红紫素-18 的卤化反应及其二氢卟吩类衍生物的合成

刘冉冉^a 殷军港^a 李家柱^a 武进^a 陈冠龙^a
金英学^b 王进军^{*,a}^(a) 烟台大学化学化工学院 烟台 264005)^(b) 哈尔滨师范大学化学化工学院 哈尔滨 150025)

摘要 从红紫素-18 甲酯开始, 通过对其 3-位乙烯基和 20-*meso*-位的亲电加成和亲电取代反应, 区域选择性地给出相应的氯代或者溴代产物. 红紫素-18 甲酯与重氮甲烷的 1,3 偶极环加成反应生成 C(3)-吡唑啉基取代的红紫素-18, 继续与 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)和 *N*-氯代丁二酰亚胺(NCS)进行亲电取代反应, 生成相应的卤代吡唑啉基取代二氢卟吩. 3-吡唑啉基红紫素-18 热裂解后的卤代反应则给出 3-环丙基-20-卤代二氢卟吩. 选择脱镁叶绿素-a 甲酯为另一起始反应物, 通过 C(3)-乙烯基和 *E*-环结构的一系列化学转换和 20-*meso*-位的溴代反应, 区域选择性地得到 20-溴代红紫素-18 衍生物. 新报道的标题化合物均经 UV, IR, ¹H NMR 及元素分析证明其结构.

关键词 叶绿素-a; 红紫素-18; 焦脱镁叶绿素-a 甲酯; 化学修饰; 二氢卟吩; 光动力疗法(PDT)

Halogenation Reaction of Purpurin-18 and Synthesis of Chlorin Derivatives

Liu, Ranran^a Yin, Jungang^a Li, Jiazhu^a Wu, Jin^a Chen, Guanlong^a
Jin, Yingxue^b Wang, Jinjun^{*,a}^(a) College of Chemistry and Chemical Engineering, Yantai University, Yantai 264005)^(b) College of Chemistry and Chemical Engineering, Harbin Normal University, Harbin 150025)

Abstract From purpurin-18 methyl ester the electrophilic addition of C(3)-vinyl group and electrophilic substitution at 20-*meso*-position produced regioselectively corresponding chloro-substituted or bromo-substituted products. The 3-pyrazolylpurpurin-18 ester, obtained by 1,3-dipolar cycloaddition of purpurin-18 with diazomethane, reacted with *N*-bromosuccinimide (NCS) or *N*-chlorosuccinimide (NBS) to generate halogenated pyrazolyl-substituted chlorins. After pyrolysis the halogenations of 3-pyrazolylpurpurin-18 ester gave 20-halogenated 3-cyclopropylchlorins. Methyl pheophorbide-a was used another starting material and converted into 20-bromopurpurin-18 derivatives by a series of chemical conversion for C(3)-vinyl group and bromination at 20-position. The structures of newly-reported title compounds were characterized by elemental analysis, UV, IR and ¹H NMR spectra.

Keywords chlorophyll-a; purpurin-18; methyl pyropheophorbide-a; chemical modification; chlorin; photodynamic therapy (PDT)

红紫素-18 是叶绿素-a 的重要降解产物, 其最大可见光吸收($Q_y=700$ nm)和良好的生物利用度是合成新一代光动力肿瘤治疗(Photodynamic therapy, PDT)药物所一直追寻的基本目标^[1,2]. 与其它叶绿素衍生物一样, 红紫素-18 的二氢卟吩母环所具有的氮杂轮烯结构属于非苯芳香性的共轭大环, 与周环取代基的碳碳或者碳氧双

键共存的 π -电子体系可以形成多种独特的化学反应. 作为叶绿素-a 降解过程中的关键中间产物, 红紫素-18 可以分别转换成二氢卟吩-e₆、二氢卟吩-p₆、红紫素-7、罗多二氢卟吩等多种具有叶绿素-a 基本环系的二氢卟吩类化合物. 同时, 许多其他叶绿素-a 降解产物的化学反应过程也经常产生红紫素-18 及其衍生物^[3]. 因此, 研讨

* E-mail: wjj1955@163.com

Received May 23, 2011; revised July 16, 2011; accepted November 23, 2011.

Project supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province of China (No. Y2008B49) and the International Science and Technology Project between the Government of China and Hungary (No. 2008-444-4-32)

山东省自然科学基金(No. Y2008B49)、科技部中匈政府间科技合作(No. 2009-2010 年度)资助项目.

包括红紫素-18 在内的叶绿素-a 降解产物的化学反应和结构修饰, 是合成叶绿素类二氢卟吩衍生物的重要策略^[4~7]. 本文基于前期的研究工作^[8~10], 以红紫素-18 为修饰对象, 完成了诸多具有外接六元环酐结构的二氢卟吩类化合物的合成, 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.

本文从红紫素-18 甲酯(**1**)开始, 分别与卤化剂 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)和 *N*-氯代丁二酰亚胺(NCS)进行亲电性卤化反应. 前者在 3-位乙烯基上发生亲电加成生成二溴代红紫素-18 (**2**), 后者则对 20-*meso*-位的氢原子实施亲电取代而给出 20-氯代红紫素-18 (**3**). 为了避免 C(3)-乙烯基对卤代反应所产生的影响, 预先通过与重氮甲烷的 1,3-偶极环加成反应将 3-位乙烯基转化为吡唑啉环, 所生成的 C(3)-吡唑啉基取代红紫素-18 (**4**)再与 NCS 反应. 但其反应结果相当混乱, 仅从复杂的混合物中分离出 22%氯代吡唑啉基取代的红紫素-18 (**5**); 相同条件下与 NBS 的反应同样低收率地得到溴代吡唑啉基取代的红紫素-18 (**6**, 18%). 在二苯醚中对 **4** 进行热裂解, 几乎定量转化成 3-环丙基红紫素-18 (**7**), 然后再与 NBS 和 NCS 进行卤代反应, 分别高产率地生成相应的氯代和溴代红紫素-18 衍生物 **8** 和 **9** (Scheme 1).

由于 3-吡啶啉基红紫素-18 甲酯 **4** 与 NBS 的溴化反

应产物相当混杂,因而没有得到相应的 C(20)-溴代产物。为此,我们尝试通过其它途径在 20-位上构建碳-溴键。首先,利用脱镁叶绿酸-a 甲酯(**10**)与溴化氢在 C(3)-位的亲电加成反应和溴素在 C20-位上的亲电取代反应,以 42%的收率得到溴代二氢卟吩醇(**11**);然后,再经过对甲苯磺酸催化脱水、碱化空气氧化和外接环重排在内的连续反应,一步法完成 20-溴红紫素-18 甲酯(**12**)的合成。与此同时,也分离出相应的脱溴产物-红紫素-18 甲酯(**1**) (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 Beucker 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. 红紫素-18 甲酯(**1**)和焦脱镁叶绿酸-*a* 甲酯(**11**)按文献[11]制备.

1.1 3a(R/S)-3-(1,2-二溴乙基)-3-去乙烯基红紫素-18 甲酯(2)的合成

将 300 mg (0.518 mmol) 的红紫素-18 甲酯(**1**)溶解于 50 mL 二氯甲烷中, 冷却至 0 °C, 保持此温度缓慢滴入

Reagents and conditions: (a) NBS/MeOH/CH₂Cl₂; (b) NCS, MeOH//CH₂Cl₂; (c) CH₂N₂/CH₂Cl₂; (d) PhOPh, 180 °C

Scheme 1

Reagents and conditions: (a) HBr/AcOH; (b) Br₂/CH₂Cl₂; (c) TsOH/C₆H₆, 90 °C; (d) LiOH/KOH/THF

Scheme 2

溶有 210 mg NBS 的 15 mL 甲醇溶液, TLC 检测反应进程, 约 50 min 滴加完毕, 继续反应 1.5 h 结束, 搅拌下向反应体系迅速加入 40 mL 水, 分出有机层, 用二氯甲烷萃取水相(100 mL×3); 合并有机相, 先后用 10%碳酸氢钠水溶液和冰水洗涤, 有机相干燥后减压浓缩, 硅胶柱层析分离[洗脱剂: *V*(乙酸乙酯): *V*(正己醇)=3:1], 得 157 mg (0.212 mmol)暗红色的固体, 产率 41%. UV-vis (CHCl₃) λ_{max} (relative intensity): 412 (1.00), 477 (0.04), 507 (0.11), 545 (0.36), 642 (0.07), 707 (0.82) nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.01, -0.22 (each br s, each 1H, NH), 1.69 (t, *J*=7.7 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.77 (1.75) (d, *J*=7.4 Hz, 3H, 18-CH₃), 2.19~2.04, 2.39~2.52, 2.68~2.78 (each m, 4H, 17a+17b-H), 3.68 (q, *J*=7.8 Hz, 2H, 8a-H), 3.82, 3.60, 3.41, 3.24 (each s, each 3H, OCH₃+CH₃), 4.43 (4.42) (q, *J*=7.8 Hz, 1H, 18-H), 4.66 (dd, *J*=10.6, 5.1 Hz, 1H, 3b-H), 4.89 (qd, *J*=10.6, 5.1 Hz, 1H, 3b-H), 5.22 (d, *J*=6.9 Hz, 1H, 17-H), 6.46~6.54 (m, 1H, 3a-H), 8.66, 9.59 (9.57), 9.68 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) *v*: 3459 (N—H), 2958, 2872 (C—H), 1737~1717 (C=O), 1662 (C=C), 1564 (chlorin skeleton), 1444, 1241, 1170, 1074, 908, 796 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₄H₃₄Br₂N₄O₅: C 55.30, H 4.64, N 7.59; found C 55.12, H 4.73, N 7.67

1.2 20-氯红紫素-18 甲酯(3)的合成

将 140 mg (0.242 mmol)的红紫素 18 甲酯溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 室温条件下缓慢滴入溶有 110 mg NCS 的 8 mL 甲醇溶液, TLC 检测反应进程, 约 1.5 h 滴加完毕, 继续反应 3 h 后结束, 搅拌下向反应体系迅速加入 40 mL 水, 分出有机层, 用二氯甲烷萃取水相(100 mL×3); 合并有机相, 有机相干燥后减压浓缩, 硅胶柱层析分离[洗脱剂: *V*(乙酸乙酯): *V*(正己醇)=3:1], 得 77 mg (0.126 mmol)暗红色的固体, 产率 52%. UV-vis (CHCl₃) λ_{max} (relative intensity): 418 (1.00), 492 (0.04), 521 (0.04), 560 (0.19), 671 (0.08), 710 (0.47) nm; ¹H NMR

(CDCl₃) δ: -0.02, -2.42 (each br s, each 1H, NH), 1.55 (d, *J*=7.0 Hz, 3H, 18-CH₃), 1.66 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.96~2.07, 2.28~2.42, 2.46~2.56, 2.74~2.83 (each m, 4H, 17a+17b-H), 3.63 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, 8a-H), 3.76, 3.59, 3.50, 3.17 (each s, each 3H, OCH₃+CH₃), 4.82 (q, *J*=7.0 Hz, 1H, 18-H), 5.20 (dd, *J*=9.2, 2.7 Hz, 1H, 17-H), 6.14 (dd, *J*=17.8, 1.4 Hz, 1H, *trans*-3b-H), 6.28 (dd, *J*=11.5, 1.4 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 7.82 (dd, *J*=17.8, 11.5 Hz, 1H, 3a-H), 9.60, 9.54 (each s, each 1H, *meso*-H) IR (KBr) *v*: 3483 (N—H), 2966, 2935 (C—H), 1741~1697 (C=O), 1591 (chlorin skeleton), 1485, 1384, 1259, 1178, 1039, 945, 740 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₄H₃₃ClN₄O₅: C 66.61, H 5.43, N 9.14; found C 66.65, H 5.59, N 9.30.

1.3 3-[(3'-(*R/S*)-(3'-吡啶基)]-3-去乙烯基红紫素-18 甲酯(4)的合成

将 200 mg (0.346 mmol)的红紫素 18 甲酯(1)溶解于 25 mL 二氯甲烷中, 加入 40 mL 重氮甲烷乙醚溶液, 室温下避光搅拌 10 h 后, 搅拌下缓慢滴加 10 mL 乙酸, 以除尽没有反应的重氮甲烷. 先后加入 30 mL 二氯甲烷和 30 mL 水, 分出有机层后用水洗涤(30 mL×3), 分出有机层并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析分离[洗脱剂: *V*(乙酸乙酯): *V*(正己醇)=1:1], 得 131 mg (0.211 mmol)暗红色的固体, 产率 61%. m.p. 203~204 °C; UV-vis (CHCl₃) λ_{max} (relative intensity): 410 (1.00), 477 (0.04), 506 (0.06), 542 (0.17), 642 (0.07), 696 (0.36) nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ: -1.74, 0.42 (each br, each 1H, NH), 1.55 (t, *J*=7.5 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.76 (d, *J*=7.4 Hz, 3H, 18-CH₃), 1.98~2.18 (m, 1H, 4'-H), 2.20~2.15, 2.37~2.57 (each m, 4H, 17a-H+17b-H), 2.71~2.84 (m, 1H, 4'-H), 3.06, 3.22 (3.23), 3.54 (3.52), 3.62 (3.61) (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.55 (q, *J*=7.5 Hz, 2H, 8a-H), 4.35~4.45 (m, 1H, 18-H), 4.77 (td, *J*=18.0, 8.9 Hz, 1H, 5'-H), 5.14 (dd, *J*=16.8, 8.3 Hz, 1H, 17-H), 5.48 (dd, *J*=

18.0, 9.8 Hz, 1H, 5'-H), 6.57 (dd, $J=12.5$, 7.8 Hz, 1H, 3'-H), 8.60, 8.98 (8.95), 9.25 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3444 (N—H), 2925~2856 (C—H), 1739~1704 (C=O), 1616 (C=N), 1550 (chlorin skeleton), 1460, 1367, 1224, 1166, 1037, 906, 746 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_5$: C 67.73, H 5.85, N 13.54; found C 67.89, H 5.93, N 13.60.

1.4 3-[(3'(R/S)-(3'-2'-甲氧基-5'-氯吡啶基))-3-去乙基红紫素-18 甲酯(5)]的合成

将 114 mg (0.184 mmol) 3-吡啶基-3-去乙基红紫素-18 甲酯(4)溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$, 保持此温度缓慢滴入溶有 20 mg NCS 的 5 mL 甲醇溶液, 通过 TLC 检测反应进程, 并缓慢滴加, 约 40 min 滴加完毕, 继续反应 2 h 后, 搅拌下向反应体系迅速加入 50 mL 水, 分出有机层, 用二氯甲烷萃取水相(100 mL $\times$ 3), 合并有机相, 水洗, 干燥后减压浓缩, 硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{乙酸乙酯}): V(\text{正己醇})=1:3$], 得 28 mg 暗红色的固体 5 (0.041 mmol), 产率为 22%. m.p. 203~204 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 410 (1.00), 477 (0.04), 506 (0.06), 542 (0.17), 642 (0.07), 696 (0.36) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.06 (br s, 1H, NH), 0.10 (br s, 1H, NH), 1.69 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.76 (1.78) (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.96~2.04, 2.34~2.53, 2.72~2.86 (each m, 4H, 17a+17b-H), 3.20, 3.39 (3.40), 3.62, 3.77 (3.78), 3.79 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.61~3.68 (m, 1H, 3'-H), 3.67 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.44 (q, $J=7.4$, 1H, 18-H), 4.92 (ddd, $J=18.0$, 8.8, 4.4 Hz, 5'-H), 4.98 (ddd, $J=18.0$, 7.9, 6.6 Hz, 5'-H), 5.23 (dd, $J=9.1$, 1.8 Hz 1H, 17-H), 8.66, 9.64 (9.63), 9.89 (9.88) (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3448, 3396 (N—H), 2925~2858 (C—H), 1739~1697 (C=O), 1616 (C=N), 1552 (chlorin skeleton), 1500, 1456, 1373, 1222, 1164, 1122, 989, 910, 729 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{ClN}_6\text{O}_6$: C 63.11, H 5.44, N 12.27; found C 63.17, H 5.63, N 12.37.

1.5 3-[(3'(R/S)-(3'-2'-甲氧基-5'-溴吡啶基))-3-去乙基红紫素-18 甲酯(6)]的合成

将 129 mg (0.208 mmol) 3-吡啶基-3-去乙基红紫素-18 甲酯(4)溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 室温下缓慢滴入溶有 20 mg NBS 的 5 mL 甲醇溶液, 通过 TLC 检测反应进程, 约 2 h 滴加完毕, 继续反应 5 h 后, 原料反应完全. 搅拌下向反应体系迅速加入 50 mL 水, 分出有机层, 用二氯甲烷萃取水相(100 mL $\times$ 3), 合并有机相, 水洗, 干燥后减压浓缩, 硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{乙酸乙酯}): V(\text{正己醇})=1:3$], 得 27 mg (0.037 mmol)暗红色的固体, 产率 18%. m.p. 203~204 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CHCl_3)

λ_{max} (relative intensity): 418 (1.00), 492 (0.03), 521 (0.04), 560 (0.19), 671 (0.08), 710 (0.47) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.08 (br s, 1H, NH), 0.10 (br s, 1H, NH), 1.68 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.74 (1.77) (d, $J=7.1$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.94~2.06, 2.32~2.52, 2.70~2.84 (each m, 4H, 17a+17b-H), 3.18, 3.37 (3.38), 3.60, 3.75 (3.76), 3.81 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.61~3.70 (m, 1H, 1'-H), 3.67 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.42 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 4.86 (ddd, $J=17.8$, 8.5, 4.0 Hz, 5'-H), 4.97 (ddd, $J=17.8$, 7.9, 6.2 Hz, 5'-H), 5.22 (d, $J=8.0$ Hz 1H, 17-H), 8.65, 9.67, 9.88 (9.87) (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3438 (N—H), 2958~2858 (C—H), 1739~1701 (C=O), 1623 (C=N), 1562 (chlorin skeleton), 1463, 1371, 1228, 1168, 1029, 985, 910, 732 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{BrN}_6\text{O}_6$: C 59.26, H 5.11, N 11.52; found C 59.37, H 5.38, N 11.64.

1.6 3-环丙基-3-去乙基红紫素-18 甲酯(7)]的合成

将 106 mg (0.171 mmol)化合物 4 溶解于 5 mL 二苯醚中, 180 $^{\circ}\text{C}$ 回流搅拌 30 min, 保持此温度缓慢滴入溶有 20 mg NCS 的 5 mL 甲醇溶液, 通过 TLC 检测反应进程, 并缓慢滴加, 冷却后加入少许二氯甲烷稀释反应液, 柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{苯}): V(\text{丙酮})=10:1$], 得暗红色的固体 94 mg (0.159 mmol), 产率 93%. m.p. 194~197 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 410 (1.00), 476 (0.04), 506 (0.04), 542 (0.18), 636 (0.08), 696 (0.39) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.13, 0.28 (each br s, each 1H, NH), 1.30~1.44, 1.56~1.60 (each m, 4H, 2'+3'-H), 1.66 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.74 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.95~2.03, 2.38~2.51, 2.69~2.78 (each m, 4H, 17a+17b-H+1'-H), 3.65 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.20, 3.31, 3.59, 3.79 (each s, each 3H, OCH_3+CH_3), 4.36 (dd, $J=9.3$, 5.5 Hz, 1H, 18-H), 5.18 (d, $J=9.3$ Hz, 1H, 17-H), 8.52, 9.57, 9.58 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3741 (N—H), 2964, 2927 (C—H), 1745~1695 (C=O), 1504 (chlorin skeleton), 1467, 1390, 1226, 1174, 1031, 956, 781 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5$: C 70.93, H 6.12, N 9.45; found C 70.75, H 6.29, N 9.50.

1.7 3-环丙基-20-氯-3-去乙基红紫素-18 甲酯(8)]的合成

将 62 mg (0.105 mmol)化合物 8 溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 冷却至 10 $^{\circ}\text{C}$, 保持此温度缓慢滴入溶有 20 mg NCS 的 5 mL 甲醇溶液, 通过 TLC 检测反应进程, 并缓慢滴加, 约 40 min 滴加完毕, 继续反应 2 h 后, 搅拌下向反应体系迅速加入 50 mL 水, 分出有机层, 用二氯甲烷萃取水相(100 mL $\times$ 3), 合并有机相, 水洗, 干燥后减压浓缩, 薄板层析分离[洗脱剂: $V(\text{苯}): V(\text{丙酮})=10:1$],

得 38 mg (0.060 mmol)暗红色的固体, 产率 57%. m.p. 201~204 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 410 (1.00), 476 (0.03), 506 (0.06), 542 (0.18), 636 (0.08), 696 (0.38) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.67, 0.28 (each br s, each 1H, NH), 1.26~1.47, 1.52~1.69 (each m, 4H, 2'+3'-H), 1.49 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.68 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.97~2.07, 2.28~2.39, 2.46~2.56, 2.63~2.70, 2.72~2.81 (each m, 4H, 17a-H+17b-H+1'-H), 3.65 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.21, 3.55, 3.58, 3.76 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 4.88 (q, $J=7.0$ Hz, 1H, 18-H), 5.19 (dd, $J=9.0, 2.7$ Hz, 1H, 17-H), 9.57, 9.84 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3469 (O—H), 3344 (N—H), 2862, 2927 (C—H), 1749, 1747, 1703 (C=O), 1629 (C=C), 1591 (chlorin skeleton), 1491, 1448, 1263, 1087, 1041 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_5$: C 67.03, H 5.63, N 8.93; found C 67.15, H 5.51, N 8.80

1.8 3-环丙基-20-溴-3-去乙烯基红紫素-18 甲酯(9)的合成

将 73 mg (0.123 mmol)化合物 **8** 溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 冷却至 0 °C, 保持此温度缓慢滴入溶有 20 mg NBS 的 5 mL 甲醇溶液, 通过 TLC 检测反应进程, 并缓慢滴加, 反应约 40 min 后, 搅拌下向反应体系迅速加入 50 mL 水, 分出有机层, 用二氯甲烷萃取水相(100 mL $\times$ 3), 合并有机相, 水洗, 干燥后减压浓缩, 硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{苯}):V(\text{丙酮})=10:1$], 得 52 mg (0.078 mmol)暗红色的固体, 产率 63%. m.p. 209~212 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 410 (1.00), 479 (0.04), 508 (0.06), 546 (0.18), 636 (0.05), 699 (0.38) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.67, 0.28 (each brs, each 1H, NH), 1.24~1.32, 1.53~1.68 (each m, 4H, 2'+3'-H), 1.55 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.68 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.93~2.04, 2.28~2.38, 2.44~2.53, 2.68~2.89 (each m, 4H, 17a-H+17b-H+1'-H), 3.65 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.22, 3.55, 3.58, 3.76 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 4.79 (q, $J=7.1$ Hz, 1H, 18-H), 5.20 (dd, $J=9.1, 2.6$ Hz, 1H, 17-H), 9.57, 9.85 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3449 (N—H), 2968, 2933 (C—H), 1737~1697 (C=O), 1614 (C=C), 1544 (chlorin skeleton), 1463, 1365, 1247, 1101, 912, 734 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{BrN}_4\text{O}_5$: C 62.59, H 5.25, N 8.34; found C 62.64, H 5.49, N 8.30.

1.9 3a(R/S)-3-(1-羟基乙基)-20-溴-3-去乙烯基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(11)的合成

将 414 mg (0.682 mmol)脱镁叶绿酸-a 甲酯 **11** 溶于 3 mL 的含有 30% HBr 的乙酸溶液中, 50 °C 条件下恒温搅

拌. TLC 检测反应时间, 反应大约需 6 h. CHCl_3 和水萃取(150 mL $\times$ 3), 合并有机层, 然后用碳酸氢钠溶液洗至溶液成中性, 重氮甲烷甲基化 1 min 蒸干. 用少量 CHCl_3 溶解, 薄层色谱分离[展开剂: $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{正己醇})=1:3$]得到 264 mg (0.423 mmol)加成产物. 重新将其溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 室温下缓慢滴入溶有 20 mg 溴素的 5 mL 甲醇溶液, 约 1 h 滴加完毕, 继续反应待原料耗尽. 搅拌下向反应体系迅速加入 25 mL 水, 分出有机层, 水洗, 减压浓缩至干. 用略超计算量的重氮甲烷处理浓缩物并迅速除去溶剂, 将剩余物通过硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{正己醇})=1:3$], 得 201 mg (0.286 mmol)暗红色的固体 **12**, 产率 42%. m.p. 223~224 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 414 (1.00), 519 (0.08), 551 (0.13), 622 (0.05), 681 (0.37) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -1.68, -1.90 (each, br s, each 1H, NH), 1.60 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8b- CH_3), 1.70 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.13 (2.17) (d, $J=6.9$ Hz, 3H, 3b- CH_3), 2.06~2.22, 2.32~2.42, 2.45~2.55 (each m, 4H, 17a+17b-H), 3.89, 3.67 (3.66), 3.61, 3.56 (3.54), 3.27 (each s, each 3H, OCH_3+CH_3), 3.70 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.07~4.13 (m, 1H, 17-H), 4.86 (q, $J=7.0$ Hz, 1H, 18-H), 6.19 (6.15) (s, 1H, 13²-H), 6.47 (q, $J=6.9$ Hz, 1H, 3a-H), 9.55, 10.14 (10.13) (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3450 (N—H), 2863, 2845 (C—H), 1735~1699 (C=O), 1637 (C=N), 1558 (chlorin skeleton), 1400, 1261, 1094, 1027, 802 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{BrN}_4\text{O}_6$: C 61.45, H 5.59, N 7.96; found C 61.23, H 5.42, N 8.06.

1.9 20-溴-红紫素-18 甲酯(12)和红紫素-18 甲酯(1)的合成

将 156 mg (0.222 mmol) **12** 溶解于 20 mL 干燥苯中, 加入 10 mg 对甲苯磺酸后于 90 °C 搅拌反应 2 h, 减压除去溶剂, 然后加入 25 mL 四氢呋喃, 再加入含有 50 mg 氢氧化锂的 5 mL 甲醇溶液, 通入空气室温搅拌 16 h; 加入 150 mL 冰水, 然后搅拌下滴加浓盐酸, 调节 pH 为 2~3, 用水萃取有机相(25 mL $\times$ 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, 将剩余物通过硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{正己醇})=1:3$], 得 37 mg (0.064 mmol)红色固体 **1** (产率 29%) 和 25 mg (0.038 mmol)暗红色的固体 **13** (产率 17%). m.p. 203~204 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 420 (1.00), 493 (0.05), 561 (0.05), 663 (0.09), 713 (0.49) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.05, -1.50 (each br s, each 1H, NH), 1.50 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.66 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 2.75~2.84, 2.51~2.63, 2.28~2.41 (each m,

4H, 17a+17b-H), 3.74, 3.57, 3.49, 3.15 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.62 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.83 (q, $J=7.1$ Hz, 1H, 18-H), 5.18 (d, $J=8.9$ Hz, 1H, 17-H), 6.10 (dd, $J=17.8, 1.4$ Hz, 1H, 3b-H), 6.27 (dd, $J=11.4, 1.4$ Hz, 1H, 3b-H), 7.78 (dd, $J=17.8, 11.4$ Hz, 1H, 3a-H), 9.52, 9.49 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3454 (N—H), 2956~2852 (C—H), 1741~1706 (C=O), 1614 (C=N), 1523 (chlorin skeleton), 1463, 1367, 1226, 1037, 993, 908, 840 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₄H₃₃BrN₄O₅: C 62.10, H 5.06, N 8.52; found C 62.23, H 5.22, N 8.56.

2 结果与讨论

2.1 红紫素-18 甲酯的区域选择性卤代反应

在红紫素-18 甲酯 **1** 与 NBS 或者 NCS 的卤化反应中, 溴正离子和氯正离子存在着不同的区域选择性. 当 NBS 与 **1** 进行反应时, 首先在 3-位乙烯上形成较为稳定的三元环溴鎓离子 **A**, 然后再与溴负离子结合给出亲电加成产物 **2**; 而在 NCS 作为亲电试剂的氯代反应中, 则发生氯正离子进攻多电子的 20-*meso*-位, 所产生的类 σ -络合物 **B**, 再经去质子过程而得到亲电取代产物 **3**. 观察中间体 **B** 可以发现, 18-和 20-位所连接的原子处于完全交叉式构象结构, 溴正离子具有相对较大的离子半径, 可能由于立体位阻的原因而难于形成相应的类 σ -络合物. 然而, 作为亲电试剂的溴正离子与 3-位乙烯基的相互接近却没有遭遇很大的空间阻力, 可以顺利地于 C(3)-双键碳原子形成三元环溴鎓离子, 进而在 3-烯键上完成亲电加成反应; 与溴正离子相比, 氯正离子与双键形成的氯鎓离子具有较大的角张力, 而其类 σ -络合物的 20-*meso*-位的立体空间却较为宽松, 因而氯代反应以亲电取代的形式选择性发生在 20-*meso*-位上.

由于脱镁叶绿酸-a 甲酯 **10** 的 15-位上没有直接连带吸电子羰基, 其外接占有较小空间的五元环. 与红紫素-18 系列二氢卟吩衍生物相比, 无论从环上电流密度

还是 20-位周边的空间效应考虑, 脱镁叶绿酸系列衍生物更容易与亲电试剂在氮杂轮烯大环上发生芳香性取代反应. 因此, 在相同反应条件下 **10** 与 NBS 的亲电反应, 同时发生了 C(3)-位的亲电加成和 C(20)-位的亲电取代反应.

3-吡唑啉基红紫素-18 **4** 的卤代反应策动力可能来自于取代杂环中氮原子的非键电子, 经过绕环电子转移进攻卤正离子形成了卤代烷基重氮盐中间体 **C**, 体系中的碱(例如琥珀酰亚胺负离子或者卤负离子)迅速夺取重氮基邻位的氢质子而生成的重氮化合物 **D**, 环外碳氮双键再与卤正离子发生亲电加成反应, 所转化的二卤代烷基重氮盐中间体 **E** 和甲醇完成亲核加成并给出亚胺中间体 **F**, 其 3-位质子的离去引发了电子的远程转移, 经过 3-位吡唑啉基的环合、二氢卟吩大环芳香体系的恢复以及 20-*meso*-位卤负离子的消除, 最后生成卤代吡唑啉基红紫素-18 衍生物 **5** 或者 **6**(图 2). 可能由于中间过程形成了重氮盐结构, 从而导致 3-吡唑啉基红紫素-18 甲酯 **4** 的卤代反应相当混乱. 改将 C(3)-乙烯基转化为环丙基后, 20-*meso*-位的氯代和溴代反应均能够顺利完成.

2.2 20-溴红紫素-18 甲酯的形成过程

由脱镁叶绿酸-a 甲酯转化为红紫素-18 是叶绿素-a 降解反应中的重要过程, 在碱性有氧环境中, 其 *E*-环 β -酮酯先后经历碱性水解开环、空气氧化和重排环合过程向环己二酸酐结构转换, 可以顺利地构成红紫素-18 的基本碳架^[5]. C(3)-乙烯基的恢复是基于常见的酸催化脱水的反应机理, 化合物 **10** 溴化以后与质子作用形成质子化二氢卟吩醇 **11'**, 然后作为共轭碱的对甲苯磺酸根夺取 3a-甲基的一个质子, 进一步离去一分子水后转化成 20-溴红紫素-18 甲酯 **12**. 与此同时, 甲苯磺酸根对 20-*meso* 位的溴原子也可以发生亲卤性取代反应^[12], 在生成次溴酸苯磺酐的同时, 将负电荷转移在 20-位平行于共轭大环平面的 sp² 轨道上, 进而再捕获体系中的质子而回归到起始原料 **1**(图 3).

图 1 红紫素-18 甲酯与 NBS 和 NCS 的选择性亲电反应

Figure 1 The selective electrophilic reactions of methyl purpurin-18 with NBS and NCS

图2 3-吡唑基红紫素-18 甲酯与NBS 和NCS 的卤化反应

Figure 2 The halogenation of 3-pyrazolyl methyl purpurin-18 with NBS and NCS

图3 20-溴红紫素-18 甲酯形成过程中的脱水 and 脱溴反应

Figure 3 The dehydrogenation and dehalogenation in the process for forming 20-bromopurpurin-18 ester

References

- (王进军, 有机化学, 2005, 25, 1353.)
- [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) Li, J.-J.; Wang, J.-J.; Yoon, I.; Cui, B.-C.; Shim, Y.-K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1866.
 - [2] (a) Sterberg, E. D.; Dolphin, D. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4151.
(b) Wu, J.; Yin, J.-G.; Zhang, Q.; Sun, C.-M.; Li, F.-G.; Pei, W.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1653 (in Chinese).
(武进, 殷军港, 张千, 孙传民, 李付国, 王进军, 有机化学, **2011**, *31*, 1653).
(c) Wang, P.; Yang, Z.; Li, J.-Z.; Yao, N.-N.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 368 (in Chinese).
(王朋, 杨泽, 李家柱, 姚楠楠, 王进军, 有机化学, **2012**, *32*, 368.)
 - [3] Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 1353 (in Chinese).
 - [4] Rungta, A.; Zheng, G.; Missert, J. R.; Potter, W. R.; Dougherty, T.; Pandey, R. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1463.
 - [5] Zheng, G.; Potter, W. R.; Camacho, S. H.; Missert, J. R.; Wang, G.-C.; Bellnier, D. A.; Henderson, B. W.; Michael, H.; Rodgers, M. A. J.; Dougherty, T. J.; Pandey, R. K. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1540.
 - [6] Rungta, A.; Zheng, G.; Missert, J. R.; Potter, W. R.; Dougherty, T.; Pandey, R. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1463.
 - [7] Wang, J.-J.; Han, G.-F.; Wu, X.-Y.; Shim, Y.-K. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 101 (in Chinese).
(王进军, 韩光范, 郭旭然, 沈荣基, 有机化学, **2005**, *25*, 101.)
 - [8] Wang, J.-J.; Li, J.-Z.; Wu, X.-R.; Shim, Y.-K. *Chin. J. Chem.* **2006**, *24*, 933.
 - [9] Wang, J.-J.; Ji, J.-Y.; Jing, J.-R.; Li, J.-Z.; Han, G. F.; Shim, Y.-K. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 470 (in Chinese).
(王进军, 纪建业, 荆济荣, 李家柱, 韩光范, 沈荣基, 有机化学, **2006**, *26*, 470.)

- [10] (a) Wang, J.-J.; Wu, X.-R.; Shim, Y.-K. *Chin. J. Chem.* **2005**, *23*, 76.
(b) Liu, R.-R.; Wang, L.-M.; Yin, J.-G.; Wu, J.; Liu, C.; Zhang, P.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 318 (in Chinese).
(刘冉冉, 王鲁敏, 殷军港, 武进, 刘超, 张朋, 王进军, 有机化学, **2012**, *32*, 318.)
(c) Yin, J.-G.; Wu, X.-R.; Liu, C.-L.; Zhao, L.-L.; Jin, Y.-X.; Wang, J. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1870 (in Chinese).
(殷军港, 邬旭然, 刘春林, 赵丽丽, 金英学, 王进军, 有机化学, **2011**, *31*, 1879.)
- [11] 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, 邬旭然, 王鲁敏, 沈荣基, 有机化学, **2004**, *24*, 537.)
- [12] Tatar, J.; Stojanovic, M. B.; Stojanovic, M.; Markovic, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 700.

(Lu, Y.; Lu, Z.)