1} -位羰基不同, 尽管 15 ^{1} -位羰基经由 b-途径也可以分别形成 15-位胺解的二氢卟吩- p_6 衍生物、红紫素-18 酰亚胺和 15 ^{1} -*N*-烷基取代的红紫素-18 异酰亚胺, 但其周围的空间位阻较大而限制了与各种胺类化合物的相应反应。

无论从电子效应还是空间效应考虑, a-途径无疑是胺对羰基进行亲核进攻的最佳方式。尽管后续的 d-和 e-途径都是最后脱去一分子水形成异酰亚胺和酰亚胺, 但构成的碳氮双键和碳氧双键所释放的能量显然不同, 异酰亚胺的形成过程应该需要更高的反应活化能。所以, 胺与红紫素-18 在甲苯中回流或者在微波促进下才能有效地生成红紫素-18 异酰亚胺; 相对而言, 在低温强碱条件下, 红紫素-18 更容易沿着 e-途径来完成其胺解反应, 在吡啶溶液中的室温反应则没有发现相应的异酰亚胺衍生物。

2.2 红紫素-18 及其衍生物的外接环立体结构

红紫素-18 的外接六元环酐中的所有氧原子均以 sp^2 杂化的方式存在, 其中垂直于分子平面的 p-轨道可以充分地参与共轭, 并沿着 $\text{N}^{21}\text{-N}^{23}$ 轴向有效地扩展了芳香性大环的离域体系。

在胺解反应所形成的环己二酰亚胺结构中, 同样以 sp^2 杂化的氮原子替代氧原子而与 13 ^{1} -和 15 ^{1} -位两个羰基相连。由于氮原子的电负性远低于氧原子, 其 p-轨道中非键电子的离域也相对容易, 在一定的程度上降低了大环分子的最高占有轨道(HOMO)和最低空轨道(LUMO)之间的能级差, 吸收较低的能量即可完成其电子跃迁, 所以, 红紫素-18 酰亚胺的在最大可见光吸收波长一般均高于 705 nm。重氮甲烷能够对酰亚胺 **4** 中氮上羟基实施甲基化, 反映出羟基连接的 N—C 键上具有明显的双键性质, 因此可以推断出外接六元杂环已经构

Scheme 3

成了稳定的共轭体系^[10].

N-羟基红紫素-18 酰亚胺 **4** 的最大可见光吸收波长达到 714 nm^[9], 远高于其它 *N*-脂肪基取代同系物的 Q_y 波长. 由于其氮上羟基能够与邻位羰基形成氢键(构象 **4a**), 维系着 sp^2 杂化的羟基氧原子的 p-轨道与大环 π -体系相互平行, 因而有效地延展了大环分子的共轭体系; 如果沿着 N—O 键旋转 90° 形成构象 **4b** 后, 羟基氧原子的非键电子则与分子平面平行而不能与大环形成共轭. 因此, 与构象 **4a** 相比, 构象 **4b** 的分子内能相对较高, 同时, 氮上的羟基氧也丧失了与色基共轭的立体条件 (Scheme 4).

当红紫素-18 酰亚胺 **5** 的氮上连有较大体积的苯甲

酰氧基的时候, 由于苯甲酰基与 13¹-和 15¹-的碳氧双键之间将产生较强的排斥作用, 因此, 苯甲酰氧基难以象 **4a** 中的羟基与色基保持共平面状态. 氮上的取代基更倾向于围绕 N—O 键轴旋转 90° 而与二氢卟吩平面垂直, 形成了具有低分子内能的构象 **5a**. 如果苯甲酰氧基再继续转动 180°, 则构成了与母环平面垂直的另一稳定构象异构体 **5b**. 认真观察化合物 **5** 的核磁共振氢谱可以发现, 在 δ_{17-H} 5.28 和 5.20 处出现了两个裂分为双重峰的 17-位质子吸收信号; 距离苯甲酰氧基较近的两个甲基也不同程度地受到构象异构的影响, 原本为单峰的甲基吸收分别显示出两个单峰信号 [$\delta_{17-CH_3} = 3.69$ (3.68), $\delta_{17-CH_3} = 3.55$ (3.53)].

Scheme 4

综上所述,红紫素-18 酰亚胺 **5** 应该是由一对阻旋异构体 **5a** 和 **5b** 所组成。当苯甲酰氧基平面越过外向伸展的 13^1 -羰基或者 15^1 -羰基的时,必须克服相应的转动能垒(ΔE_2)才能够绕着 N—O 键转动。构象 **5a** 中的苯甲酰氧基与 17-位尾端酯基相距较远,由此而形成的空间张力也相对较小,相对于苯甲酰氧基和 C-17-酯基相同取向的构象 **5b** 而言,前者应该是大环分子的优势构象。**5a** 中的 C-17-H 处于苯甲酰氧基的屏蔽区域,而 **5b** 的相应质子则承受到相对较弱的磁各向异性效应。所以, **5a** 的 C-17-H 低场移动了 $\delta 0.08$, 二者的比例约为 2 : 1, 充分证实了具有较小立体拥挤程度的 **5a** 是主要的存在方式。在室温条件下,红紫素酰亚胺 **4** 中氮原子上的羟基还不能绕着 N—O 轴自由旋转,构象 **4a** 是其主要的存在方式。如果将其转变成构象 **4b**,一方面需要破坏分子内氢键,同时还要切断了氮上羟基与大环色基的联系而损失共轭能。所以,红紫素酰亚胺 **4** 的转动能垒(ΔE_1)要远高于 ΔE_2 , 其氢谱也明确地证实为单一的化合物。

二氢卟吩 **5** 的环上双键与重氮甲烷的 1,3-偶极环加成反应在 3-位上构建一个吡唑啉环系结构,同时也在 3a 处形成一个手性碳原子,因此,二氢卟吩 **6** 是由四个同分异构体所组成的,其中包括一对差向异构体以及它们各自的两个阻旋异构体。

References

- [1] (a) 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.
(b) Sterberg, E. D.; Dolphin, D. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4151.
- [2] Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, 25, 1353 (in Chinese).
(王进军, 有机化学, **2005**, 25, 1353.)
- [3] Pavlov, V. Y.; Ponomarev, G. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, 40, 393.
- [4] Wang, J.-J.; Zhang, P.; Wang, P.; Chen, G.-L.; Li, F.-G. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 1192 (in Chinese).
(王进军, 张朋, 王朋, 陈冠龙, 李付国, 有机化学, **2010**, 30, 1192.)
- [5] Ji, J.-Y.; Li, J.-Z.; Wang, H.; Li, F.-G.; Hang, G.-F.; Shen, R.-J.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, 26, 1714 (in Chinese).
(纪建业, 李家柱, 王虎, 李付国, 韩光范, 沈荣基, 王进军, 有机化学, **2006**, 26, 1714.)
- [6] Wang, J.-J.; Li, F.-G.; Li, Y.-W. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 68 (in Chinese).
(王进军, 李付国, 李韵伟, 有机化学, **2011**, 31, 68.)
- [7] Wang, J.-J.; Zhao, L.-L.; Li, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 1598 (in Chinese).
(王进军, 赵丽丽, 李家柱, 有机化学, **2009**, 29, 1598.)
- [8] Wang, J.-J.; Li, J. Z.; Li, Y.-W.; Jakus, J.; Shim, Y.-K. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2010**, 14, 859.
- [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] Han, G.-F.; Wang, J.-J.; Xu, Y.; Shim, Y.-K. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, 26, 43 (in Chinese).
(韩光范, 王进军, 瞿燕, 沈荣基, 有机化学, **2006**, 26, 43.)

(Qin, X.; Fan, Y.)