具有氮杂环并叶绿素色基结构的二氢卟吩衍生物的合成

杨 泽^a 王 振^a 徐希森^a 刘 洋^a
 祁彩霞^b 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)

摘要 采用一锅法从叶绿素-a 制得 13²-氧代焦脱镁叶绿素-a 甲酯, 再与邻苯二胺反应生成四种含氮杂环并二氢卟吩衍生物, 再经硝酸铈或者四氧化钬氧化将其 3-位乙烯基转化成高反应性的甲酰基和甲酰甲基. C³-甲酰甲基与邻氨基苯甲醛的 Friedländer 缩合顺利地环合成喹啉结构, 与重氮甲烷和氧化苯甲腈的 1,3-偶极环加成反应在 3-位上构建了五元杂环. 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; 二氢卟吩; 氮杂环并二氢卟吩; 合成

Synthesis of Chlorins with Chlorophyllous Chromophore Fused with Nitrogenous Heterocycle

Yang, Ze^a Wang, Zhen^a Xu, Xisen^a Liu, Yang^a
 Qi, Caixia^a 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)

Abstract Methyl 13²-oxopyropheophorbide-a was prepared using one pot method from chlorophyll-a, and subsequently reacted with *o*-diaminobenzene to produce four chlorins fused with nitrogenous heterocycle derivatives. The hyperactive functional groups such as formyl and formymethyl groups were introduced at 3-position by oxidation with thallium nitrate or osmium tetroxide. Friedländer condensation of C³-formymethyl group with *o*-aminobenzaldehyde was carried out smoothly to build quinolinic structure. The five-membered heterocyclic rings were established at 3-position via the 1,3-dipolar cycloaddition reaction of C³-vinyl group with diazomethane and benzonitrile oxide. The structures of new chlorins with chlorophyllous basic skeleton were characterized by UV, IR, ¹H NMR and elemental analysis.

Keywords chlorophyll; chlorin; chlorin fused with nitrogenous heterocycle; synthesis

建立外接环系结构和引进吸电子基团可以有效地提高卟吩分子的最大可见光吸收波长(Qy 谱带), 也是筛选用于光动力治疗(Photodynamic therapy, 简称 PDT)药物的重要研究内容^[1-3]. 由于长波能够对生物组织形成较强的穿透能力, 所以 PDT 用光敏剂在 660~800 nm 之间(即“治疗窗口”)应该具有较强的能量吸收. 叶绿素类二氢卟吩衍生物在 PDT 过程中基本能够满足相应的光物理要求, 许多同系物在光动力治疗的药理试验和临床应用中已经显示出高效的抗癌活性, 特别是具有大于

700 nm 最大可见光吸收的叶绿素类二氢卟吩衍生物表现出更为广阔的应用前景^[4-6]. 为了寻找低毒、高效和具有长波吸收的新型光动力抗癌药物, 我们从叶绿素-a 开始, 通过构建外接共轭结构来延伸大环分子的 π -电子体系, 完成了一系列具有含氮杂环并叶绿素色基结构的二氢卟吩衍生物的合成.

选择叶绿素-a 为起始原料, 通过乙酸中的回流反应依次完成了中心镁离子的剔除、E-环甲氧甲酰基的脱去和 13²-位碳的氧化, 甲基化后主要分离出 13²-羟基脱镁

* E-mail: wjj1955@163.com

Received June 19, 2012; revised July 16, 2012; published online July 28, 2012.

Project supported by the Project of Technology Cooperation between Governments of China and Hungary, and the Project of Shandong Applied Research Centre of Gold Nanotechnology (2011).

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

叶绿素-a 甲酯(**1**, 6%)、焦脱镁叶绿素-a 甲酯(**2**, 37%)和 13²-氧代焦脱镁叶绿素-a 甲酯(**3**, 11%)。后者与邻苯二胺的缩合反应分别给出苯并咪唑并红紫素-18 衍生物(**4**, 17%; **5**, 2%; **6**, 4%)和喹啉并焦脱镁叶绿素-a 甲酯(**7**, 15%) (Scheme 1)。

扩展二氢卟吩色基的共轭体系的前提是在周环上首先建立高活性的反应基团, 通过硝酸铈对化合物 **4** 的 3-位双键进行氧化, 高产率地转化成二氢卟吩缩醛 **8**, 再经 80% 的甲酸处理后, 以 82% 的产率给出 3-甲酰乙基苯并咪唑并红紫素-18 (**9**), 继续与邻氨基苯甲醛进行 Friedländer 反应, 得到 33% 的 3-喹啉基取代的外接环并二氢卟吩 **10**。选择四氧化锇对另一苯并咪唑并红紫素-18 (**5**) 的 3-位乙烯基进行氧化, 不经分离, 直接用高碘酸钠对所得邻位二醇实施裂分, 以 76% 的产率得到 C³-甲酰基取代的苯并咪唑并红紫素-18 (**11**); 用硝酸铈对喹啉并焦脱镁叶绿素-a 甲酯(**7**)进行氧化, 同样顺利地将其 C³-乙烯基转化成缩醛结构, 以 71% 的产率给出喹啉并焦脱镁叶绿素衍生物 **12** (Scheme 2)。

二氢卟吩衍生物 **5** 的 C³-乙烯基与重氮甲烷的 1,3-偶极环加成反应, 以 34% 的产率分离出 3-位吡唑啉基取代的氮杂环并红紫素-18 衍生物 **13**。以化合物 **7** 的 3-位乙烯基为亲偶极体, 以苯甲醛脒经三乙胺和 *N*-溴代丁二酰亚胺处理所转化而成的氧化苯甲脒为 1,3-偶极体, 于二氯甲烷中同样可以发生 1,3-偶极环加成反应, 分别

分离出 28% 的 3-异恶唑啉基-20-溴喹啉并焦脱镁叶绿素-a 甲酯(**14**)、10% 的 3b-苯甲酰基-20-溴喹啉并焦脱镁叶绿素-a 甲酯(**15**)和 4% 的 20-溴代喹啉并焦脱镁叶绿素-a 甲酯(**16**)。

1 结果与讨论

1.1 氮杂环并二氢卟吩衍生物的 1,3-偶极环加成反应

叶绿素降解产物的二氢卟吩大环含有二氮杂-18 轮烯的芳香性碳架结构, 其 3-位乙烯基类似于苯乙烯中的环外碳碳双键, 可以顺利地发生 [3+2] 型的 1,3-偶极环加成反应^[10,11]。作为 1,3-偶极体的重氮甲烷或者氧化苯甲脒, 其最低未占轨道(LUMO)中的碳原子比末端杂原子具有更大的组合系数, 作为亲偶极体的 C³-双键在 3b-位上的组合系数也大于 3a-位的相应数值^[12]。另外, 由于 C-D 环端向吸电子碳杂双键的吸电子作用, 使得 3b-位上载有较少的电荷, 因而, 偶极体的 LUMO 轨道与亲偶极体的 HOMO 轨道之间相互作用是环合过程中的主导取向, 叶绿素衍生物与 1,3-偶极体的环加成反应均形成单一的区域选择产物 **13** 或者 **14** (Scheme 3), 即杂原子连接在 3a-碳上, 而碳原子则连接在 3b-碳原子上。由于叶绿素芳香性大环平面的非对称性, 上下两面的化学环境形成了一定程度的立体差异, 因此, 与 1,3-偶极体的环合反应给出一对差向异构体。

Scheme 1

Reagents and conditions: (a) MeOH, $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3/\text{NaHSO}_3$; (b) 80% HCO_2H ; (c) *o*-aminobenzaldehyde/MeONa; (d) $\text{CH}_2\text{N}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; (e) $\text{OsO}_4/\text{NaOI}_4$; (f) PhCNO/NBS/TEA

Scheme 2

Scheme 3

由于在与氧化苯甲腈的环合反应中加入了较多的辅助试剂, 因而比与重氮甲烷的相应反应要复杂的多, 除了期望的偶极环加成以外, 还发生了 20-位的亲电性溴代和 C^3 -异噻唑啉基的开环反应, 分别生成环合产物 14 和再开环产物 15。在碱性条件下, 前者继续与 1,3-偶

极体相互作用转化为后者, 其 3-位杂环可以开裂成苯乙酰肼取代的乙烯结构, 所生成的中间体 A 的脲基进一步水解成含有偕位羟基和羟氨基取代结构的中间体 B, 最后在碱促进下脱去一分子羟胺形成稳定的苯甲酰基而给出化合物 15。

1.2 氮杂环并二氢卟吩衍生物的结构变化对其紫外-可见光谱的影响

叶绿素类二氢卟吩的 $N^{21}-N^{23}$ 轴向(x 轴)的芳香性共轭体系是大环分子中最大的电子离域区域(图 1 中 A), 吡咯子环 A、B 和 C 所连带的化学结构均对其最大可见光吸收波长(Q_y)产生不同的影响, 在 A 和 C 环上构建复健结构将有效地提高 Q_y 的吸收波长, 而在 B 环上扩展共轭体系其最大可见光吸收则发生明显的蓝移^[13]. 与没有氮杂环并结构的焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(2)相比, 氮杂环并红紫素系列衍生物的外接环结构大幅度地延伸了分子的共轭体系, 其 Q_y 的吸收谱带均高于 700 nm, 而 3-位和 20-位上的结构修饰也进一步地改变了大环分子的 Q_y 带位置.

以喹啉并焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(7) ($Q_y=708$ nm)为例, 当 C^3 -乙烯基转化成单键连接的二甲氧乙基时, 其最大可见光吸收波长蓝移至 698 nm. 与化合物 7 相比, 溴化产物 16 在 20-位上多出一个溴原子, 因而将 Q_y 谱带向长波方向明显推移了 16 nm, 20-*meso*-位的溴原子与色基所形成的 $p-\pi$ 结构扩展了分子的共轭区域, 是促进其发射光谱发生红移的重要因素. 另外, 在 2-位和 18-位的两个甲基之间引进较大体积的溴原子可以形成明显的立体位阻, 从而使得大环平面发生了一定程度的扭曲, 其对大环共轭体系的破坏提升了最高占有轨道(HOMO)的相应能级, 降低了与最低空轨道(LUMO)之间的能级差. 化合物 15 在 3b-位置上引进了苯甲酰基, 随着环外共轭体系的扩展, 比溴代二氢卟吩 16 的最大可见光吸收波长延长了 6 nm.

虽然化合物 14 的 3-位所连的五元杂环与二氢卟吩大环没有形成直接的共轭联系, 但其 Q_y 吸收波长与化合物 7 的相应数值一样. 3-位异噻唑环中的杂原子均采用 sp^2 杂化的形式存在, 所形成的共轭体系跨过 5'-位次

甲基与氮杂杂环之间形成同共轭效应, 在一定程度上扩展了大环分子的 π -电子离域范围, 降低了 HOMO 和 LUMO 之间的电子激发能级. 从而保持其最大可见光吸收基本不变(图 1 中 B).

2 结论

通过对含氮杂环并合的红紫素-18 和焦脱镁叶绿酸的化学修饰, 在四吡咯大环的 3-位上形成各种取代基团, 利用原有 3-位乙烯基或者 3-位新引进的活性反应官能团, 进一步与重氮甲烷和氧化苯甲腈进行 1,3-偶极环加成, 或者与邻氨基苯甲醛的实施 Friedländer 缩合反应, 在 3-位上分别构建五元含氮杂环和喹啉环结构. 沿着 $N^{21}-N^{23}$ 轴向对含氮杂环并合的二氢卟吩进行化学结构修饰, 可以明显地改变四吡咯大环分子的光物理性质, 合成出一系列具有长波吸收($Q_y>700$ nm)的叶绿素类二氢卟吩衍生物.

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. 叶绿素-a 按照文献[7]制备.

3.2 13²-羟基脱镁叶绿酸-a 甲酯(1)、焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(2)和 13²-氧代焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(3)的合成

将 3370 mg 叶绿素-a (3.772 mmol)溶解于 1500 mL 乙酸溶液, 80 °C 下开口剧烈搅拌反应 12 h. 减压除尽溶剂, 剩余物重新溶解在 800 mL 含有 5% 硫酸的甲醇中,

图 1 喹啉并焦脱镁叶绿酸衍生物的芳香性共轭体系(A)及其与 3-位异噻唑环的同共轭效应(B)

Figure 1 The aromatic conjugation systems (A) and homoconjugation with C^3 -xazole ring (B) of quinoxalinopyropheophorbide derivatives

室温搅拌 12 h, 加入 400 mL 水和 150 mL 二氯甲烷并搅拌 20 min, 静置分层, 有机层用水洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 剩余物通过柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{正己烷}):V(\text{乙酸乙酯})=1:4$]得 166 mg 深绿色固体 **1** (0.226 mmol, 6%)、766 mg 黑绿色固体 **2** (1.396 mmol, 37%) 和 234 mg 黄色固体 **3** (0.415 mmol, 11%)。分析数据与文献[8]一致。

3.3 (2,3-*n*)-苯并咪唑并红紫素-18 甲酯(**4**), (2,3-*o*)-苯并咪唑并红紫素-18 甲酯(**5**), 3-(1-乙酰氧乙基)-3-去乙烯基-(2,3-*n*)-苯并咪唑并红紫素-18 甲酯(**6**)和(2,3-*n*)-喹啉并焦脱镁叶绿酸甲酯(**7**)的合成

将 1265 mg 化合物 **3** (2.248 mmol) 溶解于 200 mL 吡啶中, 加入 0.5 mL 三氟乙酸、20 mL 乙酸和 600 mg 邻苯二胺(5.548 mmol), 室温搅拌 1.5 h, 减压除尽吡啶, 向所得浓缩物加水 and 二氯甲烷分层, 用二氯甲烷萃取水相, 合并有机层并水洗, 干燥后减压浓缩, 硅胶柱层析分离[展开剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=3:1$], 得到 249 mg 黄色固体 **4** (0.382 mmol, 17%), 29 mg 绿色固体 **5** (0.045 mmol, 2%), 64 mg 黑绿色固体 **6** (0.090 mmol, 4%) 和 214 mg 橙色固体 **7** (0.337 mmol, 15%)。化合物 **4**, **5** 和 **7** 的分析数据与文献[9]一致。

6: m.p. 208~211 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 424 (1.02×10^5), 482 (4.18×10^3), 510 (5.67×10^3), 552 (1.25×10^3), 664 (3.01×10^3), 724 (4.45×10^4) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.14 (br s, 1H, NH), 0.05 (br s, 1H, NH), 1.58 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.82 (1.81) (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.98~2.09, 2.35~2.57, 2.70~2.84 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 2.18 (d, $J=8.0$ Hz, 3H, 3a-CH₃), 2.29 (2.27), 3.11, 3.47 (3.44), 3.40, 3.59 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.51 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.39 (q, $J=7.4$ Hz, 1H, 17-H), 5.45 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 7.20 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, 3a-H), 8.59, 9.22 (9.21), 9.54 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3448 (N—H), 2915, 2847 (C—H), 1732, 1686 (C=O), 1614 (C=C), 1550 (chlorin skeleton), 1496, 1360, 1220, 1166, 1110, 977 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_5$: C 70.97, H 5.96, N 11.82; found C 71.17, H 5.77, N 11.98.

3.4 3-(2,2-二甲氧基乙基)-3-去乙烯基(2,3-*n*)-苯并咪唑并红紫素-18 甲酯(**8**)的合成

在 50 mL 二氯甲烷和 25 mL 甲醇混合液中溶解 207 mg 化合物 **4** (0.318 mmol), 在 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液中。在此温度下搅拌反应 15 min, 然后加入 30 mL 亚硫酸氢钠甲醇饱和溶液, 室温下搅拌 20 min 后滴加 2 mL 浓盐酸, 有大量白色沉淀生成, 过滤除去所生成的沉淀, 加水和

二氯甲烷萃取, 分出有机层并水洗, 干燥后减压浓缩, 硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=3:1$], 得到 177 mg 黑绿色固体 **8** (0.248 mmol), 产率为 78%。m.p. 201~203 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 374 (2.41×10^4), 422 (1.07×10^5), 484 (3.17×10^3), 552 (4.11×10^4), 664 (2.89×10^3), 720 (5.32×10^4) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.04 (br s, 1H, NH), 0.11 (br s, 1H, NH), 1.63 (t, $J=7.8$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.84 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.98~2.12, 2.40~2.58, 2.64~2.76 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.10, 3.30, 3.49 (2CH₃), 3.64 (2CH₃) (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.55 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.01 (d, $J=4.8$ Hz, 2H, 3a-H), 4.42 (q, $J=7.0$ Hz, 1H, 17-H), 4.97 (t, $J=4.8$ Hz, 1H, 3b-H), 5.47 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 7.47 (dd, $J=7.6$, 4.1 Hz, 2H, ArH), 7.96 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 8.66 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 8.57, 9.24, 9.31 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3419 (N—H), 2911, 2854 (C—H), 1733, 1686 (C=O), 1606 (C=C), 1502 (chlorin skeleton), 1492, 1360, 1218, 1087, 970, 905 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_5$: C 70.77, H 6.22, N 11.97; found C 70.64, H 6.13, N 12.02.

3.5 3-甲酰甲基(2,3-*n*)-苯并咪唑并红紫素-18 甲酯(**9**)的合成

将 78 mg 化合物 **8** (0.110 mmol) 溶解于 10 mL 80% 的甲酸水溶液中, 室温搅拌 4 h, 加 10 mL 水和 25 mL 二氯甲烷萃取, 分出水层, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 再水洗一次, 干燥浓缩后用硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=2:1$], 得到 60 mg 暗红色固体 **9** (0.090 mmol), 产率为 82%。m.p. 214~217 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 418 (1.41×10^5), 484 (8.67×10^3), 512 (3.77×10^3), 552 (4.44×10^4), 666 (2.11×10^3), 722 (1.07×10^5) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.60 (br s, 1H, NH), -0.14 (br s, 1H, NH), 1.47 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.88 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.99 (dd, $J=20.0$, 9.9 Hz, 1H, 17a-H), 2.48 (dd, $J=20$, 9.9 Hz, 2H, 17a+17b-H), 2.81 (t, $J=9.9$ Hz, 17b-H, 1H), 2.91, 3.05, 3.24, 3.65 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.32 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.40 (q, $J=7.4$ Hz, 1H, 18-H), 4.68 (s, 2H, 3b-H), 5.41 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, 17-H), 7.42 (dd, $J=7.5$, 4.3 Hz, 2H, ArH), 7.81 (dd, $J=7.5$, 4.3 Hz, 1H, ArH), 8.69 (dd, $J=7.5$, 4.3 Hz, 1H, ArH), 8.59, 8.80, 8.87 (each s, each 1H, *meso*-H), 10.11(s, 1H, 3b-CHO); IR (KBr) ν : 3428 (N—H), 2916, 2847 (C—H), 1736, 1708, 1695 (C=O), 1603 (C=C), 1533 (chlorin skeleton), 1433, 1358, 1217, 1084, 977, 893 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_4$: C

72.05, H 5.74, N 12.60; found C 72.24, H 5.90, N 12.55.

3.6 3-(3-喹啉基)(2,3-*n*)-苯并咪唑并红紫素-18 甲酯(10)的合成

将 214 mg 化合物 **9** (0.321 mmol) 溶解于 3 mL 四氢呋喃中, 加入 15 mL 乙醇钠/乙醇溶液(在 15 mL 无水乙醇中加入 300 mg 金属钠), 然后加入 121 mL 邻氨基苯甲醛, 氮气保护下室温搅拌 4 d, 加入含有 20 mL 25% 的乙酸溶液(使 pH 为 2~3), 再加入 30 mL 二氯甲烷, 水溶液用二氯甲烷萃取两次, 干燥, 重氮甲烷甲基化, 减压浓缩后经硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=3:1$], 得 80 mg 紫红色固体 **10** (0.106 mmol), 产率为 33%. m.p. 221~224 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 372 (4.89×10^4), 424 (1.02×10^5), 480 (7.14×10^3), 556 (3.26×10^4), 672 (1.42×10^3), 738 (5.92×10^4) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -1.02 (br s, 1H, NH), 0.07 (br s, 1H, NH), 1.61 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8b- CH_3), 1.79 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.95~2.05, 2.15~2.25, 2.29~2.34, 2.50~2.80 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 2.64, 2.72, 3.52, 4.65 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.23 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.35 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.53 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 7.45~7.59 (m, 6H, Qu-H+ArH), 7.95 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, ArH), 8.76 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 8.01~8.18 (br s, 2H, Qu-H), 8.25, 8.54, 9.32 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3427 (N—H), 2933, 2929 (C—H), 1719, 1705 (C=O), 1600 (C=C), 1578 (chlorin skeleton), 1435, 1382, 1234, 1161, 1067, 975 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_3$: C 75.08, H 5.50, N 13.04; found C 75.14, H 5.73, N 13.25.

3.7 3-甲酰基-3-去乙烯基(2,3-*o*)-苯并咪唑并红紫素-18 甲酯(11)的合成

将 52 mg **5** (0.080 mmol) 溶解在 15 mL 四氢呋喃中, 加入 0.5 mL 吡啶, 冷却到 0 °C, 剧烈搅拌条件下加入含有 60 mg (0.236 mmol) 四氧化锇的 8 mL 四氢呋喃溶液, 混合液 0 °C 搅拌反应 30 min, 然后室温搅拌反应 2 h, 加入过量的在 50% 甲醇水溶液中饱和的 NaHSO_3 溶液, 继续搅拌 40 min, 过滤, 滤液用二氯甲烷和水萃取, 有机相干燥后减压浓缩. 将浓缩物溶解于 30 mL 甲醇中; 同时将 400 mg NaIO_4 (1.868 mmol) 溶解于 20 mL 水中, 再加入 1 g 硅胶. 然后将两者合并, 反应体系的颜色迅速由墨绿色变为红棕色, 30 min 后反应完毕, 加入 150 mL 水和 180 mL 二氯甲烷, 过滤, 分出有机层, 干燥, 减压除溶剂, 用硅胶柱层析对浓缩物进行分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=3:1$], 得 40 mg 暗红色固体 **11** (0.061 mmol), 产率为 76%. m.p. 235~238 °C;

UV-vis (CHCl_3) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 426 (1.50×10^5), 552 (3.76×10^4), 670 (1.21×10^3), 728 (6.45×10^4), 758 (2.55×10^3) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.36 (br s, 1H, NH), 0.13 (br s, 1H, NH), 1.53 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8b- CH_3), 1.84 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.90~2.04, 2.20~2.32, 2.41~2.51, 2.72~2.83 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.00, 3.43, 3.60 (2 CH_3) (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.40 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.37 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.41 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 7.37 (t, $J=6.9$ Hz, 1H, ArH), 7.53 (d, $J=7.3$ Hz, 1H, ArH), 8.07 (br s, 1H, ArH), 8.68 (br s, 1H, Ph-H), 8.67, 9.08, 9.88 (each s, each 1H, *meso*-H), 11.28 (s, 1H, CHO); IR (KBr) ν : 3407 (N—H), 2915, 2847 (C—H), 1736, 1707, 1696 (C=O), 1665 (C=C), 1520 (chlorin skeleton), 1384, 1303, 1168, 1066, 983 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4$: C 71.76, H 5.56, N 12.87; found C 71.65, H 5.70, N 13.03.

3.8 3-(2,2-二甲氧基乙基)-3-去乙烯基-(2,3-*n*)-喹啉并焦脱镁叶绿酸甲酯(12)的合成

以化合物 **7** 替代化合物 **4**, 按照制备化合物 **8** 的方法合成, 产率 71%. m.p. 205~208 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 422 (1.58×10^5), 432 (1.56×10^5), 526 (2.37×10^4), 570 (1.11×10^3), 648 (1.74×10^4), 698 (9.48×10^4) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -1.03 (br s, 1H, NH), 0.50 (br s, 1H, NH), 1.68 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.91 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.33~2.41, 2.72~2.81, 2.90~3.00 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.29, 3.33, 3.61, 3.62 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.60 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, 8a-H), 4.10 (d, $J=4.9$ Hz, 2H, 3a-H), 4.54 (q, $J=7.0$ Hz, 1H, 18-H), 5.02 (t, $J=4.9$ Hz, 1H, 3b-H), 5.15 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, 17-H), 7.53~7.64 (m, 2H, ArH), 8.02 (d, $J=7.1$ Hz, 1H, ArH), 8.16 (d, $J=7.1$ Hz, 1H, ArH), 8.57, 9.27, 9.35 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3410 (N—H), 2937, 2918 (C—H), 1731 (C=O), 1622 (C=C), 1554 (chlorin skeleton), 1435, 1228, 1165, 1065, 985 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_4$: C 72.39, H 6.36, N 12.06; found C 72.18, H 6.74, N 12.19.

3.9 3-[3'(*R,S*)-(1'-吡啶基)]-3-去乙烯基(2,3-*o*)-苯并咪唑并红紫素-18 甲酯(13)的合成

88 mg 化合物 **5** (0.135 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷中, 加入 20 mL 重氮甲烷乙醚溶液, 室温下避光密封放置 32 h, 搅拌下加入 10 mL 乙酸以除去多余的重氮甲烷, 然后加入 30 mL 二氯甲烷和 30 mL 水分层, 有机相用水洗涤三次, 分出有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得剩余物用硅胶柱层析分离[展开剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=3:1$], 得到 32 mg 暗红色固体 **13** (0.046

mmol, 34%). m.p. 226~229 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 420 (1.15×10^5), 582 (3.34×10^4), 620 (5.75×10^3), 680 (2.19×10^4), 733 (6.79×10^4) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.07 (br s, 1H, NH), 0.17 (br s, 1H, NH), 1.66 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.78 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.01~2.10, 2.33~2.52, 2.74~2.81 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.11, 3.22 (3.21), 3.59, 3.89 (3.88) (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.63 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.40 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 4.77 (dtd, $J=15.2, 9.6, 2.8$, 1H, 3c-H), 5.46 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, 17-H), 5.48 (q, $J=9.6$ Hz, 1H, 3c-H), 6.54~6.61 (m, 1H, 3a-H), 7.44~7.49 (m, 2H, ArH), 8.75~8.78 (m, 1H, ArH), 7.94~7.96 (m, 1H, ArH), 8.62, 9.03 (9.01), 9.55 (9.56) (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3419 (N—H), 2940, 2917 (C—H), 1709, 1686 (C=O), 1669 (C=C), 1526 (chlorin skeleton), 1424, 1388, 1252, 1174, 999 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{O}_3$: C 71.08, H 5.82, N 16.17; found C 71.27, H 5.99, N 16.38.

3.10 3-[5'(*R/S*)-(3'-苯基-4,5-二氢异噻唑基)]-20-溴-3-去乙炔基(2,3-*n*)-喹啉并焦脱镁叶绿酸甲酯(14)、*trans*-3b-苯甲酰基-20-溴-(2,3-*n*)-喹啉并焦脱镁叶绿酸甲酯(15)和 20-溴-(2,3-*n*)-喹啉并焦脱镁叶绿酸甲酯(16)的合成

将 300 mg NBS (1.685 mmol) 悬浮于 2 mL 干燥的二氯甲烷中, 一次性加入 185 mg 苯甲醛肟(1.529 mmol), 20 min 后溴化反应结束, 再向反应体系加入 260 mg 化合物 **7** (0.410 mmol), 待其完全溶解后, 将溶解于 2 mL 氢氧化钠饱和甲醇溶液的 152 mg 三乙胺(1.505 mmol) 在 15 min 之内滴入反应液. 氮气保护, 室温搅拌反应 16 h, 加入 20 mL 二氯甲烷和 30 mL 水分层, 分出有机相后用水洗涤(20 mL $\times$ 3), 减压浓缩, 将剩余物通过柱层析分离混合物[洗脱剂: $V(\text{正己烷}): V(\text{乙酸乙酯})=3:1$]得 96 mg 深绿色固体 **14** (0.115 mmol, 28%), 34 mg 黄色固体 **15** (0.041 mmol, 10%) 和 12 mg 暗红色固体 **16** (0.016 mmol, 4%).

14: m.p. 220~223 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 444 (1.12×10^5), 578 (1.01×10^4), 658 (7.84×10^3), 708 (2.58×10^4) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.80 (br s, 1H, NH), -0.02 (br s, 1H, NH), 1.69 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, 8b- CH_3), 1.71 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.95~2.20, 2.30~2.47, 2.60~2.78 (each m, all 4H, 17a-H), 3.41, 3.56, 3.62, 3.79 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.67 (q, $J=7.0$ Hz, 1H, 18-H), 4.17~4.25 (m, 1H, 4'-H), 4.86 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, 8a-H), 5.19 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, 17-H), 5.23~5.44 (m, 1H, 4'-H), 7.32 (7.31) (t, $J=10.4$ Hz, 1H,

5'-H), 7.35~7.53 (m, 3H, ArH), 7.62~7.89 (m, 2H, ArH), 7.56 (t, $J=7.9$ Hz, 2H, ArH), 7.96 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, ArH), 8.01 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, ArH), 9.25 (9.21), 9.92 (9.88) (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3418 (N—H), 2917, 2846 (C—H), 1719 (C=O), 1600 (C=C), 1500 (chlorin skeleton), 1432, 1393, 1252, 1158, 1080, 893, 827 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{42}\text{BrN}_7\text{O}_3$: C 67.78, H 5.08, N 11.77; found C 67.63, H 5.11, N 11.59.

15: m.p. 218~221 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 436 (1.24×10^5), 522 (9.92×10^3), 566 (6.2×10^3), 648 (9.92×10^3), 720 (4.84×10^4) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.74 (br s, 1H, NH), 0.65 (br s, 1H, NH), 1.58 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, 8b- CH_3), 1.68 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.25~2.36, 2.37~2.50, 2.65~2.80 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.51 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, 8a-H), 3.08, 3.47, 3.52, 3.58 (each s, each 3H, OCH_3+CH_3), 4.83 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.19 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 7.03 (d, $J=14.1$ Hz, 1H, 3b-H), 7.53~7.58 (m, 5H, ArH), 7.70~7.74 (m, 2H, ArH), 7.98 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 8.16 (d, $J=14.1$ Hz, 1H, 3a-H), 9.12, 9.27 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3428 (N—H), 2913, 2848 (C—H), 1743, 1702 (C=O), 1601 (C=C), 1523 (chlorin skeleton), 1428, 1388, 1304, 1122, 1076, 1011, 974, 892 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{41}\text{BrN}_6\text{O}_3$: C 69.03, H 5.05, N 10.28; found C 69.23, H 5.21, N 10.25.

16: m.p. 198~201 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 424 (1.33×10^5), 446 (1.09×10^5), 592 (3.72×10^4), 654 (2.39×10^4), 714 (7.71×10^4) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.73 (br s, 1H, NH), 0.65 (br s, 1H, NH), 1.61 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, 8b- CH_3), 1.68 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.25~2.36, 2.37~2.50, 2.65~2.80 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.55 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, 8a-H), 3.11, 3.50, 3.57, 3.65 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 4.86 (q, $J=7.0$ Hz, 1H, 18-H), 5.19 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, 17-H), 6.07 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 6.35 (d, $J=11.5$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 7.83 (dd, $J=17.8, 11.5$ Hz, 1H, 3a-H), 9.17, 9.48 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3409 (N—H), 2935, 2912 (C—H), 1737 (C=O), 1605 (C=C), 1525 (chlorin skeleton), 1383, 1305, 1256, 1166, 1077, 892, 778 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{37}\text{BrN}_6\text{O}_2$: C 67.32, H 5.23, N 11.78; found C 67.51, H 5.33, N 11.90.

References

- [1] Kozyrev, A. N.; Chen, Y.-H.; Goswami, L. N.; Tabaczynski, W. A.; Pandey, P. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1949.
- [2] Lash, T. D. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2011**, *15*, 1093.

- [3] Springer, J. W.; Faries, K. M.; Diers, J. R.; Muthiah, C.; Mass, O.; Kee, H. L.; Kirmaier, C.; Jonathan S.; Lindsey, J. S.; Bocian, D. F.; Dewey Holten, D. *Photochem. Photobiol.* **2012**, *88*, 651.
- [4] Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 1353 (in Chinese).
(王进军, 有机化学, **2005**, *25*, 1353.)
- [5] (a) Jinadasa, R. G. W.; Hu, X.-K.; Vicente, M. G.; Smith, K. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7464.
(b) Kunieda, M.; Tamiaki, H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7686.
(c) Goswami, L. N.; Ethirajan, M.; Dobhal, M. P.; Zhang, M.; Misser, J. R.; Shibata, M.; Kadish, K. M.; Pandey, R. K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 568.
(d) Wu, J.; Yin, J.-G.; Liu, R.-R.; Yang, Z.; Wang, Z.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 149 (in Chinese).
(武进, 殷军港, 刘冉冉, 杨泽, 王振, 王进军, 有机化学, **2012**, *32*, 149.)
- [6] (a) Li, J.-Z.; Wang, J.-J.; Yoon, I.; Cui, B.-C.; Shim, Y. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1846.
(b) 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.)
- [7] Smith, K. M.; Gogg, D. A.; Simpson, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4946.
- [8] Wang, J.-J.; Han, G.-F.; Wu, X.-R.; Shim, Y.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 101 (in Chinese).
(王进军, 韩光范, 邬旭然, 沈荣基, 有机化学, **2005**, *25*, 101.)
- [9] Kozyrev, A. N.; Suresh, V.; Das, S.; Senge, M. O.; Shibata, M.; Dougherty, T. J.; Pandey, R. K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3353.
- [10] Ji, J.-Y.; Li, J.-Z.; Wang, H.; Li, F.-G.; Hang, G.-F.; Shim, Y.-K.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 1714 (in Chinese).
(纪建业, 李家柱, 王虎, 韩光范, 沈荣基, 王进军, 有机化学, **2006**, *26*, 1714.)
- [11] Yin, J.-G.; Li, Y.-W.; Li, J.-Z.; Zhang, Q.; Pei, W.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1217 (in Chinese).
(殷军港, 李韵伟, 李家柱, 张千, 裴文, 王进军, 有机化学, **2011**, *31*, 1217.)
- [12] (a) Houk, K. N.; Sins, J.; Duck, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7287.
(b) Houk, K. N.; Sins, J.; Watts, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301.
- [13] 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.)

(Zhao, C.)