13²-氧代焦脱镁叶绿酸的 E-环修饰及其二氢卟吩类衍生物的合成

邬旭然 刘超 杨泽 姚楠楠 王进军*

(烟台大学化学化工学院 烟台 264005)

摘要 以 13²-氧代焦脱镁叶绿酸-a 甲酯为起始原料, 碱性条件下的空气氧化和重排反应定量地将其转化成红紫素-18 甲酯; 在三氟化硼催化下, 与苯乙酮的羟醛缩合反应分别给出 13¹-苯甲酰亚甲基取代的二氢卟吩酮和绿叶卟啉酮; E-环二酮与丙二腈的 Knoevenagel 反应、与氨基硫脲的缩合反应和与重氮甲烷的重排反应以及与苄基氯化镁的 Grignard 反应生成一系列具有长波吸收的叶绿素类二氢卟吩衍生物。首次报道的具有叶绿素基本碳架的二氢卟吩衍生物的化学结构均经 UV, IR, ¹H NMR 及元素分析得以证实。

关键词 叶绿素; 13²-氧代焦脱镁叶绿酸-a 甲酯; 二氢卟吩; 化学修饰; 合成

Modification for the E-Ring of 13²-Oxo-pyropheophorbide-a and Synthesis of Chlorin Derivatives

Wu, Xuran Liu, Chao Yang, Ze Yao, Nannan Wang, Jinjun*

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Yantai University, Yantai 264005)

Abstract The methyl 13²-oxo-pyropheophorbide-a was used as a starting material and converted quantitatively into purpurin-18 by allomerization and rearrangement in the basic condition. Under the catalysis of BF₃, the aldol reaction of acetophenone gave 13¹-phenylacetylmethylene-substituted chlorin and keto-rhodin, respectively. The Knoevenagel reaction with malononitrile, condensation with aminothiobarbituric acid, rearrangement with diazomethane and Grignard reaction with benzyl magnesium bromide afforded a series of chlorins possessing long wavelength absorption. The structures of all the new chlorins with basic skeleton of chlorophyll were characterized by UV, IR, ¹H NMR spectra and elemental analysis.

Keywords chlorophyll; methyl 13²-oxo-pyropheophorbide-a; chlorin; chemical modification; synthesis

外接 E-环酮酯或者 E-环酮是脱镁叶绿酸和焦脱镁叶绿酸有别于其他叶绿素降解产物的标识性化学结构, 同时, 在其结构修饰和改造过程中已经成为应用最为广泛的周环取代基团, 也是合成带有叶绿素基本碳架的新型二氢卟吩类化合物最为有效的反应位点^[1~3]。焦脱镁叶绿酸的 E-环邻二酮化将 α -位的亚甲基转换成碳氧双键, 其强直的刚性和相邻羰基的电子效应形成了极为活泼的化学反应活性, 邻位双羰基官能团的转换和重排可以在 C-D 环端巧妙地构建各种不同形式的稠并结构和取代基团, 也相应地形成了许多具有新意的理论解释, 从不同层面上丰富和拓宽了叶绿素化学的理论和应用研究^[4~6]。本文基于前期的研究工作^[7,8], 通过对含有 E-环二酮结构的二氢卟吩实施化学修饰, 在大环分子上构

建可能带来特殊理化性质的新型结构, 完成一系列具有新型外接环碳架结构的叶绿素类二氢卟吩衍生物合成。

选择 13²-氧代焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1**)为起始原料, 利用其 E-环邻位二酮的化学反应活性, 通过氢氧化钠催化的空气氧化及重排反应, 几乎定量地转变成红紫素-18 甲酯(**2**)。选用三氟化硼为催化剂, 在二氧六环中与苯乙酮发生羟醛缩合反应, 除了生成 55% 的预期产物 13¹-苯甲酰亚甲基取代的二氢卟吩酮 **3** 以外, 还低产率地分离出具有天然产物绿叶卟啉(rhodins)碳架结构的二氢卟吩酮 **4**。

由于长波能够对生物组织形成较强的穿透能力, 合成具有长波吸收的叶绿素类光敏剂一直是光动力肿瘤治疗(photodynamic therapy, 简称 PDT)中的重要研究内

* E-mail: wjj1955@163.com

Received August 19, 2011; revised October 18, 2011; accepted November 4, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20972036), the Natural Science Foundation of Shandong Province of China (No. Y2008B49), and the International Science and Technology Project between Governments of China and Hungary (No. 2008-333-4-32).

国家自然科学基金(No. 20972036)、山东省自然科学基金(No. Y2008B49)和中匈政府间科技合作(No. 2008-333-4-32)资助项目。

容^[9,10]. 为此, 利用与丙二腈的 Knoevenagel 反应得到 58% 的 13¹-二氰亚甲基-13¹-去氧焦脱镁叶绿酸-*a* 甲酯 (**5**), 其最大可见光吸收(Q_y)为 722 nm. 起始原料 **1** 与氨基硫脲的缩合反应除了生成预期的三嗪并焦脱镁叶绿酸-*a* 甲酯(**6**, 15%)以外, 还生成了氢化三氮唑硫酮螺焦脱镁叶绿酸-*a* (**7**, 5%). 由于六元三嗪环的并合导致化合物 **6** 的发射光谱形成大幅度红移, 其最大可见光的吸收谱带落到 731 nm 处; 而没有形成稠环结构的二氢卟吩 **7** 的相应吸收也达到 691 nm.

将二氢卟吩二酮 **1** 用重氮甲烷处理, 以期得到邻位二酮的 Tiffeneau-Demjanov 重排所形成的扩环产物. 由于与重氮甲烷反应所得的产物非常混杂, 所以, 经过认真分离仅得到 12% 的 3-吡啶基取代的异维迪酮

(verdino)结构的二氢卟吩 **8**, 其最大可见光吸波长达到 728 nm. 二氢卟吩二酮 **1** 与苯基溴化镁的 Grignard 反应主要生成二氢卟吩酮醇混合物 **9**, 由于产物复杂而未加分离, 在对甲苯磺酸的催化下, 于干燥苯中直接加热回流, 选择性地生成单一的反式脱水产物 **10** (Scheme 1).

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-300 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. 13²-焦脱镁叶绿酸-*a* 甲酯(**1**)按文献[11]制备.

Reagents and conditions: (a) NaOH/O₂/CH₂Cl₂; (b) PhCOCH₃/BF₃•Et₂O/dioxane; (c) NEt₃/CH₂(CN)₂; (d) NH₂NHCSNH₂/AcOH; (e) CH₂N₂/Et₂O/CH₂Cl₂; (f) PhCH₂MgBr/THF; (g) C₆H₆/TsOH

Scheme 1

1.1 红紫素-18 甲酯(2)的合成

将 124 mg (0.220 mmol) 13²-氧代焦脱镁叶绿酸甲酯-a (1) 溶解于 15 mL 四氢呋喃中, 然后加入 1 mL 20% 的氢氧化钠溶液. 通入空气室温剧烈搅拌 4 h 后, 搅拌下用乙酸调节 pH 为 3. 再加入 40 mL 水和 30 mL 二氯甲烷分层, 水层用氯仿萃取(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*(乙酸乙酯): *V*(正己烷)=1:4]得 115 mg (0.198 mmol) 红色固体 2, 产率 90%. 分析数据与文献值一致^[11].

1.2 13²-氧代-13¹-苯甲酰亚甲基-13¹-去氧焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(3)和 13²,15¹-二氢绿卟啉甲酯(4)的合成

将 50 mg (0.089 mmol) 13²-氧代焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(1)溶于 1.5 mL 干燥的二氧六环中, 加入 0.15 mg 苯乙酮后, 室温下慢慢滴加 0.1 mL 三氟化硼的乙醚溶液, 室温搅拌, TLC 监测, 反应 4 h 后结束. 加 20 mL 水和 20 mL 二氯甲烷分层, 水相用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用水洗涤后再用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 剩余物通过硅胶柱层析分离[展开剂: *V*(苯): *V*(丙酮)=12:1], 得 21 mg (0.032 mmol, 产率 36%) 黄色产物 3 和 6 mg (0.011 mmol, 产率 12%) 棕黄色产物 4.

3: m.p. 238~241 °C; UV-Vis (CH₂Cl₂) λ_{max} (relative intensity): 399 (1.00), 428 (0.10), 510 (0.086), 628 (0.18), 684 (0.356) nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ: -1.97 (br s, 1H, NH), -0.06 (br s, 1H, NH), 1.73 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.85 (d, *J*=7.4 Hz, 3H, 18-CH₃), 1.98~2.08 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.23~2.37 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.57~2.85 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.78 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, 8a-H), 3.34 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 3.49 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 3.53 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 3.58 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 4.61 (q, *J*=7.0 Hz, 1H, 18-H), 5.14 (dd, *J*=8.0, 2.1 Hz, 1H, 17-H), 6.21 (d, *J*=11.6 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.33 (d, *J*=18.6 Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.63 (t, *J*=7.7 Hz, 2H, Ph-H), 7.71 (t, *J*=7.2 Hz, 1H, Ph-H), 8.18 (s, 1H, 13b-H), 8.13 (dd, *J*=18.6, 11.6 Hz, 1H, 3a-H), 8.39 (d, *J*=7.6 Hz, 2H, Ph-H), 8.90 (s, 1H, *meso*-H), 9.72 (s, 1H, *meso*-H), 9.86 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν: 3454 (N—H), 2925~2858 (C—H), 1708~1730 (C=O), 1654, 1618 (C=C), 1461 (chlorin skeleton), 1448, 1380, 1253, 1172, 1083, 1010, 800, 729 cm⁻¹. Anal. calcd for C₄₂H₄₀N₄O₄: C 75.88, H 6.06, N 8.43. found C 75.60, H 6.19, N 8.21.

4: m.p. 196~199 °C; UV-Vis (CH₂Cl₂) λ_{max} (relative intensity): 401 (1.00), 499 (0.06), 531 (0.04), 619 (0.04), 665 (0.25) nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ: -2.26 (br s, 1H,

NH), -0.06 (br s, 1H, NH), 1.74 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.80 (d, *J*=7.4 Hz, 3H, 18-CH₃), 2.20~2.39 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.62~2.72 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.75~2.84 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.79 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, 8a-H), 3.36 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 3.50 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 3.57 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 3.64 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 4.60 (q, *J*=7.3 Hz, 1H, 18-H), 5.00 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, 17-H), 4.71 (tt, *J*=13.0, 4.6 Hz, 2H, 13b-H), 5.01 (tt, *J*=13.0, 4.4 Hz, 2H, 13a-H), 6.21 (dd, *J*=11.6, 1.3 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.33 (dd, *J*=17.8, 1.3 Hz, 1H, *trans*-3b-H), 8.15 (dd, *J*=17.8, 11.6 Hz, 1H, 3a-H), 8.93 (s, 1H, *meso*-H), 9.71 (s, 1H, *meso*-H), 9.91 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν: 3436 (N—H), 2925~2858 (C—H), 1704~1735 (C=O), 1674 (C=C), 1539 (chlorin skeleton), 1519, 1400, 1176, 1054, 906, 730 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₅H₃₈N₄O₃: C 74.71, H 6.81, N 9.96; found C 74.58, H 6.74, N 9.69.

1.3 13²-氧代-13¹-二氰亚甲基-13¹-去氧焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(5)的合成

将 134 mg 13²-氧代焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(1) (0.238 mmol) 溶解于 15 mL 无水乙醇中, 加入 130 mg (2.165 mmol) 丙二腈, 再加入 0.3 mL 三乙胺, 氮气保护下回流反应 5 h, 加入 20 mL 水和 20 mL 二氯甲烷分层, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取(30 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 74 mg (0.121 mmol) 暗红色的固体, 产率 51%. m.p. 190~193 °C; UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} (relative intensity): 407 (1.00), 425 (0.35), 472 (0.36), 512 (0.28), 618 (0.08), 722 (0.91) nm; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: -1.98 (br s, 1H, NH), 0.51 (br s, 1H, NH), 1.70 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.88 (d, *J*=7.3 Hz, 3H, 18-CH₃), 1.95~2.07 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.18~2.43 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.67~2.80 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.35 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.50 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.51 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.62 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.75 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, 8a-H), 4.63 (q, *J*=7.5 Hz, 1H, 18-H), 5.11 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, 17-H), 6.30 (dd, *J*=11.5, 1.0 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.36 (dd, *J*=17.8, 1.0 Hz, 1H, *trans*-3b-H), 8.08 (dd, *J*=17.8, 11.5 Hz, 3a-H), 8.94 (s, 1H, *meso*-H), 9.50 (s, 1H, *meso*-H), 9.80 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν: 3434 (N—H), 2866, 2927 (C—H), 2337 (CN), 1724 (C=O), 1652 (C=C), 1510 (chlorin skeleton), 1452, 1263, 1213, 908, 730 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₇H₃₄N₆O₃: C 72.77, H 5.61, N 13.76; found C 72.60, H 5.40, N 13.91.

1.4 3'-甲基-(5,6-*n*)-三嗪并焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(6)和 1',2'-二氢 1',2',4'-三唑-3-硫酮螺[5',13²]焦脱镁叶绿酸-a 内酯(7)的合成

取 109 mg (0.194 mmol) 13²-氧代焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(4)溶解于 5 mL 乙酸中, 再加入 75 mg (0.822 mmol) 氨基硫脲, 室温搅拌反应, TLC 监测, 36 h 反应完全, 加水 and 二氯甲烷分层, 水相用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 用略超计算量的重氮甲烷处理浓缩物并迅速除去溶剂, 剩余物通过硅胶柱层析分离[展开剂: *V*(苯): *V*(丙酮)=12:1], 得到 44 mg (0.070 mmol) 黄色固体 6 和 9 mg (0.016 mmol) 黄色固体 7, 产率分别为 36% 和 8%。

6: m.p. 232~235 °C; UV-Vis (CH₂Cl₂) $\lambda_{\max}$ (relative intensity): 430 (1.00), 528 (0.10), 569 (0.08), 682 (0.10), 731 (0.22) nm. ¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ : -0.33 (br s, 1H, NH), 0.02 (br s, 1H, NH), 1.65 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, 8b-CH₃), 1.78 (d, *J*=7.3 Hz, 3H, 18-CH₃), 2.22~2.36 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.53~2.63 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.76~2.79 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.86 (s, 3H, CH₃+OCH₃+SCH₃), 3.17 (s, 3H, CH₃+OCH₃+SCH₃), 3.31 (s, 3H, CH₃+OCH₃+SCH₃), 3.58 (s, 3H, CH₃+OCH₃+SCH₃), 3.60 (s, 3H, CH₃+OCH₃+SCH₃), 3.59 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, 8a-H), 4.40 (q, *J*=7.0 Hz, 1H, 18-H), 4.83 (dd, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1H, 17-H), 6.17 (d, *J*=11.6 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.22 (d, *J*=17.8 Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.93 (dd, *J*=17.8, 11.6 Hz, 1H, 3a-H), 8.46 (s, 1H, *meso*-H), 9.29 (s, 1H, *meso*-H), 9.40 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3445, 3250 (N—H), 2996~2878 (C—H), 1730 (C=O), 1655 (C=C), 1560 (chlorin skeleton), 1440, 1088, 750 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₆H₃₇N₇O₂S: C 68.44, H 5.90, N 15.52; found C 68.60, H 5.70, N 15.51.

7: m.p. >300 °C; UV-Vis (CH₂Cl₂) $\lambda_{\max}$ (relative intensity): 401 (1.00), 434 (0.40), 521 (0.12), 628 (0.18), 691 (0.61) nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : -2.01 (br s, 1H, NH), 0.12 (br s, 1H, NH), 1.61 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, 8b-CH₃), 1.93 (d, *J*=7.2 Hz, 3H, 18-CH₃), 2.12~2.38 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.32~2.44 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.63~2.75 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.86 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.18 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.46 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.64 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.55 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, 8a-H), 4.57 (q, *J*=7.3 Hz, 1H, 18-H), 4.94 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, 17-H), 6.19 (d, *J*=11.4 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.29 (d, *J*=17.8 Hz, 1H, *trans*-3b-H), 6.55 (br s, 1H, 13²-N-NH), 7.40 (br s, 1H, 13²-HN-N), 8.04 (dd, *J*=17.8, 11.4 Hz, 1H, 3a-H), 8.86 (s, 1H, *meso*-H), 9.05 (s, 1H, *meso*-H), 9.66 (s,

1H, *meso*-H), 13.50 (s, 1H, 13²-NHCS); IR (KBr) ν : 3450 (N—H), 2925~2860 (C—H), 1743~1708 (C=O), 1604 (C=C), 1531 (chlorin skeleton), 1400, 1311, 1134, 902, 705 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₅H₃₇N₇O₃S: C 66.12, H 5.87, N 15.42; found C 66.29, H 5.69, N 15.48.

1.5 3-吡啶基-15a-甲氧基异维迪酮甲酯(8)的合成

将 111 mg (0.197 mmol) 13²-氧代焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(1)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(20 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, 用 500~800 目硅胶制备薄层色谱分离[展开剂: *V*(苯): *V*(丙酮)=10:1]得 38 mg (0.059 mmol) 绿色固体 8, 产率 30%. m.p. 217~220 °C; UV-Vis (CH₂Cl₂) $\lambda_{\max}$ (relative intensity): 410 (1.00), 479 (0.04), 528 (0.06), 617 (0.18), 738 (0.34); ¹H NMR (CDCl₃) δ : -0.07 (br s, 1H, NH), 0.76 (br s, 1H, NH), 1.62 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.71 (d, *J*=7.3 Hz, 3H, 18-CH₃), 1.85~1.95 (m, 1H, 17a+17b+4'-H), 1.97~2.08 (m, 1H, 17a+17b+4'-H), 2.21~2.53 (m, 3H, 17a+17b+4'-H), 2.68~2.77 (m, 1H, 17a+17b+4'-H), 3.56 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, 8a-H), 3.03 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 3.10 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 3.58 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 4.26 (s, 3H, OCH₃+CH₃), 4.15 (q, *J*=6.9 Hz, 1H, 18-H), 4.73 (dtd, *J*=17.7, 9.5, 2.8 Hz, 1H, 5'-H), 4.86 (dd, *J*=9.1, 2.8 Hz, 1H, 17-H), 5.42 (dd, *J*=17.7, 9.5 Hz, 1H, 5'-H), 6.10 (s, 1H, 13²-H), 6.47 (t, *J*=12.0 Hz, 1H, 3'-H), 8.28 (s, 1H, *meso*-H), 8.70 (8.69) (s, 1H, *meso*-H), 9.39 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3448 (N—H), 2926 (C—H), 1739, 1690 (C=O), 1655 (C=C), 1551 (chlorin skeleton), 1080, 780 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₇H₄₀N₆O₄: C 70.23, H 6.37, N 13.28; found C 70.46, H 6.40, N 13.07.

1.5 13²-氧代-13¹-苯亚甲基-13¹-去氧焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(10)的合成

将 106 mg (0.188 mmol) 13²-氧代焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(1)溶解于 15 mL 干燥的四氢呋喃中, 0 °C 下向反应体系滴加 1 mL 苄基溴化镁(1 mmol/L), TLC 监测反应, 避光密封搅拌 30 min 后反应结束, 室温下滴加 2 mL 乙酸乙酯, 然后再加入 15 mL 饱和氯化铵溶液, 搅拌 10 min 后再加入 30 mL 二氯甲烷分层, 用二氯甲烷萃取水相(20 mL×3), 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂. 将所得粘稠状剩余物重新溶解在 30 mL 干燥苯中, 再加入 10 mg 对甲苯磺酸, 回流反应 2 h, 先后用

水、饱和碳酸氢钠和水洗涤, 减压除去溶剂, 用 500~800 目硅胶制备薄层色谱分离[展开剂: $V(\text{苯}):V(\text{丙酮})=10:1$]混合物, 得到 50 mg 绿色固体 **8** (0.079 mmol), 产率 42%. m.p. 203~205 °C; UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 412 (1.00), 516 (0.11), 572 (0.03), 624 (0.06), 683 (0.50) nm; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : -1.77 (br s, 1H, NH), 0.35 (br s, 1H, NH), 1.63 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.84 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.29~2.40 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.67~2.88 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.93 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.21 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.43 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.58 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.60 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.56 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 5.11 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, 17-H), 6.12 (d, $J=11.4$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.25 (d, $J=17.9$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.52 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, Ph-H), 7.60 (t, $J=7.4$ Hz, 2H, Ph-H), 7.84 (d, $J=7.4$ Hz, 2H, Ph-H), 8.03 (dd, $J=17.8, 11.3$ Hz, 1H, 3a-H), 8.16 (s, 1H, 13¹-C=CH), 8.81 (s, 1H, *meso*-H), 9.34 (s, 1H, *meso*-H), 9.68 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3458 (N-H), 2925~2856 (C-H), 1739~1701 (C=O), 1616 (C=C), 1550 (chlorin skeleton), 1517, 1461, 1363, 1226, 1039, 993, 738 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3$: C 77.33, H 6.33, N 8.80; found C 77.60, H 6.40, N 8.91.

2 结果与讨论

2.1 E-环二酮的化学反应

新羰基在 E-环上的引入除了对分子的氮杂轮烯施

加电子效应以外, 在外接环上也造成更为强直的立体效应. 由于 E-环上所有碳原子均采用 sp^2 杂化形式, 碳氧双键上的非键电子间的排斥作用和杂化轨道的几何要求, 促使外接 E-环蓄积着很强的环张力. 另外, 两个邻位羰基的相互作用, 有效地提高了碳氧双键的亲电能力. 因此, 极易发生亲电加成反应和重排反应以降低分子的内能. 几乎以定量的产率转化成红紫素-18 的化学反应, 则充分地说明碱性条件下 E-环二酮极易发生亲核加成和空气氧化反应. 首先, 氢氧负离子进攻 13¹-位羰基, 开环形成的二氢卟吩 **e**⁶ 与空气氧分子作用转化而成的过氧二氢卟吩中间体 **A**, 再经过分子内的亲核加成搭建成环内酯 **B**, 然后脱去一分子过氧化氢负离子生成红紫素-18 (**2**) (Scheme 2).

在与苯乙酮的羟醛缩合反应过程中, 经路易斯酸的催化形成硼络合物中间体 **C**, 然后, 烯醇式苯乙酮进攻 13¹-位酮基离去氟化氢给出中间体 **D**, 由于其 E-环的空间已经相当拥挤, 一方面, 苯乙酮作为碱夺取羰基 E-环的 β -质子脱掉二氟硼酸生成二氢卟吩 **3** (Route a); 另一方面, 13¹-位上碳氧键断裂所形成的二氟氧负离子以亲核加成的方式转移到环外苯基位置而生成碳正离子 **E**, E-环进一步再开裂形成芳酰正离子 **F**. 然后, 在氟负离子(或者其他亲核质点)策动下发生重排, 脱去一分子三氟化硼和一分子苯甲酸而得到氢化绿卟啉衍生物 **4** (Route b) (Scheme 2).

氨基硫脲与 E-环二酮的两个羰基均可缩合成脎, 在 13¹-位上成脎的尾端氨基与 13¹-位羰基进一步缩合则

Scheme 2

环合成三嗪环,再经巯基甲基化而生成杂环稠并的叶绿素衍生物 **6**;氨基硫脲在 13²-位反应之后,端位氨基没有与邻位羰基继续进行缩合反应,而是与 13²-位新生成的羟基发生取代反应,最后形成带有螺环结构二氢卟吩 **7**.与丙二腈和重氮甲烷经历了经典的 Knoevenagel 缩合和 Tiffeneau-Demjanov 重排反应,顺利地给出相应的标题化合物 **6** 和 **8**.

2.1 E-环结构变化及其表征

由脱镁叶绿酸-a 甲酯(MPa)的五元环酮转换成红紫素-18 的外接六元环酮结构以后,大环分子的最大可见光的吸收(Q_y)波长延长了 33 nm^[11].而二氢卟吩二酮 **1** 虽然在 15-位上引入更强吸电子酮羰基,但其电子效应仅将 Q_y 谱带红移至 678 nm.除了 15-位吸电子的基团的电子效应是引发吸收光谱变化的因素以外,使得大环平面发生更大程度弯曲的立体效应也是另一影响吸收波长的主要因素.根据图2中对红紫素-18的结构分析,六元环酮比五元 E-环占有更大的空间,环酮氧原子与其相连的二个羰基虽然不是处于同一平面,但氧上的非键电子与碳氧双键的 π -键还是可以形成部分交叠而与大环色基形成共轭,因而其 Q_y 谱带产生非常明显的红移.相反,二氢卟吩二酮的 15-位酮基与大环平面有着很大程度的偏移,因此不能形成良好的共轭联系.

观察化合物 **6** 和 **8** 的 E-环结构变化,可以推定出外接共轭碳环或者芳香性杂环与叶绿素氮杂轮烯的并合可以大幅度地提高分子的紫外-可见光的吸收波长,一方面由于外接复键结构的并入有效地延展了大环分子

的共轭体系,增加了共轭的分子轨道数目,从而缩小了最高占有轨道(HOMO)和最低空轨道(LUMO)之间的能级差异.另一方面,与外接环稠并可以导致四吡咯大环发生扭曲,破坏了分子的芳香性平面而降低了 π -体系的共轭效果,进而提升了最高占有轨道的相应能级,使得其最低激发态所需要的能量大为降低,因此其最大可见光的吸收信号发生了极为明显的红移.

焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(MPPa)及其同系物中 E-环上的两个偕碳质子的化学环境不同(Scheme 3),与 17-位尾端酯基取向相反的 H_b 相比,靠近 E-环酮基的 H_a 则承受到更强的去屏蔽效应,因而其化学位移会明显地发生低场移动($\Delta\delta$ 一般为 0.15)^[12].在化合物 **7** 的核磁共振光谱中,三唑结构中的三个氨基质子的化学位移差别很大.由于与 E-环羰基形成氢键,所以 13²-位上与碳硫双键相连的氨基质子的吸收信号出现在极低场($\delta=13.50$).其碳氮键的取向应该与 17-位酯基相同,否则难于有效地与 13¹-位酮基形成氢键.另一端与硫酮基相连的氨基氢的化学位移出现在 δ 7.40 处,而在 δ 6.55 处所形成的宽峰可以归属为 13²-位上另一远离 E-环羰基氨基质子.参比 MPPa 的 E-环羰基的空间取向和化合物 **7** 的氢谱数据,可以佐证其 13²-位碳原子的构型应该为 R-型.另外,在以螺环形式连接的刚性三唑杂环上,氮原子的非键电子以及碳硫双键都可以与 E-环羰基和大环色基形成同共轭效应,在一定程度上扩展了大环的共轭体系,因此其最大可见光的吸收波长达到 691 nm.

Scheme 3

References

- [1] Pavlov, V. Y.; Ponomarev, G. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 393.
- [2] Morishita, H.; Tamiaki, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4049.
- [3] (a) Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 1353 (in Chinese). (王进军, 有机化学, **2005**, *25*, 1353.)
(b) 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.)
(c) Yin, J.-G.; Li, Y.-W.; Li, J.-Z.; Zhang, Q.; Pei, W.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1213 (in Chinese).
- [4] Kozyrev, A. N.; Suresh, D. S.; Senge, M. O.; Shibata, M.; Dougherty, T. J.; Pandey, R. K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3353.
- [5] Kozyrev, A. N.; Alderfer, J. L.; Dougherty, T. J.; Pandey, R. K. *Chem. Commun.* **1998**, 1083.
- [6] 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.)
- [7] (a) Wang, J.-J.; Li, J.-Z.; Wu, X.-R.; Shim, Y.-K. *Chin. J. Chem.* **2006**, *24*, 933.
(b) 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.)
- (c) Wang, J.-J.; Li, J.-Z.; Li, Y.-W.; Jakus, J.; Shim, Y.-K. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2010**, *14*, 859
- [8] Wang, J.-J.; Ji, J.-Y.; Han, G.-F.; Shen, R.-K.; Mori, A.; Hatsui T. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 53 (in Chinese).
(王进军, 纪建业, 韩光范, 沈荣基, 森章, 初井敏一, 有机化学, **2004**, *24*, 53.)
- [9] Zheng, G.; Potter, W. R.; Camacho, S. H.; Misser, J. R.; Wang, G. S.; Bellnier, D. A.; Henderson, B. W.; Rodgers, M. A. J.; Dougherty, T. G.; Pandey, R. K. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1540.
- [10] Goswami, L. N.; Ethirajan, M.; Dobhal, M. P.; Zhang, M.; Missert, J. R.; Shibata, M.; Kadish, K. M. K.; Pandey, K. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*(2), 568.
- [11] Wang, P. *M.S. Thesis*, Yantai University, Yantai, **2007** (in Chinese).
(王朋, 硕士论文, 烟台大学, 烟台, **2009**.)
- [12] Tamiaki, H.; Kitamodo, H.; Nishikawa, A.; Hibino, T.; Shibata, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1657.

(Qin, X.)

更 正

2012 年第 32 卷第 2 期

碳酸铯存在下铁催化立体选择性合成(Z)-2-亚基-1,4-苯并二噁烷衍生物

梁淋峰 ^{a,b} 方 奇 ^a 徐晓冰 ^a 李艳忠 ^{*,a}^a 华东师范大学化学系 上海 200062)^b 上海工程技术大学 上海 201620)

第 409 页页脚处 E-mail 地址更正为 “E-mail: yzli@chem.ecnu.edu.cn”。