焦脱镁叶绿酸-a 甲酯的空气氧化反应及其二氢卟吩衍生物的合成

王鲁敏^a 王 朋^a 刘 超^a 金英学^b 王进军^{*,a,c}^(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^(c) 山东省黄金工程技术研究中心(工业应用) 烟台 264005

摘要 以焦脱镁叶绿酸-a 甲酯为起始原料, 在碱性条件下对其实施空气氧化反应, 分离出一系列在外接 E-环和 12-位甲基上的氧化和重排产物, 氯代焦脱镁叶绿酸-a 甲酯的相同反应也经历了类似的反应历程. 13²-位和 12-位氧化产物的进一步空气氧化给出两种不同的反应结果, 前者反应迅速且产物复杂, 而后者则基本不发生反应. 首次报道的二氢卟吩衍生物均经 UV, IR, ¹H NMR 及元素分析确定其化学结构, 对相应的化学反应也提出了可能的反应机理.

关键词 叶绿素-a; 焦脱镁叶绿酸; 二氢卟吩; 空气氧化反应; 反应机理

Allomerization of Methyl Pheophorbide-a and Synthesis of Chlorin Derivatives

Wang, Lumin^a Wang, Peng^a Liu, Chao^a Jin, Yingxue^b Wang, Jinjun^{*,a,c}^(a) College of Chemistry and Chemical Engineering, Yantai University, Yantai 264005^(b) College of Chemistry and Chemical Engineering, Harbin Normal University, Harbin 150025^(c) Shandong Applied Research Centre of Gold Nanotechnology (Au-SDARC), Yantai 264002

Abstract The allomerization of methyl pyropheophorbide-a, used as starting material, was carried out under the alkaline condition to separate a series of oxidized and rearranged products at exocyclic E-ring and C-12-methyl group. The same reaction of chlorinated methyl pyropheophorbide-a also came through similar processes. The further oxidations of C-13²- and C-12-oxidized products gave two different results, the former reacted quickly and produced complicated compounds, the latter basically unchanged under the same condition. The structures of all new chlorin derivatives were characterized by elemental analysis, UV, IR and ¹H NMR spectra. The possible mechanisms about corresponding reactions were tentatively proposed.

Keywords chlorophyll-a; pyropheophorbide; chlorin; allomerization; mechanism

Allomerization(叶绿素酞氧化)是来自于叶绿素化学中的专属名词. 在酸碱条件下, 具有多羰基结构的叶绿素降解产物对空气氧分子非常敏感, 可以发生各种复杂的氧化和重排反应. 其中, 焦脱镁叶绿酸的外接 E-环羰基的 α -位和插烯式 α -位(C-12-甲基)上连有 5 个活泼氢, 在空气氧化或者其他结构修饰中表现出多变的化学反应性, 是合成新型叶绿素类二氢卟吩的有效反应位点^[1~3]. 焦脱镁叶绿酸的 E-环羰基及其 α -位活泼氢与双官能团分子的反应可以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^[7~9], 对焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1**, 简称 MPPa)的空气氧化反应进行研究, 进而完成一系列未见报道的叶绿素基本碳架的二氢卟吩衍生物的合成.

MPPa (**1**)在含有氢氧化锂的四氢呋喃和甲醇的混合溶液中室温搅拌 6 h, 不经分离, 直接用含有 5%硫酸的甲醇溶液甲基化, 经过认真的层析分离后, 分别得到 13²-氧代焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**2**, 11%), 12-甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**3**, 14%), 红紫素-18 甲酯(**4**, 3%), 15-甲酰基红紫素-5 二甲酯(**5**, 2%), 12-羟甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**6**, 2%), 13²-氧代-13¹-羟甲基-13¹-羟基焦脱镁叶绿

* E-mail: wjj1955@163.com

Received February 5, 2012; revised March 27, 2012; published online May 16, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundations of China (No. 20972036) and the Natural Science Foundation of Shandong Province of China (No. Y2008B49).

国家自然科学基金(No. 20972036)和山东省自然科学基金(No. Y2008B49)资助项目.

酸-a 甲酯(7, 3%), 13²-羟甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(8, 2%)和 3-羟乙基-13²-氧代-13¹,13¹-二羟甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(9, 1%) (Eq. 1). 化合物 2 和 3 分别是 E-环羰基的 α -位和插烯 α -位的氧化产物, 化合物 4 和 5 为氧化重排产物; 而化合物 6~9 则为氧化产物的前体或者氧化后环上双键的加成产物.

为了考察其他叶绿素同系物的空气氧化反应, 利用 *N*-氯代丁二酰亚胺(NCS)与 MPPa (1)的氯代反应所得到的 20-氯代焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(10), 采用相同的反应条件对其进行空气氧化, 主要分离出 13²-位亚甲基氧化和 12-位甲基氧化的氯代二氢卟吩(11a, 11%; 11b, 9%; 11c, 2%), 20-氯-红紫素-15 二甲酯(12, 3%)和 20-氯代红紫素-18 (13, 6%). 考虑到 13²-位羰基或者 12-位甲酰基的引进有可能影响到 α -位和 12-位氢的化学反应活性, 在碱性条件下, 分别对二氢卟吩二酮 2 和二氢卟吩醛 3 继续实施空气氧化. 前者的氧化反应相当混杂, 生成大量的难于分离的大极性未知混合物. 除了分离出作为主要产物的红紫素-18 4 以外, 还得到少量双位氧化的二氢卟吩三酮(14)和具有六元外接环的重排产物维啉二氢卟吩(15, verdinochrome); 而 12-甲酰基取代的化合物 3 的相应反应则非常缓慢, 即使反应 12 h 也仅仅分离出少量的 12-甲氧甲酰基焦脱镁叶绿酸甲酯(16)、12-羟甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯 6 和微量的 12-甲酰基二氢卟吩-*p*₆ 三甲酯(17), 而绝大部分原料基本没有发生反应.

1 结果与讨论

1.1 焦脱镁叶绿酸的芳香性及其氧化反应活性

焦脱镁叶绿酸-a 甲酯的芳香性 π -体系可以通过 12

环过渡态转换于 A 和 B 两个互变异构体之间. 由于二者的内能差异较大, 四吡咯大环分子主要以二氮杂 18-轮烯结构 A 的共轭形式存在, 而另一二氮杂 18-轮烯色基 B 的 N^{22} 和 N^{23} 上两个氢原子则处于邻位, 因而其稳定性要远低于 A. 由 B 通过六元环过渡态可以进一步转换成互变异构体 C, 虽然两个中心氢原子也处于对位, 但其芳香性体系在离域过程中要形成正负电荷. 例如, 三氮杂互变异构 C₁ 则具有内盐结构特征, 环电流在共轭结构上的电荷分配显然不够均匀, 因而不能形成理想的芳香性体系. 通过电子转移还可以形成其他的中心氢原子的相邻结构(如 H²¹-H²¹ 相邻、H²¹-H²⁴ 相邻和 H²³-H²⁴ 相邻), 但出于同样原因, 大环分子的理化性质对这些互变异构的依存程度相对较低^[13].

尽管 A 和 B 的结构中还包含着其他多种芳香性多氮杂轮烯结构(如三氮杂轮烯 A₂ 和四氮杂轮烯 B₁), 但与互变异构体 C₁ 一样, 以非键电子参与共轭的氮原子将导致环电流密度分配不均, 所以, 二氮杂轮烯 A 是焦脱镁叶绿酸的最为稳定的芳香性结构. 在酸性或者碱性条件下, 焦脱镁叶绿酸的外接 E-环羰基和 13²-位质子可以顺利地异构成烯醇式 D₁. 同时, E-环的碳氧双键通过六元环中间态也能够与 12-位甲基氢发生互变, 在所形成的烯醇式 D₂ 的分子结构中仍然保持着三氮杂轮烯的芳香性体系^[14]. 与 D₂ 相比, D₁ 的形成相对容易, 其烯醇式结构的稳定性也要高于前者, 在 13²-位上发生空气氧化反应的几率似乎应该更高. 但另一方面, 由 17 原子组成的三氮杂轮烯 D₂ 和含有 18 电子二氮杂轮烯 D₂ 的芳香性 π 电子数相同, 因此 D₂ 的环电流密度相对要高于 D₁, 较低的氧化还原电位也间接地显示出 12-位甲基可能较

Scheme 1

图1 焦脱镁叶绿酸-a 甲酯的芳香性及其互变异构

Figure 1 Aromaticity and tautomerism of methylpyropheophorbide-a

为容易地与空气氧分子发生反应. 所以, 无论从电子效应还是空间作用, 都可能成为影响焦脱镁叶绿酸的空气氧化反应的重要因素.

1.2 焦脱镁叶绿酸的空气氧化反应机理

由焦脱镁叶绿酸-a 甲酯 **1** 所形成的烯醇式 **D₁** 开始的空气氧化反应, 主要得到 15-位亚甲基的氧化产物. 与空气中的氧分子反应后转化成连有过氧键结构的中间体 **E**, 随即氢氧负离子分别进攻 13²-位碳(a-途径)和 13²-位氢(b-途径), 前者发生取代反应离去氢过氧负离子, 再经重氮甲烷甲基化后生成化合物 **8**; 后者则夺取 α -质子而给出双位烯醇异构中间体 **F**, 进一步的电子转移失去氢氧负离子并生成二氢卟吩二酮 **2**. 起始原料的另一烯醇异构体 **D₂** 在 12-位上与氧分子相互作用, 在所生成中间体 **G** 的 C-12-氢过氧甲基上也同样发生了亲核取代(a-途径)和夺氢中和(b-途径)过程, 相似地生成二氢卟吩醇 **6** 和二氢卟吩醛 **3**.

由于化合物 **2** 和 **3** 分别在 13²-和 12-位引进一个吸电子羰基, 相应地提高了分子的氧化还原电位, 所以进

一步的空气氧化则相对困难, 但其外接 E-环邻位二酮和 12-位甲酰基都是非常活泼的反应基团, 与体系中的亲核试剂(包括氢氧负离子或后续使用的重氮甲烷)均容易发生相应的化学反应. 化合物 **2** 与氢氧负离子的相互作用转化成四面体 **I**, 其 E-环在开裂过程所形成的酰基负离子既可以与溶剂质子结合(a-途径), 再经重氮甲烷甲基化而给出红紫素-5 二甲酯 **5**; 又能与空气氧分子反应生成过氧酸中间体 **J** (b-途径), 然后通过分子内亲核加成环合成内酯 **L**, 最后离去氢过氧负离子而给出红紫素-18 **4**. 采用重氮甲烷对反应体系实施甲基化时, E-环邻位二酮和 12-位甲酰基都可以与重氮甲烷发生亲核加成和重排反应. 其中, 具有高反应活性的邻二羰基给出加成中间体 **K**, 其 E-环经蒂芬欧-杰姆扬诺夫重排转化成 1,3-环己二酮结构, 再经烯醇异构和重氮甲烷甲基化生成维啉二氢卟吩 **15**; 二氢卟吩醛 **3** 的进一步的空气氧化也可以在 13²-位亚甲基构建酮基, 其 12 位甲酰基与重氮甲烷的相似反应给出加成中间体 **M**, 再经氢迁移而重排为二氢卟吩二酮 **14**. 除此之外, 二氢卟吩醛在强碱

图2 焦脱镁叶绿酸-a 甲酯的空气氧化及其重排反应机理

Figure 2 Allomerization and rearrangement mechanism of methylpyropheophorbide-a

性也可以发生康尼查罗反应, 分别生成歧化成二氢卟吩醇 **6** 和二氢卟吩酸酯 **16**. 化合物 **17** 也衍生于 13²-位和 12-位双位 α -氢的氧化产物, 外接 E-环的邻位二酮经历如同中间体 **I** 的 b-途径转化成六元环酐, 再经碱性水解开裂成二氢卟吩-e₆ 衍生物.

2 结论

从焦脱镁叶绿酸-a 甲酯出发, 通过氢氧化锂促进下的空气氧化反应, 在 13²-位或者 12-位上形成碳氧单键或者碳氧双键, 进而得到一系列在外接 E-环和 12-位甲基上的氧化和重排产物, 其氯代同系物的相同反应也经历了类似的反应历程. 氧化产物的进一步空气氧化给出两种不同的反应结果, 前者反应迅速且产物复杂, 而后者则基本不发生反应. 相应的反应机理表明, 焦脱镁叶绿酸的空气氧化反应可以构建各种新颖的碳架结构, 为合成叶绿素类二氢卟吩衍生物提供了便利的反应途径.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

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[10]制备.

3.2 13²-氧代焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**2**), 12-甲酰基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**3**), 红紫素-18 甲酯(**4**), 15-甲酰基红紫素-5 二甲酯(**5**), 12-羟甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**6**), 13²-氧代-13¹-羟基-13¹-甲氧基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**7**), 13²-甲氧基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**8**)和 3-(1-羟基乙基)-13²-氧代-13¹,13¹-二甲氧基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**9**)的合成

将 866 mg (1.578 mmol) 焦脱镁叶绿酸甲酯-a **1** 溶于 280 mL 四氢呋喃中, 再加入由氢氧化锂饱和的 10 mL 甲醇溶液, 室温搅拌 6 h; 加入 250 mL 冰水, 搅拌下滴加浓盐酸, 调节 pH 为 2~3, 加入 250 mL 二氯甲烷分层, 用二氯甲烷萃取水相(40 mL×2), 合并有机层, 水洗, 用无水硫酸钠干燥, 蒸馏除去溶剂. 然后重新溶解于 350 mL 含有 5%浓硫酸的甲醇溶液, 室温搅拌过夜. 先后加入 300 mL 水和 300 mL 二氯甲烷分层, 分出有机相并水洗两次, 干燥后除去溶剂, 将剩余物通过柱层析分离[洗脱剂: *V*(乙酸乙酯): *V*(正己烷)=1:4]得 98 mg 黄色固体 **2** (0.174 mmol, 11%), 124 mg 绿色固体 **3** (0.221 mmol, 14%), 27 mg 红色固体 **4** (0.047 mmol, 3%), 19 mg 黑红色 **5** (0.032 mmol, 2%), 18 mg 绿色固体 **6**

(0.032 mmol, 2%), 28 mg 绿色固体 **7** (0.047 mmol, 3%), 19 mg 绿色固体 **8** (0.032 mmol, 2%) 和 10 mg 绿色固体 **6** (0.016 mmol, 1%). 化合物 **2**, **4**, **5** 和 **6** 的物理常数与分析数据与文献[9, 11]一致.

3: m.p. 212~215 °C; UV-Vis (CHCl₃) $\lambda_{\max}$ (relative intensity): 410 (1.00), 556 (0.15), 580 (0.25), 633 (0.22), 690 (0.45) nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.07 (br s, 1H, NH), 0.14 (br s, 1H, NH), 1.59 (t, *J*=7.6 Hz, 8-CH₃), 1.75 (d, *J*=7.3 Hz, 18-CH₃), 2.18~2.26 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.32~2.40 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.52~2.63 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.99 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.23 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.64 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.46 (q, *J*=7.6 Hz, 8a-H), 4.04 (d, *J*=8.8 Hz, 1H, 17-H), 4.24 (q, *J*=7.1 Hz, 1H, 18-H), 4.95 (d, *J*=20.0 Hz, 1H, 13²-H), 5.11 (d, *J*=20.0 Hz, 1H, 13²-H), 6.12 (d, *J*=11.6 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.20 (d, *J*=18.0 Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.75 (dd, *J*=17.9, 11.6 Hz, 3a-H), 8.17 (s, 1H, *meso*-H), 8.75 (s, 1H, *meso*-H), 9.77 (s, 1H, *meso*-H), 11.28 (s, 1H, 12-CHO); IR (KBr) ν : 3377 (N—H), 2954~2862 (C—H), 1728~1700 (C=O), 1650, 1620 (C=C), 1554 (chlorin skeleton), 1433, 1346, 1168, 1005, 910 cm⁻¹; MS *m/z*: 563.4 (M+H)⁺. Anal. calcd for C₃₄H₃₄N₄O₄: C 72.58, H 6.09, N 9.96; found C 72.44, H 6.23, N 9.79.

7: m.p. 217~220 °C; UV-Vis (CHCl₃) $\lambda_{\max}$ (relative intensity): 401 (1.00), 499 (0.05), 529 (0.05), 606 (0.05), 678 (0.19) nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ : -2.35 (-2.10) (br s, 1H, NH), 0.60 (br s, 1H, NH), 1.73 (1.74) (t, *J*=7.6 Hz, 3H, 8b-CH₃), 1.81 (1.88) (d, *J*=7.3 Hz, 3H, 18-CH₃), 2.20~2.42 (m, 2H, 17a-H+17b-H), 2.64~2.86 (m, 2H, 17a-H+17b-H), 3.32 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.49 (3.51) (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.57 (3.59) (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.71 (3.85) (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.94 (3.97) (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.77 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, 8a-H), 4.59 (4.69) (q, *J*=7.3 Hz, 1H, 18-H), 5.04 (5.18) (dd, *J*=9.9, 2.0 Hz, 1H, 17-H), 6.20 (6.27) (d, *J*=12.0 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.30 (6.34) (d, *J*=17.8 Hz, 1H, *trans*-3b-H), 8.08 (8.13) (dd, *J*=17.8, 12.0 Hz, 1H, 3a-H), 8.91 (9.00) (s, 1H, *meso*-H), 9.69 (9.84) (s, 1H, *meso*-H), 9.83 (9.87) (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3463 (N—H), 2927, 2956 (C—H), 1739 (C=O), 1633 (C=C), 1556 (chlorin skeleton), 1465, 1398, 1147, 1118, 804 cm⁻¹; MS *m/z*: 595.5 (M+H)⁺. Anal. calcd for C₃₅H₃₈N₄O₅: C 70.69, H 6.44, N 9.42; found C 70.81, H 6.58, N 9.31.

8: m.p. 185~188 °C; UV-Vis (CHCl₃) $\lambda_{\max}$ (relative intensity): 401 (1.00), 497 (0.07), 528 (0.05), 609 (0.05),

668 (0.15) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -1.64 (-1.44) (br s, 1H, NH), -1.21 (-0.82) (br s, 1H, NH), 1.66 (t, $J=7.7$ Hz, 3H, 8b- CH_3), 1.69 (1.72) (d, $J=7.4$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.94~2.17 (m, 1H, 17a-H+17b-H), 2.36~2.54 (m, 2H, 17a-H+17b-H), 2.58~2.74 (m, 1H, 17a-H+17b-H), 3.20 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.38 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.64 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.80 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.98 (4.03) (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.69 (3.71) (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.47 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 4.45 (4.53) (d, $J=8.0$ Hz, 1H, 17-H), 6.14 (6.15) (dd, $J=11.5, 1.2$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.27 (6.28) (dd, $J=17.8, 1.2$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.46 (7.70) (s, 1H, 13²-H), 7.96 (7.98) (dd, $J=17.8, 11.5$ Hz, 1H, 3a-H), 8.59 (8.68) (s, 1H, *meso*-H), 9.42 (9.51) (s, 1H, *meso*-H), 9.51 (9.68) (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3477 (N—H), 2927, 2856 (C—H), 1741, 1712 (C=O), 1633 (C=C), 1556 (chlorin skeleton), 1467, 1380, 1261, 1101, 806 cm^{-1} ; MS m/z : 579.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$: C 72.64, H 6.62, N 9.68; found C 72.50, H 6.38, N 9.54.

9: m.p. 198~201 °C; UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 398 (1.00), 495 (0.06), 525 (0.05), 603 (0.05), 661 (0.21) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -2.25 (br s, 1H, NH), -0.12 (br s, 1H, NH), 1.71 (t, $J=7.7$ Hz, 3H, 8b- CH_3), 1.82 (1.78) (d, $J=7.4$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.15 (d, $J=6.6$ Hz, 3b- CH_3), 2.19~2.42 (m, 2H, 17a-H+17b-H), 2.63~2.82 (m, 2H, 17a-H+17b-H), 3.34 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.46 (3.47) (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.56 (3.57) (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.71 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.95 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.97 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.77 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.58 (q, $J=7.4$ Hz, 1H, 18-H), 5.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, 17-H), 6.42~6.52 (m, 1H, 3a-H), 8.86 (8.87) (s, 1H, *meso*-H), 9.69 (s, 1H, *meso*-H), 10.17 (10.18) (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3479 (N—H), 2935~2894 (C—H), 1743~1703 (C=O), 1627 (C=C), 1558 (chlorin skeleton), 1473, 1386, 1226, 950 cm^{-1} ; MS m/z : 627.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6$: C 68.99, H 6.75, N 8.94; found C 69.16, H 6.82, N 9.17.

3.3 20-氯焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(10)的合成

将 214 mg (0.390 mmol) 脱镁叶绿酸-a 甲酯 MPPa (**1**)溶于 300 mL 四氢呋喃中, 然后, 室温条件下慢慢滴加含有 123 mg NCS 的 10 mL 甲醇溶液, 于 1.5 h 内滴加完毕, 再继续反应 4 h. 反应结束后, 先后加入 35 mL 水和 25 mL 二氯甲烷, 分出有机层, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 3 : 1$], 得 177 mg 暗红色固体产物 **10** (0.304

mmol), 产率 78%. 其物理常数与分析数据与文献[12a]一致.

3.4 20-氯-12-甲酰基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(11a), 20-氯-13²-氧代焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(11b), 20-氯-13²-氧代-12-二甲氧甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(11c), 20-氯-红紫素-15 二甲酯(12)和 20-氯红紫素-18 甲酯(13)的合成

以 388 mg 化合物 **10** (0.665 mmol)替代 MPPa (**1**), 参照第 3.2 节实验步骤进行空气氧化反应, 得到 44 mg 绿色固体 **11a** (0.073 mmol, 11%), 36 mg 红色固体 **11b** (0.060 mmol, 9%), 9 mg 红色固体 **11c** (0.013 mmol, 2%), 13 mg 红色固体 **12** (0.020 mmol, 3%)和 26 mg 红色固体 **13** (0.040 mmol, 6%). 化合物 **13** 的物理常数与分析数据与文献[12b]一致.

11a: m.p. 234~237 °C; UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 414 (1.00), 514 (0.11), 547 (0.12), 591 (0.06), 693 (0.42) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -1.04 (br s, 1H, NH), 0.68 (br s, 1H, NH), 1.57 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8b- CH_3), 1.66 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.04~2.16 (m, 2H, 17a-H+17b-H), 2.23~2.32 (m, 1H, 17a-H+17b-H), 2.46~2.57 (m, 1H, 17a-H+17b-H), 3.00 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.31 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.56 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.48 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.06 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 4.51 (q, $J=7.0$ Hz, 1H, 18-H), 5.04 (d, $J=19.6$ Hz, 1H, 13²-H), 5.14 (d, $J=19.6$ Hz, 1H, 13²-H), 6.13 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 6.14 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 7.70 (dd, $J=17.8, 11.6$ Hz, 1H, 3a-H), 8.91 (s, 1H, *meso*-H), 9.86 (s, 1H, *meso*-H), 11.27 (s, 1H, 12-CHO); IR (KBr) ν : 3479 (N—H), 2937~2887 (C—H), 1741~1695 (C=O), 1666 (C=C), 1469 (chlorin skeleton), 1384, 1180, 1132, 941 cm^{-1} ; MS m/z : 598.3 ($\text{M}+2$)⁺. Anal. calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_4$: C 68.39, H 5.57, N 9.38; found C 68.54, H 5.83, N 9.33.

11b: m.p. 211~214 °C; UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 412 (1.00), 516 (0.14), 536 (0.07), 641 (0.08), 683 (0.56) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -2.21 (br s, 1H, NH), -0.25 (br s, 1H, NH), 1.64 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8b- CH_3), 1.73 (d, $J=7.4$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.11~2.20 (m, 2H, 17a-H+17b-H), 2.28~2.38 (m, 1H, 17a-H+17b-H), 2.51~2.73 (m, 2H, 17a-H+17b-H), 3.28 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.56 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.65 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.82 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.74 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.96 (q, $J=7.0$ Hz, 1H, 18-H), 5.24 (dd, $J=9.1, 3.6$ Hz, 1H, 17-H), 6.19 (dd, $J=17.8, 1.5$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 6.35 (dd, $J=11.5, 1.5$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 7.96 (dd, $J=17.8, 11.5$ Hz, 1H, 3a-H), 9.92 (s, 1H, *meso*-H), 9.78 (s,

1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3517, 3334 (N—H), 2962, 2952 (C—H), 1737~1695 (C=O), 1687 (C=C), 1577 (chlorin skeleton), 1444, 1251, 1076, 999 cm^{-1} ; MS m/z : 598.2 ($M+2$)⁺. Anal. calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_4$: C 68.39, H 5.57, N 9.38; found C 68.12, H 5.67, N 9.11.

11c: m.p. 204~207 °C; UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 406 (1.00), 497 (0.07), 577 (0.17), 609 (0.17), 623 (0.20), 686 (0.41) nm; ¹H NMR (CDCl_3) δ : 0.61 (br s, 1H, NH), 0.82 (br s, 1H, NH), 1.51 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.63 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8b-CH₃), 1.90~2.05 (m, 1H, 17a-H), 2.41~2.36 (m, 1H, 17a-H), 2.79 (ddd, $J=15.7, 10.3, 5.3$ Hz, 1H, 17b-H), 2.55 (ddd, $J=15.7, 10.3, 5.3$ Hz, 1H, 17b-H), 3.07 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.43 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.60 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.80 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.82 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.69 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.71 (q, $J=7.0$ Hz, 1H, 18-H), 5.26 (dd, $J=8.9, 2.5$ Hz, 1H, 17-H), 6.10 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 6.24 (d, $J=11.5$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 7.30 (s, 1H, 12a-H), 7.72 (dd, $J=17.8, 11.5$ Hz, 1H, 3a-H), 9.25 (s, 1H, *meso*-H), 10.24 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3506 (N—H), 2966, 2894 (C—H), 1731~1703 (C=O), 1608 (C=C), 1548 (chlorin skeleton), 1409, 1257, 1178, 1070, 908 cm^{-1} ; MS m/z : 658.2 ($M+2$)⁺. Anal. calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O}_6$: C 65.80, H 5.68, N 8.53; found C 66.03, H 5.49, N 8.59.

12: m.p. 235~238 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 401 (1.00), 422 (0.89), 519 (0.15), 668 (0.15), 698 (0.55) nm; ¹H NMR (CDCl_3) δ : 0.05 (br s, 1H, NH), 0.79 (br s, 1H, NH), 1.72 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8b-CH₃), 1.74 (d, $J=7.4$ Hz, 3H, 18-CH₃), 2.08~2.20 (m, 1H, 17a-H+17b-H), 2.24~2.39 (m, 1H, 17a-H+17b-H), 2.49~2.78 (m, 2H, 17a-H+17b-H), 3.14 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.46 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.51 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.57 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 4.19 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.66 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.83 (q, $J=7.0$ Hz, 1H, 18-H), 5.05 (dd, $J=9.6, 3.1$ Hz, 1H, 17-H), 6.10 (dd, $J=17.8, 1.5$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 6.21 (dd, $J=11.5, 1.5$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 7.78 (dd, $J=17.8, 11.5$ Hz, 1H, 3a-H), 9.39 (s, 1H, *meso*-H), 9.43 (s, 1H, *meso*-H), 11.44 (s, 1H, 15-CHO); IR (KBr) ν : 3517 (N—H), 2966, 2883 (C—H), 1733~1701 (C=O), 1616 (C=C), 1554 (chlorin skeleton), 1392, 1307, 1189, 1101, 1027, 925 cm^{-1} ; MS m/z : 630.4 ($M+2$)⁺. Anal. calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O}_5$: C 66.82, H 5.93, N 8.91; found C 67.05, H 5.70, N 8.77.

3.5 红紫素-18 甲酯(4), 13²-氧代-12-乙酰基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(14)和 13³-甲氧基-13¹-氧代维啉二氢卟吩甲酯(15)的合成

将 471 mg (0.837 mmol) 二氢卟吩二酮 **2** 溶解于 220 mL 四氢呋喃中, 再加入 10 mL 的氢氧化锂饱和的甲醇溶液, 开口室温搅拌 12 h 后, 搅拌下滴加浓盐酸调节 pH 为 2~3, 再加入 300 mL 水和 300 mL 二氯甲烷, 分出有机层, 用二氯甲烷萃取水相(70 mL×2), 合并有机层, 水洗, 用无水硫酸钠干燥, 蒸馏除去 90% 溶剂, 加入过量的自制重氮甲烷乙醚溶液迅速处理溶液(室温搅拌 5 min)甲基化, 再次浓缩后将甲基化的混合物柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{乙酸乙酯}): V(\text{正己烷})=1:4$], 分别得 131 mg 红色固体 **4** (0.226 mmol, 27%), 10 mg 橘红色固体 **14** (0.017 mmol, 2%), 15 mg 绿色固体 **15** (0.025 mmol, 3%). 化合物 **4** 的物理常数与分析数据与文献[11]一致.

14: m.p. 200~203 °C; UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 418 (1.00), 482 (0.05), 510 (0.06), 648 (0.18), 705 (0.34) nm; ¹H NMR (CDCl_3) δ : -1.45 (br s, 1H, NH), 0.50 (br s, 1H, NH), 1.72 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8b-CH₃), 2.45 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.95~2.19 (m, 1H, 17a-H+17b-H), 2.21~2.36 (m, 2H, 17a-H+17b-H), 2.74~2.83 (m, 1H, 17a-H+17b-H), 2.93 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.30 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.51 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.63 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.74 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.42 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 5.57 (dd, $J=9.1, 2.7$ Hz, 1H, 17-H), 6.21 (d, $J=11.5$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.35 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 8.09 (dd, $J=17.8, 11.5$ Hz, 1H, 3a-H), 8.85 (s, 1H, *meso*-H), 9.56 (s, 1H, *meso*-H), 9.57 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3541, 3365 (N—H), 2927, 2879 (C—H), 1739~1699 (C=O), 1604 (C=C), 1519 (chlorin skeleton), 1440, 1392, 1188, 1041, 748 cm^{-1} ; MS m/z : 591.5 ($M+H$)⁺. Anal. calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5$: C 71.17, H 5.80, N 9.49; found C 71.02, H 5.89, N 9.30.

15: m.p. 204~207 °C; UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 376 (0.78), 428 (1.00), 514 (0.11), 547 (0.06), 582 (0.27), 736 (0.51) nm; ¹H NMR (CDCl_3) δ : -2.05 (br s, 1H, NH), -0.12 (br s, 1H, NH), 1.56 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8b-CH₃), 1.70 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.78~1.89 (m, 1H, 17a-H+17b-H), 2.24~2.36 (m, 2H, 17a-H+17b-H), 2.41~2.52 (m, 1H, 17a-H+17b-H), 2.95 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.16 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.45 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.60 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.44 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.07 (q, $J=7.0$ Hz, 1H, 18-H), 4.36 (s, 3H, 13³-OCH₃), 4.74 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, 17-H), 6.09 (d, $J=$

11.5 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.18 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 6.80 (s, 1H, 13^2 -H), 7.68 (dd, $J=17.8$, 11.5 Hz, 1H, 3a-H), 8.15 (s, 1H, *meso*-H), 8.87 (s, 1H, *meso*-H), 9.15 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3494 (N—H), 2970, 2935, 2894 (C—H), 1737~1697 (C=O), 1618 (C=C), 1544 (chlorin skeleton), 1463, 1365, 1224, 1101, 991, 912 cm^{-1} ; MS m/z : 591.2 ($M+H$)⁺. Anal. calcd for $C_{36}H_{38}N_4O_4$: C 73.20, H 6.48, N 9.48; found C 73.44, H 6.29, N 9.39.

3.6 12-甲氧甲酰基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(16)和 12-甲酰基二氢卟吩-*p*₆三甲酯(17)的合成

以 344 mg 化合物 **3** (0.611 mmol) 替代二氢卟吩二酮 **2**, 参照第 3.4 节实验步骤进行空气氧化反应, 得到 22 mg 绿色固体 **16** (0.037 mmol, 6%)、4 mg 绿色固体 **6** (0.006 mmol, 1%) 和 8 mg 绿色固体 **17** (0.012 mmol, 2%).

16: m.p. 194~196 °C; UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 405 (1.00), 514 (0.06), 566 (0.15), 621 (0.14), 674 (0.35) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.05 (br s, 1H, NH), 0.62 (br s, 1H, NH), 1.65 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8b- CH_3), 1.74 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.98~2.06 (m, 1H, 17a-H+17b-H), 2.15~2.36 (m, 1H, 17a-H+17b-H), 2.50~2.67 (m, 2H, 17a-H+17b-H), 3.07 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.25 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.63 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 4.34 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.56 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.08 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, 17-H), 4.29 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 4.97 (d, $J=20.0$ Hz, 1H, 13^2 -H), 5.13 (d, $J=20.0$ Hz, 1H, 13^2 -H), 6.14 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.22 (d, $J=17.9$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.80 (dd, $J=17.9$, 11.6 Hz, 1H, 3a-H), 8.20 (s, 1H, *meso*-H), 8.87 (s, 1H, *meso*-H), 10.08 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3552, 3423 (N—H), 2968, 2935, 2906 (C—H), 1731~1704 (C=O), 1621 (C=C), 1550 (chlorin skeleton), 1396, 1103, 906, 742 cm^{-1} ; MS m/z : 593.3 ($M+H$)⁺. Anal. calcd for $C_{35}H_{36}N_4O_5$: C 70.93, H 6.12, N 9.45; found C 71.11, H 6.29, N 9.50.

17: m.p. 203~207 °C; UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 396 (1.00), 422 (0.89), 519 (0.15), 653 (0.06), 698 (0.55) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.81 (br s, 1H, NH), -0.04 (br s, 1H, NH), 1.66 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8b- CH_3), 1.80 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.01~2.06 (m, 1H, 17a-H+17b-H), 2.08~2.16 (m, 1H, 17a-H+17b-H), 2.25~2.45 (m, 2H, 17a-H+17b-H), 3.06 (s, 3H, CH_3+

OCH_3), 3.24 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.55 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 4.13 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 4.23 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.62 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.19 (q, $J=7.5$ Hz, 1H, 18-H), 4.96 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, 17-H), 6.13 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.24 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.77 (dd, $J=17.8$, 11.6 Hz, 1H, 3a-H), 8.27 (s, 1H, *meso*-H), 8.93 (s, 1H, *meso*-H), 10.39 (s, 1H, *meso*-H), 11.28 (s, 1H, 12-CHO); IR (KBr) ν : 3417 (N—H), 2933, 2906 (C—H), 1735~1689 (C=O), 1664 (C=C), 1587 (chlorin skeleton), 1382, 1216, 1062, 914 cm^{-1} ; MS m/z : 639.2 ($M+H$)⁺. Anal. calcd for $C_{36}H_{38}N_4O_7$: C 67.70, H 6.00, N 8.77; found C 67.89, H 6.26, N 8.55.

References

- [1] Kozyrev, A. N.; Chen, Y.-H.; Goswami, L. N.; Tabaczynski, W. A.; Pandey, P. K. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1949.
- [2] Hynninen, P. H.; Hyvärinen, K. H. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4055.
- [3] Kunieda, M.; Tamiaki, H. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7686.
- [4] Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, 25, 1353 (in Chinese). (王进军, 有机化学, **2005**, 25, 353.)
- [5] Ethirajan, M.; Joshi, P.; Willian, W. H.; Ohkubo, K.; Fukuzumi, S.; Pandey, R. K. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1956.
- [6] Goslinski, T.; Piskorz, J. *J. Photochem. Photobiol., C* **2011**, 12, 304.
- [7] 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, 裴文, 王进军, 有机化学, **2011**, 31, 1653.)
- [8] 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, 郭旭然, 刘春林, 赵丽丽, 金英学, 王进军, 有机化学, **2011**, 31, 1870.)
- [9] 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.)
- [10] Smith, K. M.; Gogg, D. A.; Simpson, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4946.
- [11] Zhang, G.; Potter, R. P.; Camacho, S. H.; Missert, J. R.; Wang, G. H.; Bellnier, D. A.; Henderson, B. W.; Rodgers, M. A. J.; Dougherty, T. J.; Pander, R. K. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1540.
- [12] (a) 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.)
(b) 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**.)
- [13] Juho, H.; Maria, S. M.; Ilkka, K.; Paavo, H. H. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3700.
- [14] Hynninen, P. H.; Kavakka, J. S.; Mesilaakso *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1145.

(Li, L.; Fan, Y.)