叶绿素-a 降解产物的酰基化反应及其二氢卟吩衍生物的合成

王鲁敏^a 姚楠楠^b 杨 泽^a 王 振^a 沈荣基^c 王进军^{*,a,b}^(a) 烟台大学化学化工学院 烟台 264005^(b) 山东省黄金工程技术研究中心(工业应用) 烟台 264005^(c) 仁济大学纳米工程学院 釜山 韩国

摘要 以脱镁叶绿素-a 甲酯(MPa)为起始原料,经化学结构修饰和中心氮原子金属化后,与三氯氧磷/3-*N,N*-二甲基氨基丙烯醛(3-DMA)或者 *N,N*-二甲基甲酰胺进行 Vilsmerier 反应,在二氢卟吩周环上区域选择性地引进甲酰基或者甲酰乙烯基;用硝酸铊对 MPa 衍生物实施氧化,将 3-位乙烯基顺利地转化为甲酰甲基;利用 3-位乙烯基和 E-环酮基的化学反应活性,在大环上引进羟烷基氧基或者羟烷基氨基结构,然后选用高钨酸四丙基铵(TPAP)和 *N*-甲基吗啉-*N*-氧化物混合氧化剂,分别将其羟基氧化成甲酰基。新合成的连有酰基结构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-a; 脱镁叶绿素-a 甲酯; 二氢卟吩; 酰化反应

Acetylation of Chlorophyll-a Degradation Products and Synthesis of Chlorin Derivatives

Wang, Lumin^a Yao, Nannan^a Yang, Ze^a Wang, Zhen^aShim, Yongkey^c Wang, Jinjun^{*,a,b}^(a) College of Chemistry and Chemical Engineering, Yantai University, Yantai 264005^(b) Shandong Applied Research Centre of Gold Nanotechnology (Au-SDARC), Yantai 264005^(c) School of Nano Engineering, Inji University, Pusan, Korea

Abstract Methyl pheophorbide-a (MPa) was used as starting material and converted to Ni(II) complexes by modifying for chemical structures and metallizing with Ni(acac)₂. Their Vilsmerier reactions with phosphoryl chloride and 3-(dimethylamino)-acrolein or *N,N*-dimethylformamide were performed regioselectively to introduce formyl or formylvinyl group on the periphery of chlorin. The formylmethyl group also was established by oxidation reaction of the C(3)-vinyl group with thallium nitrate. The hydroxyalkyloxyl or hydroxyalkylamino group on the macrocycle was constructed based on the chemical activities of the vinyl group at 3-position and ketone group in E-ring and subsequently the hydroxyl group was oxidized with the combination of tetrapropylammonium perruthenate (TPAP) and *N*-methylmorpholine *N*-oxide to the corresponding formyl group, respectively. The structures of all the new chlorins containing acyl structure were characterized by UV, IR, ¹H NMR spectra and elemental analysis.

Keywords chlorophyll-a; pheophorbide-a; chlorin; acetylation reaction

叶绿素周环上所连带的酰基结构是化学修饰的最为有效的反应官能团,例如:叶绿素-c 和-d 在 3-位和 5-位连有甲酰基、细菌叶绿素-a 和-b 在 3-位上连有乙酰基以及它们外接环上均含有环羰基。利用这些碳氧双键的转换可以巧妙地构建出各种不同形式的新颖结构,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展了卟啉化学的研究范围。叶绿素类二氢卟吩衍生物的合成和应用一直是大环化学中的重要内容,特别在开发光动力治疗(Photodynamic therapy, 简称 PDT)抗癌药物-光敏剂的研究领域中占有极为特殊的位置^[1-4]。

* E-mail: wjj1955@163.com

Received April 3, 2012; revised May 30, 2012; published online June 6, 2012.

Project supported by the Project of Technology Cooperation between Governments of China and Hungary (No. 2008-333-4-32) and the Project of Shandong Applied Research Centre of Gold Nanotechnology (No. 2011).

中匈政府间科技合作项目(No. 2008-333-4-32)和山东黄金工程技术研究中心(No. 2011)资助项目。

为了深入探讨叶绿素的化学修饰和结构改造,寻找和筛选低毒高效的新型 PDT 抗癌药物,本文基于前期的研究工作^[5~9],从叶绿素-a 的最初降解产物脱镁叶绿酸-a 甲酯 **1** (MPa)开始,通过不同的化学反应在四吡咯大环上多位点地构建活性反应基团,合成了一系列连有酰基结构的叶绿素类二氢卟吩衍生物. 红紫素-18 亚酰胺的 Vilsmerier 反应在 20-位上引进烷酰基结构,但大都对亲核性的 3-位乙烯基进行先前处理,以免形成多取代的复杂混合产物^[10,11]. 为了在 3-位和 20-位上选择性地引进烷酰基,由脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1**)得到金属镍配合物(**3**)与三氯氧磷/DMF 混合而成的 Vilsmerier 试剂进行反应,以 31%的产率生成 3b-位甲酰化的红紫素-18 衍生物(**4**). 由 **1** 经一系列反应所得镍配合物与由三氯氧磷/3-*N,N*-二甲基氨基丙烯醛(3-DMA)进行 Vilsmerier 反应,主要分离出 20-甲酰乙烯基取代的二氢卟吩醇的镍配合物(**5**, 45%),然后,在对甲苯磺酸存在下于苯中回流脱水,以 67%的产率得到 20-甲酰乙烯基焦脱镁叶绿酸(**6**),再经三氟乙酸处理以剔除金属镍离子,最后低产率地得到二氢卟吩醛(**7**, 28%, Scheme 1).

在叶绿素衍生物的周环上建立高活性的甲酰烷基结构,有可能促成其大环分子的某些性质发生变化^[12]. 选择硝酸铈对红紫素-18 酰亚胺 **2** 的 3-位碳碳双键实施

氧化,再经 80%甲酸水解后生成 3-位甲酰乙基取代的 *N*-甲基红紫素-18 酰亚胺(**10**, 87%),为了比对和考察 C(3)-位甲酰甲基的引入对叶绿素衍生物的紫外-可见光所形成的影响,通过钨碳催化加氢将化合物 **2** 的 3-位乙烯基还原,以 69%的产率得到 3-乙基取代的红紫素-18 亚酰胺(**11**) (Scheme 2).

利用 3-位乙烯基的溴化氢加成和己二醇的 Williamson 成醚连续反应得到 41%的二氢卟吩醇(**12**),选用高钨酸四丙基铵(TPAP)和 *N*-甲基吗啉-*N*-氧化物混合氧化剂对其 C(3)-位的末端烷基实施氧化,以 59%的产率生成 C(3)-长链酰烷氧基取代的焦脱镁叶绿酸衍生物(**13**). 通过空气氧化和重排反应将 MPa 转化成红紫素-18 甲酯(**14**)后,与羟乙胺的胺解反应生成了 *N*-羟乙基红紫素-18 亚酰胺(**15**, 64%),采用与制备化合物 **13** 的相同方法,以 51%的产率得到 *N*-甲酰甲基取代的红紫素-18 亚酰胺(**16**) (Scheme 2).

1 结果与讨论

1.1 叶绿素衍生物的结构转换与其紫外-可见光谱的变化

叶绿素类二氢卟吩的光物理性质是衡量能否作为理想 PDT 抗癌药物的重要参数,其中,具有较长吸收波

Reagents and conditions: (a) KOH/MeOH/O₂; (b) NH₂OH·HCl/Py; (c) Ni(acac)₂/Py; (d) POCl₃/DMF; (e) AcOH/110 °C; (f) HBr/AcOH; (g) Ni(acac)₂/POCl₃/3-DMA; (h) TsOH/Benzene; (i) 30% TFA

Scheme 1

Scheme 2

长的光谱性质是作为待选光敏剂的最重要的条件^[4]。脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1**)的基本碳架主要以芳香性二氮杂 18-轮烯结构的形式存在, 其 $\text{N}^{21}\text{-N}^{23}$ 轴向的芳香性共轭体系是大环分子中最大的电子离域区域, 在 A 环和 C 环上的化学结构修饰通常可以明显地改善二氢卟吩色基的光物理性质。周环上所引进的各种复键结构直接与二氮杂 18-轮烯形成共轭, 增加了共轭分子轨道的数量, 在一定程度上降低了共轭 π 体系中最高空轨道(HUMO)和最低占有轨道(LOMO)之间的能级差异, 从而有效地提高了大环分子的最大可见光吸收波长(Qy)(图 1)。

MPa (**1**)的最大可见光吸收波长为 668 nm, 当外接 E-环转换成环酐形成红紫素-18 甲酯 **14** 后, 其大环共轭体系在 15-位上得以延伸, 因此其最大可见光的吸收波长出现在 699 nm 处; 红紫素-18 亚酰胺 **2** 通过外接环上氮氧非键电子参与共轭而进一步地扩展了分子的共轭范围, 其 Qy 谱带大幅度红移至 709 nm。与红紫素-18 亚酰胺镍配合物 **3** 相比, 化合物 **4** 在 C(3b)-位上引进一个甲酰基, 其最大可见光的吸收波长也同样形成了 4 nm 的红移。这些数据充分说明, 在 $\text{N}^{21}\text{-N}^{23}$ 轴向形成新的复

键结构能够扩大分子的共轭体系, 从而可以有效地提高其最大的可见光吸收波长。观察红紫素-18 亚酰胺金属化前后可以发现, *N*-甲氧基红紫素-18 亚酰胺 **2** 的 Qy 谱带出现在 709 nm^[14], 而大环色基嵌入镍离子以后, 所形成的镍配合物 **3** 的最大可见光的吸收波长兰移至 702 nm。焦脱镁叶绿酸镍配合物 **8** 在脱去金属离子以后, 其最大可见光吸收则红移了 4 nm。叶绿素衍生物与镍离子形成金属配合物后, 金属离子与二氢卟吩环不是完全处于同一平面, 中心氮原子与镍离子所形成的配位键促成价电子向金属离子移动, 大 π 键上环电流的流失影响了大环色基的共轭效果, 使得四吡咯大环分子丧失了部分芳香性, 提高了了氮杂轮烯 π 体系分子轨道之间的能级差别。另外, 由于叶绿素衍生物的大环中心被金属离子占据, 环上 4 个氮原子均与中心金属离子成键, 从而提高了金属二氢卟吩分子的对称性, 因此叶绿素镍配合物的 Q 带吸收的数目则相对减少。

红紫素-18 衍生物 **10** 的 3-位取代基虽然以单键与大环相连, 但其 Qy 吸收位置要比同样以单键连接的同系物 **11** 的相应谱带大幅度红移 13 nm, 其原因可以归结

图1 叶绿素类二氢卟吩的共轭体系与其最大可见光吸收

Figure 1 Conjugation systems of chlorophyllous chlorins and their absorption maximums

为 3-位甲酰甲基与氮杂轮烯之间可以形成同共轭效应,即羰基的碳氧双键可以跨过 3a-位亚甲基与大环色基形成电子离域,在一定程度上降低了 HOMO 和 LOMO 之间的电子激发能级.与化合物 15 相比,红紫素-18 亚酰胺 16 的 Qy 吸收也发生较为明显的红移($\Delta Q_y = 7$ nm).红紫素-18 亚酰胺的外接六元环与大环色基形成良好的共轭联系,而连接在氮上的甲酰甲基同样可以跨过一个亚甲基与氮原子的非键电子发生同共轭效应,促成其最大可见光吸收发生相对的红移.

1.2 叶绿素降解产物的 Vilsmerier 反应

在焦脱镁叶绿酸镍配合物(Ni-MPPa)中,金属镍离子以 d_{sp^2} 杂化的形式与四个氮原子配位,并以 $3d_{z^2}$ 轨道的两个非价电子参与大环分子的 π 键体系.从其芳香性二氮杂-18 轮烯结构中可以看出,3-位乙烯基和 C(7)—C(8)之间的环内双键都游离于大环的芳香性体系之外,因此均表现出烯键多电子特征的化学反应活性.除此之外,芳香性大环的 20-meso-位也是亲电取代反应的优选位点^[4].在酸或者碱的催化下, Ni-MPPa 的外接环酮可以异构成烯醇式结构 Ni-MPPa',其烯醇式双键则包含在 12 环-14 π 电子和 16 环-18 π 电子的两个芳香体系里面,因此在 13²-位上同样可以发生亲电取代反应.考虑到 C(7)—C(8)环内双键存在着较大的空间位阻较大,焦脱镁叶绿酸-a 甲酯的镍配合物与 DMF/三氯氧磷的 Vilsmerier 反应有可能发生在 E-环烯醇双键的 13²-位、20-meso-位和 3-位乙烯基的三个位点上. E-环的刚性以及烯醇羟基的给电子性使其具有较强的亲核活性,而且碳正离子 A 与二氢卟吩大环可以形成稳定的共轭效应,因而其 Vilsmerier 反应选择性地发生在 13²-位上^[16].相对而言,经由 20-meso-位和 3-位乙烯基的 Vilsmerier 反

应中间体 B 和 C 则具有更大的内能.前者在形成的过程中破坏了二氮杂-18 轮烯芳香性体系,从而提高了整个反应的活化能;而碳正离子 C 中带有正电荷的 3a-位 p 轨道可以围绕 C(3)—C(3a)键轴自由旋转,正电荷向大环色基离域的程度则受到明显的影响,因而其稳定性相对较低(图 2).

除了电子效应以外,立体效应也是影响 Vilsmerier 反应的重要因素.在前期的工作中,当化合物 5 形成镍配合物后,与由三氯氧磷和 3-N,N-二甲基氨基丙烯醛组成的混合试剂进行亲电反应时,其 N,N-二甲基-1-氯乙烯基甲胺盐中的 3-位反应位点周围的空间位阻相对较小,因而甲酰乙烯基选择性地进入 20-meso-位而不是 3b-位^[17];而红紫素-18 亚酰胺镍配合物 2 的 Vilsmerier 反应选择性正好相反,其甲酰基的引入则发生在缺少立体位阻的 3b-位上.其原因可以归结为占有较大体积的 6 元亚酰胺对附近结构形成很强的范德华效应,因而 17-和 18-位取代基团向 20-meso-位发生偏移,使得 20-位周围的立体空间缩小;另外,在三氯氧磷和 N,N-二甲基甲酰胺组成的亲电试剂中, N,N-二甲基亚胺部分距离反应位点很近,在反应过程中与 20-meso-位周围的空间结构形成拥挤,从而促成亲电试剂在 3-位乙烯基上发生 Vilsmerier 反应.

2 结论

利用叶绿素-a 降解产物的 C(3)-乙烯基和外接环的结构修饰,在周环的不同位置上引进长链烷基,进一步对碳碳双键和长链烷基实施氧化则使其顺利地转换成甲酰烷基;不同叶绿素降解产物的镍配合物可以选择性地发生 Vilsmerier 反应,分别在在 20-meso-位和 3-

图2 叶绿素降解产物的 Vilsmerier 反应及其区域选择性

Figure 2 Vilsmerier reactions and regioselectivities of chlorophyll-a degradation products

位乙烯基上引进甲酰基或者甲酰乙烯基. 在四吡咯大环上的不同位置准确地引进高活性的烷酰基结构, 为合成具有新颖结构的叶绿素类二氢卟吩衍生物建立了重要的反应位点.

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-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. 脱镁叶绿素-a 甲酯 **1** 按文献[13]制备; 红紫素-18 甲酯 **14** 按文献[14]制备.

3.2 *N*-甲氧基红紫素-18 亚酰胺甲酯(2)的合成

将 756 mg 脱镁叶绿素甲酯-a (**1**) (1.246 mmol) 溶解于 30 mL 四氢呋喃中, 再加入 160 mL 由氢氧化钠饱和的甲醇溶液, 室温开口搅拌反应 5 h, 搅拌下用浓盐酸调节 pH 值至 1, 将反应混合物倒入 200 mL 水中, 用二氯甲烷萃取水相(40 mL $\times$ 3), 合并有机层, 水洗, 用无水硫酸钠干燥后除去溶剂. 然后重新溶解于 100 mL 吡啶并加入研碎的 380 mg 盐酸羟胺, 室温搅拌反应 5 h, 加入 10 mL 乙酸和 300 mL 水进行分层, 分出有机相并水洗两次, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂并用重氮甲烷乙醚溶液处理, 除去溶剂后将剩余物通过柱层析分离(洗脱剂: $V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{正己烷}}=1:4$)得 568 mg 红色固体 **2** (0.935 mmol, 75%). 分析数据与文献[14]一致.

3.3 3-甲酰乙烯基-3-去乙烯基-*N*-甲氧基红紫素-18 亚酰胺镍配合物(4)的合成

将 517 mg 化合物 **2** (0.851 mmol) 溶解于 30 mL 吡啶中, 再向反应体系加入 1.5 g 研细的醋酸镍, 90 $^{\circ}C$ 搅拌反应室温 4 h, 减压除去反应溶剂, 将剩余物溶解于 160 mL 二氯甲烷中, 再加入 10 mL 乙酸和 160 mL 水进行分层, 分出有机相并水洗两次, 干燥后用重氮甲烷处理, 除去溶剂后将剩余物通过柱层析分离(洗脱剂: $V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{正己烷}}=1:3$)得 381 mg 亮绿色固体 **3**. 0 $^{\circ}C$ 下向含有 98 mg 三氯氧磷(0.537 mmol)的反应瓶中滴加 47 mg *N,N*-二甲基甲酰胺(0.543 mmol), 保持相同的温度搅拌反应 15 min, 搅拌下将所得反应溶液加入到含有镍配合物 **3** (0.573 mmol) 的 0 $^{\circ}C$ 的二氯甲烷溶液(20 mL)中, 撤去冰水浴并室温搅拌 18 h 后, 加入 100 mL 饱和的碳酸钠溶液, 再继续搅拌 2h, 用二氯甲烷萃取反应液(40 mL $\times$ 3), 合并有机相, 干燥后加入 5 mL 重氮甲烷乙醚溶液甲基化, 除去溶剂后将剩余物通过柱层析分离(洗脱剂: $V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{正己烷}}=1:4$)得 123 mg 亮绿色固体 **4** (0.178 mmol, 31%). m.p. 266~269 $^{\circ}C$; UV-vis ($CHCl_3$) λ_{max} (relative intensity): 389 (0.90), 423 (1.00), 558 (0.10), 647 (0.24), 706 (0.95) nm; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.32 (d, $J=7.1$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.52 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.89~1.94 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.18~2.26 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.28~2.71 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.74~2.83 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.97, 3.09, 3.50, 4.64, 4.26 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.43 (qd, $J=19.7$, 7.6 Hz, 2H, 8a-H), 4.11 (q, $J=7.1$ Hz, 1H, 17-H), 4.71

(dd, $J=9.6, 2.5$ Hz, 1H, 17-H), 6.97 (d, $J=16.1, 7.5$ Hz, 1H, 3b-H), 8.33 (d, $J=16.1$ Hz, 1H, 3a-H), 8.01, 8.73, 9.02 (each s, each 1H, *meso*-H), 9.97 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, 3c-CHO); IR (KBr) ν : 3506 (N—H), 2974, 2939 (C—H), 1731~1697 (C=O), 1608 (C=C), 1548 (chlorin skeleton), 1409, 1257, 1068, 910 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{NiO}_6$: C 62.45, H 5.10, N 10.11; found C 62.68, H 5.17, N 9.97.

3.4 3-(1-羟基乙基)-3-去乙基-20-甲酰乙烯基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯镍配合物(7)的合成

将 477 mg 脱镁叶绿酸甲酯-a **1** (0.786 mmol) 溶解于 50 mL 冰醋酸中, 氮气保护下回流反应 3 h. 然后向反应体系加入 10 mL 40% 的溴化氢乙酸溶液, 50 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 1.5 h, 将反应混合物倒入 200 mL 水中, 用二氯甲烷萃取水相(40 mL $\times$ 3), 合并有机相, 水洗, 用无水硫酸钠干燥后用重氮甲烷处理, 减压除去溶剂, 将剩余物通过柱层析分离(洗脱剂: $V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{正己烷}}=1:4$), 得 214 mg 绿色固体 **6** (0.377 mmol, 48%). 重新溶解于 100 mL 吡啶并加入 1 g 研细的醋酸镍, 90 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 4 h, 减压除去反应溶剂, 将剩余物再度溶解于 75 mL 二氯甲烷中待用. 将 1 mL 的 3-*N,N*-二甲基氨基丙烯醛溶解于 10 mL 二氯甲烷, 冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$ 后, 逐滴加入 1 mL 三氯氧磷并搅拌 15 min, 然后将所制 Vilsmerier 试剂加到待用的二氯甲烷溶液中, 所得混合物在 0 $^{\circ}\text{C}$ 条件下继续搅拌 1 h, 然后升温至 50 $^{\circ}\text{C}$ 并继续搅拌反应 5 h 后, 加入 100 mL 饱和碳酸钠溶液, 在 60 $^{\circ}\text{C}$ 的条件下继续搅拌 2 h, 向反应混合物中加入 50 mL 水和 20 mL 二氯甲烷, 分出有机层后, 用二氯甲烷萃取(50 mL $\times$ 2), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 干燥后加入 5 mL 重氮甲烷乙醚溶液甲基化后除去溶剂, 将剩余物通过柱层析分离(洗脱剂: $V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{正己烷}}=1:3$)得 115 mg 亮绿色固体 **7** (0.170 mmol, 45%). m.p. 256~259 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 413 (1.00), 436 (0.15), 578 (0.25), 693 (0.64) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.18 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.42 (t, $J=7.8$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.79 (d, $J=6.5$ Hz, 3H, 3a- CH_3), 1.90~2.21 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.30~2.43 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.79, 2.93, 3.20, 3.56 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.38 (q, $J=7.8$ Hz, 2H, 8a-H), 3.71 (q, $J=7.1$ Hz, 1H, 17-H), 4.06 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, 18-H), 4.39 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13 2 -H), 4.61 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13 2 -H), 5.71 (dd, $J=16.0, 8.0$ Hz, 1H, 20b-H), 5.81 (t, $J=6.5$ Hz, 1H, 3a-H), 8.39 (d, $J=16.0$ Hz, 1H, 20a-H), 8.92, 9.31 (each s, each 1H, *meso*-H), 9.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, 20b-CHO); IR (KBr) ν : 2958, 2925 (C—H), 1737, 1704 (C=O), 1618 (C=C),

1539 (chlorin skeleton), 1463, 1361, 1228, 1172, 1041, 908 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{NiO}_5$: C 65.60, H 5.65, N 8.27, found C 65.44, H 5.53, N 8.10.

3.5 20-甲酰乙烯基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯镍配合物(8)的合成

将 123 mg 镍配合物 **7** (0.182 mmol) 溶解于 20 mL 干燥苯中, 再加入 10 mg 对甲苯磺酸, 氮气保护下回流反应 1 h, 将反应物倒入 20 mL 冷水中, 再加入 40 mL 二氯甲烷, 分出有机层后再水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 干燥后加入 5 mL 重氮甲烷乙醚溶液甲基化后除去溶剂, 剩余物通过柱层析分离(洗脱剂: $V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{正己烷}}=1:3$)得 81 mg 绿色固体 **8** (0.122 mmol, 67%). m.p. 242~245 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 409 (1.00), 605 (0.22), 694 (0.45) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.45 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.90~2.40 (m, 4H, 17a+17b-H), 2.81, 2.91, 3.25, 3.57 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.40 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.63 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 17-H), 4.42 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 4.46 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13 2 -H), 4.58 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13 2 -H), 5.77 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 5.89 (dd, $J=15.6, 7.8$ Hz, 1H, 20b-H), 5.92 (d, $J=11.4$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 7.42 (dd, $J=17.9, 11.5$ Hz, 3a-H), 8.39 (d, $J=16.0$ Hz, 1H, 20a-H), 8.74, 8.92 (each s, each 1H, *meso*-H), 9.71 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, 20b-CHO); IR (KBr) ν : 2960, 2927 (C—H), 1737, 1699 (C=O), 1618 (C=C), 1552 (chlorin skeleton), 1456, 1375, 1224, 1166, 1002, 896 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{NiO}_4$: C 67.39, H 5.50, N 8.50; found C 67.44, H 5.39, N 8.69.

3.6 20-甲酰乙烯基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯镍配合物(9)的合成

将 77 mg 镍配合物 **8** (0.117 mmol) 溶解在 25 mL 二氯甲烷中, 再加入 25 mL 30% 的三氟乙酸水溶液, 所得混合溶液在室温下搅拌 5 h. 然后将反应混合物倒入 80 g 碎冰中, 碎冰融化后用二氯甲烷萃取(50 mL $\times$ 2), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 干燥后加入 5 mL 重氮甲烷乙醚溶液甲基化后除去溶剂, 剩余物通过柱层析分离(洗脱剂: $V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{正己烷}}=1:4$)得 20 mg 红色固体 **9** (0.033 mmol, 28%). m.p. 236~239 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 4.20 (1.00), 493 (0.05), 570 (0.12), 690 (0.45), 698 (0.19) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -0.92 (br s, 1H, NH), 0.04 (br s, 1H, NH), 1.43 (d, $J=7.1$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.66 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 2.07~2.39 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.42~2.68 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.15, 3.18, 3.58, 3.62 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.61 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.15 (dd, $J=8.8$,

4.2 Hz, 1H, 18-H), 4.71 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 17-H), 5.12 (s, 2H, 13²-H), 6.10 (dd, $J=17.9$, 1.1 Hz, 1H, *trans*-3b-H), 6.22 (d, $J=12.0$, 1.1 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.56 (dd, $J=15.6$, 7.8 Hz, 1H, 20b-H), 7.83 (dd, $J=17.9$, 12.0 Hz, 1H, 3a-H), 9.11 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, 20a-H), 9.40, 9.47 (each s, each 1H, *meso*-H), 10.10 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, 20b-CHO); IR (KBr) ν : 3446 (N—H), 2956, 2927 (C—H), 1731~1701 (C=O), 1623 (C=C), 1560 (chlorin skeleton), 1463, 1374, 1232, 1170, 1033, 914 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$: C 73.73, H 6.35, N 9.30, found C 73.64, H 6.21, N 9.19.

3.7 *N*-甲氧基-3-甲酰甲基-3-去乙烯基红紫素-18 亚酰胺甲酯(10)的合成

在 50 mL 二氯甲烷和 25 mL 甲醇混合液中溶解 200 mg (0.329 mmol) 的化合物 **2**, 于 0 °C 下将溶解于 30 mL 甲醇的 150 mg 三水硝酸铈迅速加入到反应体系中, 并在此温度下搅拌反应 50 min. 然后加入 30 mL 亚硫酸钠甲醇饱和溶液, 室温下搅拌 30 min 后, 滴加 2 mL 浓盐酸溶液, 将所生成的白色沉淀过滤除去. 加入 30 mL 水和 40 mL 二氯甲烷, 分出有机层, 用无水硫酸钠干燥后除去溶剂, 将所得暗红色固体重新溶解于 10 mL 80% 的甲酸溶液中, 室温搅拌 4 h, 再加入 100 mL 水和 25 mL 二氯甲烷, 分出有机层后, 用二氯甲烷萃取(30 mL $\times$ 2), 合并有机相, 水洗后干燥, 浓缩, 剩余物经硅胶柱层析分离(洗脱剂: $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=2:1$), 得 152 mg 暗红色固体产物 **10** (0.260 mmol), 产率 79%. m.p. 231~233 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 417 (1.00), 478.4 (0.15), 508 (0.17), 545 (0.24), 661 (0.19), 703 (0.38) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -0.10 (br, 2H, NH), 1.66 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.74 (d, $J=7.4$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.40~2.56 (m, 2H, 17a+7b-H), 2.63~2.73 (m, 2H, 17a+7b-H), 3.15, 3.28, 3.58, 3.80 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.59~3.61 (m, 2H, 8-H), 3.84 (s, 2H, 3a-H), 4.26 (s, 3H, NOCH_3), 5.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, 17-H), 4.31 (q, $J=7.0$ Hz, 1H, 18-H), 8.56, 9.09, 9.57 (each s, each 1H, *meso*-H), 10.08 (s, 1H, formyl-H); IR (KBr) ν : 3419 (N—H), 2915, 2848 (C—H), 1726, 1709 (C=O), 1619 (C=C), 1578 (chlorin skeleton), 1445, 1374, 1161, 983 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_6$: C 67.40, H 5.98, N 11.23; found C 67.21, H 5.72, N 11.38.

3.8 *N*-甲氧基-3-乙基-3-去乙烯基红紫素-18 亚酰胺甲酯(11)的合成

将 197 mg 化合物 **2** (0.324 mmol) 溶于 15 mL 二氯甲烷中, 然后加入 160 mg 钯碳, 常压下通入氢气, 室温搅拌反应 2 h, 过滤, 用二氯甲烷洗涤滤饼, 合并滤液和洗涤液, 用无水硫酸钠干燥并浓缩, 剩余物通过柱层析分

离(洗脱剂: $V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{正己烷}}=1:5$)得 137 mg 红色固体 **11** (0.224 mmol), 产率 69%. m.p. 216~219 °C, UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 4.05 (1.00), 476 (0.16), 508 (0.26), 544 (0.66), 638 (0.24), 690 (0.93) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.06, -0.50 (each br s, each 1H, NH), 1.60~1.68 (m, 6H, 3b- $\text{CH}_3+8\text{b-CH}_3$), 1.70 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.96~2.06 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.31~2.50 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.65~2.82 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.60 (q, $J=7.7$ Hz, 2H, 3a-H), 3.68 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.12, 3.22, 3.59, 3.76, 4.39 (each s, each 3H, OCH_3+CH_3), 4.30 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 5.33 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, 17-H), 8.44, 9.13, 9.52 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3389 (N—H), 2939, 2916 (C—H), 1733~1695 (C=O), 1607 (C=C) 1550 (chlorin skeleton), 1498, 1363, 1159, 1109, 1072, 892 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_5$: C 68.95, H 6.45, N 11.49; found C 69.09, H 6.55, N 11.22.

3.9 3-(1'-羟己氧基乙基)-3-去乙烯基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(12)的合成

将 289 mg 焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1**) (0.476 mmol) 溶解于 30% 的氢溴酸乙酸溶液(18 mL), 在氮气保护下室温搅拌 5 h, 减压下除尽溶剂后, 迅速加入 200 mg 己二醇(1.69 mmol), 80 mg 无水碳酸钾和 20 mL 干燥的二氯甲烷, 氮气保护下室温搅拌 10 h, 再加入 50 mL 二氯甲烷和 50 mL 水稀释反应物, 分出有机层并用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥后减压除去溶剂, 剩余物通过柱层析分离(洗脱剂: $V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{正己烷}}=1:3$) 得 106 mg 绿色固体 **12** (0.159 mmol, 41%). m.p. 245~248 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 409 (1.00), 473 (0.07), 505 (0.13), 535 (0.12), 605 (0.11), 661 (0.50) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -1.79 (br, 1H, NH), 1.15 (br, 1H, NH), 1.16~1.75 (m, 8H, 3- CH_2), 1.64 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8b-H), 1.75 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.06 (d, $J=6.6$ Hz, 3H, 3a- CH_3), 2.10~2.70 (m, 7H, 17a+17b+3a- CH_3), 3.21, 3.32, 3.54, 3.60 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.42~3.78 (m, 4H, $\text{HOCH}_2+8\text{a-H}$), 4.21 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, 17-H), 4.42 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 5.09 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13²-H), 5.17 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13²-H), 5.84 (q, $J=6.6$ Hz, 1H, 3a-H), 8.46, 9.44, 9.71 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3458 (N—H), 2958, 2856 (C—H), 1737, 1704 (C=O), 1616 (C=C), 1571 (chlorin skeleton), 1481, 1438, 1265, 1081, 1022 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_5$: C 72.04, H 7.56, N 8.40; found C 72.18, H 7.59, N 8.25.

3.10 3-(1'-甲酰戊氧基乙基)-3-去乙烯基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(13)的合成

在 25 mL 的干燥二氯甲烷中溶解 139 mg 二氢卟吩醇 **12** (0.208 mmol), 在氮气保护下, 迅速加入 20 mg *N*-甲基吗啉氧化物并避光搅拌 15 min, 再小量分批加入 30 mg 高钨酸四丙基铵(TPAP), 用薄板层析监测反应, 搅拌 1.5 h 后反应结束, 再加入 20 mL 水, 静置过夜后分出水层, 水层用二氯甲烷萃取(15 mL $\times$ 3), 合并有机层并用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂后柱层析分离剩余物(洗脱剂: $V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{正己烷}}=1:4$)得 82 mg 黑色固体 **13** (0.123 mmol), 产率为 59%. m.p. 239~241 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 408 (1.00), 504 (0.15), 535 (0.25), 604 (0.22), 661 (0.45) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -1.80 (-1.76), 2.37 (each br s, each 1H, NH), 1.64 (t, $J=7.6$ Hz, 8- CH_3), 1.73 (d, $J=7.1$ Hz, 18- CH_3), 1.95~2.72 (m, 12H, 17a+17b-H+3a- CH_2), 2.22 (d, $J=6.7$ Hz, 3a- CH_3), 3.19, 3.31, 3.54, 3.61 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.42~3.63 (m, 4H, 8a-H+3a- OCH_2), 4.24 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, 18-H), 4.39 (q, $J=7.1$ Hz, 1H, 17-H), 5.08 (d, $J=20.0$ Hz, 1H, 13^2-H), 5.15 (d, $J=20.0$ Hz, 1H, 13^2-H), 5.83 (q, $J=6.7$ Hz, 3a-H), 9.46 (s, 1H, 3a- $\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{CHO}$), 8.46, 9.60, 9.67 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 33419 (N—H), 2915, 2847 (C—H), 1733~1691 (C=O), 1604 (C=C), 1497 (chlorin skeleton), 1437, 1365, 1199, 1111, 981 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_5$: C 72.26, H 7.28, N 8.43; found C 72.44, H 7.23, N 8.61.

3.11 *N*-羟乙氧基红紫素-18 亚酰胺甲酯(15)的合成

将 120 mg 红紫素-18 甲酯 **3** (0.207 mmol) 溶解于 10 mL 甲苯中, 加入 90 mg 羟乙基氨, 120 °C 回流搅拌反应 3 h, 减压除尽溶剂, 柱层析分离剩余物(洗脱剂: $V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{正己烷}}=1:3$)得 83 mg 黑色固体 **15** (0.133 mmol), 产率 64%. m.p. 258~261 °C; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 419 (1.00), 508 (0.06), 551 (0.18), 708 (0.34) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.04, -0.06 (each br s, each 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, 2H, 17a+17b-H), 2.35~2.46 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.69~2.76 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.10, 3.33, 3.59, 3.75 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.56 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.34 (q, $J=7.2$ 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, $J=11.6, 1.0$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.26 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.85 (dd, $J=17.8, 11.6$ Hz, 1H, 3a-H), 8.54, 9.27, 9.50 (each s,

each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3419 (N—H), 2916~2846 (C—H), 1734~1689 (C=O), 1618 (C=C), 1551 (chlorin skeleton), 1466, 1345, 1217, 1161, 1104, 977 cm^{-1} . 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 69.44, H 6.29, N 11.41.

3.12 *N*-甲酰戊氧基红紫素-18 亚酰胺甲酯(16)的合成

以红紫素-18 亚酰胺 **15** 替代 **12**, 按照化合物 **13** 的制备方法得红色固体 **16**, 产率 51%. m.p. 250~253 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 413 (1.00), 514 (0.11), 545 (0.12), 613 (0.06), 715 (0.42) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.21, 0.07 (each br s, each 1H, NH), 1.68 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a- CH_3), 1.74 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.99 (dd, $J=19.2, 9.8$ Hz, 1H, 17b-H), 2.41 (dd, $J=21.4, 11.5$ Hz, 2H, 17a+17b-H), 2.69 (dd, $J=21.4, 10.9$ Hz, 1H, 17a-H), 3.64 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.16, 3.35, 3.59, 3.81 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 4.33 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 5.27 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, 17-H), 5.29 (s, 2H, NCH_2CHO), 6.18 (d, $J=11.4$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.30 (d, $J=17.9$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.89 (dd, $J=17.9, 11.4$ Hz, 1H, 3a-H), 8.55, 9.34, 9.60 (each s, each 1H, *meso*-H), 9.95 (s, 1H, NCH_2CHO); 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} . Anal. calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_5$: C 69.77, H 6.02, N 11.30; found C 69.54, H 6.13, N 11.53.

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*, 1353.)
- [5] Li, J.-Z.; Wang, J.-J.; Yoon, I.; Cui, B.-C.; Shim, Y.-K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1846.
- [6] 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.)
- [7] Yin, J.-G.; Wang, Z.; Yang, Z.; Liu, C.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 360 (in Chinese). (殷军港, 王振, 杨泽, 刘超, 王进军, 有机化学, **2012**, *32*, 360.)
- [8] 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.)
- [9] Wu, X.-R.; Liu, C.; Yang, Z.; Yao, N.-N.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 632 (in Chinese). (郭旭然, 刘超, 杨泽, 姚楠楠, 王进军, 有机化学, **2012**, *32*, 632.)
- [10] Doswami, L. N.; Ethirajan, M.; Dobohal, M. P.; Zhang, M.; Misser, J. R.; Shibata, M.; Kadish, K. M.; Pandey, K. R. *J. Org. Chem.*

- 2009, 74(2), 568.
- [11] Pandey, S. K.; Zheng, X.; Morgan, J.; Missert, J. R.; Liu, T.-H.; Shibata, M.; Bellnier, D. A.; Oseroff, A. R.; Henderson, B. W.; Dougherty, T. J.; Pandey, R. K. *Mol. Pharm.* **2007**, 4, 448.
- [12] Wang, J.-J.; Li, J.-Z.; Wang, P.; Jakus, J.; Shim, Y.-K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, 32(9), 3473.
- [13] Smith, K. M.; Gogg, D. A.; Simpson, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4946.
- [14] Han, G.-F.; Wang, J.-J.; Qu, 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.)
- [15] Han, G.-F.; Wang, J.-J.; Qu, Y.; Shim, Y.-K. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, 25, 319 (in Chinese).
(韩光范, 王进军, 瞿燕, 沈荣基, 有机化学, **2005**, 25, 319.)
- [16] Sternberg, E. D.; Dolphin, D. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4151.
- [17] Wang, J.-J.; Wu, X.-R.; Shim, R.-K. *Chin. J. Chem.* **2005**, 23, 77.

(Lu, Y.)