焦脱镁叶绿酸-d 甲酯的化学修饰与叶绿素类二氢卟吩衍生物的合成

王 振^a 杨 泽^a 刘 洋^a 徐希森^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 叶绿素降解产物是合成光动力治疗药物的理想合成前体. 为了获得新型叶绿素类光敏剂, 以焦脱镁叶绿酸-d 甲酯为起始原料, 通过空气氧化反应、Knoevenagel 反应、Hener 反应、Tiffeneau-Demjanov 重排、Friedlaender 缩合和还原等经典化学反应对其甲酰基和外接环羰基实施化学修饰, 在 C(3)-位和外接 E-上建立了不同的化学结构, 合成出一系列具有叶绿素基本骨架结构的二氢卟吩衍生物, 讨论了分子结构与其紫外-可见光谱之间的联系, 并对相应的化学反应提出了可能的反应机理. 新报道的叶绿素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; 二氢卟吩; 焦脱镁叶绿酸-d 甲酯; 化学修饰

Chemical Modification of Methyl Pyropheophorbide-d and Synthesis of Chlorophyllous Chlorin Derivatives

Wang, Zhen^a Yang, Ze^a Liu, Yang^a Xu, Xisen^a Qi, Caixia^b 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 Chlorophyllous degraded products are ideal synthetic precursors for the synthesis of photodynamic therapy drugs. To obtain chlorophyllous photosensitizer, methyl pyropheophorbide-d was used as starting material, and its formyl and carbonyl groups on E-ring were modified by allomerization, Knoevenagel reaction, Hener reaction, Tiffeneau-Demjano rearrangement, Friedlaender condensation and reduction to build different chemical structures at 3-position and exocyclic E-ring. A series of chlorins with basic skeleton of chlorophyll were synthesized, and the relations between the molecular structures and their UV-Vis spectra were discussed. The possible mechanisms about corresponding reactions were tentatively proposed. The structures of new-reported chlorophyll derivatives were characterized by UV, IR, ¹H NMR and elemental analysis.

Keywords chlorophyll-a; chlorin; methyl pyropheophorbide-d; chemical modification

光敏剂是光动力疗法(Photodynamic therapy, 简称 PDT)的重要组成部分, 而叶绿素降解产物则具备成为优良的 PDT 抗癌药物的光物理、光化学和光生物性质等基本要素, 以叶绿素衍生物作为新一代光敏剂的合成前体, 在光动力抗癌药物的合成研究中日益引起人们的关注, 许多叶绿素同系物在 PDT 的药理试验和临床应用中已经显示出高效的抗癌活性和广阔的应用前景^[1-4]. 利用叶绿素-a 降解产物原有和新建甲酰基的化学修饰是获取具有新颖结构的二氢卟吩大环分子的重要合成策略, 特别是 N²¹-N²³ 轴向所引进的甲酰基不仅成功地提供了高活性的反应位点, 同时也有效地改善了

叶绿素衍生物的光物理性质^[5-7]. 为了进一步拓展叶绿素降解产物所连甲酰基的化学反应, 寻找低毒、高效的新型光动力抗癌药物, 本文从脱镁叶绿酸-d 甲酯开始, 通过 3-位上甲酰基和 E-环羰基的官能团转换, 完成了一系列具有叶绿素色基结构的二氢卟吩衍生物的合成.

选择脱镁叶绿酸-d 甲酯(**1a**, MPd)为起始原料, 在乙酸中回流脱去 13²-位甲氧甲酰基形成焦脱镁叶绿酸-d 甲酯(**1b**, MPPd), 由于对 MPd 所进行叶绿素酮的氧化反应(Allomerization)没有得到任何产物^[8], 因而改用封管条件下实施空气氧化, 结果分别给出 E-环烯醇醚化的二氢卟吩醛(**2**, 14%), 17-位尾端酯基交换的焦脱镁叶

* E-mail: wjj1955@163.com

Received July 17, 2012; revised August 20, 2012; published online August 22, 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 (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.

绿酸-d 乙酯(**3**, 10%), 13²-位单 α -氢氧化的二氢卟吩醛(**4**, 5%)和相应的 13²-位氧代焦脱镁叶绿酸-d 甲酯(**5**, 3%). 与其他活泼亚甲基的 Knoevenagel 反应不同, **1b** 与乙酰丙酮的缩合没有形成预期的反应产物, 而是以 46% 的产率生成 3b-位乙酰基取代的焦脱镁叶绿酸甲酯(**6**); 在碱性条件下, **1b** 与硝基甲烷可以顺利地发生 Hener 反应, 除了高产率地给出 3-位具有硝烷基醇结构的二氢卟吩(**7**)以外, 还得到 13% 的还原产物-3-羟甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**8**) (Scheme 1).

在碱性条件下尝试对脱镁叶绿酸-d 甲酯 **1a** 进行空气氧化, 没有获得预期的外接 E-环的氧化产物, 而是在复杂的混合产物中分离出 14% 的氧化重排产物 C(3)-甲酰基红紫素-18 (**9**); 改在乙酸中对其进行加热搅拌, 结果得到一对差向异构体 13²-羟基脱镁叶绿酸-d 甲酯(**10**). **1b** 与重氮甲烷的 Tiffeneau-Demjanov 重排反应生成 3-乙酰基取代的二氢卟吩 **11**, 继续与邻氨基苯甲醛发生 Friedlaender 缩合, 分离出 23% 的 C(3)-喹啉基取代的焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**12**). 盐酸羟胺与化合物 **1b** 的相互作用将醛基选择性肟化, 在得到 50% 的二氢卟吩缩醛(**13**)的同时, 还以 18% 的产率分离出二氢卟吩醛肟(**14**), 在酸性条件下用硼氢化钠对其进行还原, 以较低的产率得到二氢卟吩醛(**15**, 32%) (Scheme 2).

1 结果与讨论

1.1 焦脱镁叶绿酸-d 甲酯的化学反应活性

MPPd 的分子结构隶属于包含多种芳香性氮杂杂烯结构的二氢卟吩环系, 其中, 结构 **A** 则是对芳香性贡献最大的一种存在方式. 尽管 3-位甲酰基与大环色基可以形成共轭, 在一定程度上降低了碳氧双键的反应活性, 但是仍然能够发生各种典型的芳甲酰基反应^[12]. 处在 N²¹-N²³ 轴向的外接环羰基通过吸电子性的诱导和共轭效应降低了环电流密度, 形成了与 x 轴反向的偶极矩 μ , 从而提升了 3-位甲酰基的反应活性. 观察 MPPd 及其衍生物 **C** 和 **D** 的甲酰基质子和 20-*meso*-氢的化学位移, 可以清晰地看出其环电流的变化与外接环结构联系密切, 13²-去氧焦脱镁叶绿酸-d 甲酯 **B** 的甲酰基和 20-*meso*-氢的吸收信号出现在最低场($\delta_{3a}=11.65$, $\delta_{20}=8.96$) (图 1), 在 13²-位上连有更强吸电子性的二氰亚甲基二氢卟吩物 **C** 的相应质子在相对高场形成了共振($\delta_{3a}=11.36$, $\delta_{20}=8.62$), 而 MPPd 的相应质子的化学位移处于 **B** 和 **C** 的吸收信号的中间区域($\delta_{3a}=11.47$, $\delta_{20}=8.76$)^[13](图 1). 由于大环色基对周环外向质子的去屏蔽作用与环电流密度成正比. 因此, 外接环的吸电子能力越强, 其周环上质子所承受的去屏蔽作用越弱, 相应的振动频率越低,

Reagents and conditions: (a) AcOH/110 °C; (b) EtONa/EtOH; (c) TEA/CH₂(Ac)₂; (d) CH₃NO₂/TEA/MeOH

Scheme 1

Reagents and conditions: (a) LiOH/MeOH/THF ; (b) $\text{AcOH/80 } ^\circ\text{C}$; (c) $\text{CH}_2\text{N}_2/\text{MeOH/CH}_2\text{Cl}_2$; (d) $\text{NaOEt/EtOH/o-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CHO}$; (e) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl/MeOH}$; (f) $\text{TFA/NaBH}_4/\text{AcOH}$.

Scheme 2

图1 焦脱镁叶绿酸-d 甲酯及其同系物的 E-环结构与反应活性

Figure 1 The structures of E-ring of methyl pyropheophorbide-d and its homologs and their reactivities

相对少的电荷密度也促成了甲酰基具有更高的亲电反应活性。

3-位甲酰基的引入同样也影响着 E-羰基的化学反应。在碱性条件下, MPPd 的外接环碳氧双键同样可以发生互变异构, 其 C(3)-甲酰基的吸电子性很好地稳定了烯醇氧负离子 D, 使其较为容易地通过 a 途径与溶剂发生亲核反应而生成二氢卟吩烯醇醚 2。与焦脱镁叶绿酸-a 甲酯相比, MPPd 的甲酰基相应地提高了分子的氧化还原电位, 所以进一步通过 b 途径的空气氧化则相对

困难, 所得到的氧化产物 4 和 5 的产率相对较低。

与其他活泼亚甲基试剂的反应不同^[14], 乙酰丙酮与 3-位甲酰基的缩合反应并没有完全遵循 Knoevenagel 的反应历程, 在形成二氢卟吩醇中间体 E 以后, 与三乙胺作用所产生的二乙酰基负碳离子没有进攻 3b-氢质子, 而是对同碳上的乙酰基实施亲核加成。所得中间体 F 通过进一步的电子转移, 离去氢氧负离子和三乙酰甲烷后转化成二氢卟吩酮 6(图 2)。

图2 焦脱镁叶绿酸-d 甲酯的 3-位甲酰基和 E-环羰基的化学反应

Figure 2 The reactions of C(3)-vinyl group and cabonyl group of E-ring of methyl pyropheophorbide-d

图3 焦脱镁叶绿酸-d 甲酯的 N^{21} - N^{23} 轴向羰基的结构转换及其最大可见光吸收波长

Figure 3 Structural transformation of carbonyl groups along N^{21} - N^{23} axis of methyl pyropheophorbide-d and their maximum wave-lengths

硝基甲烷对 C(3)-甲酰基的 Hener 反应也仅仅完成碳氧双键的亲核加成, 在后续反应中, 硝基甲基负离子没有夺取处于羟基反向的氢质子脱水成烯, 而是进攻与色基形成反向的氢原子恢复成硝基甲烷分子, 而二氢卟吩大环则通过跨环电子转移转化为双向烯醇式中间体 G, 再捕获溶剂中的质子生成 MPPd 的还原产物 8。

1.2 MPPd 的化学结构修饰与其紫外-可见光谱变化

焦脱镁叶绿酸-d 甲酯 **1b** 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, 其轴向两端所连带的羰基以及转换的其他化学结构均对最大可见光吸收波长(Q_y)产生不同的影响。虽然化合物 **6**、**12** 和 **13** 在 3-位上连接的化学结构延长了二氢卟吩色基的共轭体系, 但其最大可见光的吸收波长都要低于 MPPd 的 Q_y 值, 除了所连接的复键官能团本身的吸电子能力以外, 其主要原因是具有较大空间位阻的环上取代基团不能与色基形成良好的共平面, 外接部分绕着连于大环的化学键会偏移一定的角度, 以回避可能形成的立体排斥。

另一方面, 如果 3-位上的复键转化为单键, 其大环分子的 Q_y 谱带将发生极为明显的蓝移。3-乙基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯 **A** 的最大可见光吸收出现在 656 nm 处^[15], 与 MPPd 相比大幅度蓝移了 38 nm。同系物 **7**、**8** 和 **14** 在 3-位上连有的取代基团同样不能与大环形成经典的共轭关系, 但其相应的吸收峰值均高于二氢卟吩 **A** 的 Q_y 值, 化合物 **14** 与 **A** 的 ΔQ_y 值甚至达到 22 nm。这些差异的形成可以归结为连接在 3a-或者 3b-位上的杂原子或者原子团的非经典电子效应, 3a-位上的氧原子均采取 sp^3 杂化的形式存在, 含有一对电子的非键的 sp^3 杂化轨道跨过 3a-碳原子与氮杂杂烯之间形成同超共轭效应, 在一定程度上扩展了大环分子的 π -电子离域范围, 降低了最高占有轨道(HOMO)和最低空轨道(LUMO)之间的电子激发能级。从而使得其最大可见光吸收发生一定程度的红移。比较 **14** 和 **8** 的最大可见光吸收峰值可以发现, 参与同超共轭的氧原子越多, 其 Q_y 红移的幅度越大。**7** 和 **8** 之间的 Q_y 值相差 4 nm, 其原因可能来自于 3b-位上硝基氮氧 π 键与色基所形成的远程同共轭效应。

2 结论

焦脱镁叶绿酸-d 甲酯的 3-位甲酰基和外接 E-环羰基具有典型的芳酰基和环酮反应活性, 通过各种经典的化学反应对其实施化学修饰, 能够沿着 N^{21} - N^{23} 轴向建立起不同的化学结构, 其分子结构的变化也对其紫外-可见光谱产生明显的影响。所引进的各种反应基团既可以调整和改善四吡咯大环分子的光物理性质, 也为合成出叶绿素类二氢卟吩衍生物提供了新的反应位点。

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-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。脱镁叶绿酸-d 甲酯 **1a** 按照文献[9]制备; 焦脱镁叶绿酸-d 甲酯 **1b** 按照文献[10]制备。

3.2 13^1 -乙氧基- $13^1, 13^2$ -去氢- 13^1 -去氧焦脱镁叶绿酸-d 甲酯(2)、焦脱镁叶绿酸-d 乙酯(3)、 13^2 -乙氧基焦脱镁叶绿酸-d 甲酯(4)和 13^2 -氧代焦脱镁叶绿酸-d 甲酯(5)的合成

在 25 mL 的 Schlenk 反应管中加入 15 mL 乙醇, 再加入 20 mg 金属钠, 待其溶解后相反应体系中加入含有 210 mg **1b** (0.330 mmol) 的 2 mL 乙醇溶液, 旋紧反应管旋塞, 在 100 °C 下搅拌反应 5 h。冷却后旋开旋塞, 将反应物倒入 20 mL 25% 的乙酸中搅拌 3 min, 加入 30 mL 二氯甲烷, 分出有机层, 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 26 mg 深绿色固体 **2** (0.046 mmol, 14%), 19 mg 红色固体 **3** (0.034 mmol, 10%), 10 mg 橘红色固体 **4** (0.017 mmol, 5%) 和 6 mg 黄色固体 **5** (0.010 mmol, 3%)。

2: m.p. 154~157 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 385 (0.89), 426 (1.00), 516 (0.17), 549 (0.14), 693 (0.81) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -2.58 (br s, 1H, NH), -0.60 (br s, 1H, NH), 1.47 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, $13^1\text{-OCH}_2\text{CH}_3$), 1.63 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.93 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.23~2.45, 2.56~2.64, 2.75~2.82 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 2.71, 3.15, 3.58, 3.71 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.57 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.04 (qd, $J=19.2, 7.0$ Hz, 1H, $13^1\text{-OCH}_2\text{CH}_3$), 4.12 (qd, $J=19.2, 7.0$ Hz, 1H, $13^1\text{-OCH}_2\text{CH}_3$), 4.38 (q, $J=7.4$ Hz, 1H, 18-H), 4.63 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, 17-H), 6.86 (s, 1H, 13^2-H), 8.89, 9.50, 10.12 (each s, each 1H, *meso*-H), 11.40 (s, 1H, CHO); IR (KBr) ν : 3470 (N—H), 2968, 2933 (CH), 1738, 1697 (C=O), 1601 (C=C), 1524 (chlorin skeleton), 1363, 1171, 1054, 811 cm^{-1} . 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 72.57, H 6.77, N 9.90。

3: m.p. 173~176 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 389 (0.88), 414 (1.00), 521 (0.13), 553 (0.13), 694 (0.54) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -0.30 (br s, 1H, NH), 0.65 (br s, 1H, NH), 1.18 (t, $J=7.1$ Hz, 3H,

17-CO₂CH₂CH₃), 1.66 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.86 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18-CH₃), 2.26~2.33, 2.55~2.63, 2.69~2.77 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.20, 3.65, 3.73 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.62 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.09 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, 17-CO₂CH₂CH₃), 4.38 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, 17-H), 4.57 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 5.17 (d, $J=19.9$ Hz, 1H, 13²-H), 5.33 (d, $J=19.9$ Hz, 1H, 13²-H), 8.80, 9.45, 10.12 (each s, each 1H, *meso*-H), 11.45 (s, 1H, CHO); IR (KBr) ν : 3464 (N—H), 2948, 2906 (C—H), 1729, 1697 (C=O), 1605 (C=C), 1505 (chlorin skeleton), 1441, 1258, 1166, 1174, 1085, 909 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₄H₃₆N₄O₄: C 72.32, H 6.43, N 9.92; found C 72.16, H 6.50, N 9.79.

4: m.p. 180~183 °C; UV-vis (CHCl₃) $\lambda_{\max}$ (relative intensity): 413 (1.00), 514 (0.15), 548 (0.11), 661 (0.21), 694 (0.62) nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : -2.47 (br s, 1H, NH), -0.57 (br s, 1H, NH), 1.45 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, 13²-OCH₂CH₃), 1.68 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.72 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.88~1.94, 2.24~2.38, 2.46~2.64 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.25, 3.65, 3.70, 3.77 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.64 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.26 (qd, $J=19.0, 7.0$ Hz, 1H, 13²-OCH₂CH₃), 4.46 (qd, $J=19.0, 7.0$ Hz, 1H, 13²-OCH₂CH₃), 4.48 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, 17-H), 4.67 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 6.76 (6.74) (s, 1H, 13²-H), 8.91, 9.50, 10.21 (each s, each 1H, *meso*-H), 11.49 (s, 1H, CHO); IR (KBr) ν : 3447 (N—H), 2933, 2872 (C—H), 1741, 1707 (C=O), 1600 (C=C), 1546 (chlorin skeleton), 1452, 12440, 1104, 1047, 909, 710 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₅H₃₈N₄O₅: C 70.69, H 6.44, N 9.42; found C 70.56, H 6.40, N 9.71.

5: m.p. 191~194 °C; UV-vis (CHCl₃) $\lambda_{\max}$ (relative intensity): 420 (1.00), 520 (0.12), 668 (0.23), 702 (0.41) nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : -0.30 (br s, 1H, NH), 0.65 (br s, 1H, NH), 1.74 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.90 (d, $J=7.4$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.97~2.07, 2.25~2.43, 2.67~2.85 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.37, 3.60, 3.81, 3.84 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.76 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.69 (q, $J=7.4$ Hz, 1H, 18-H), 5.18 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, 17-H), 9.09, 9.81, 10.63 (each s, each 1H, *meso*-H), 11.54 (s, 1H, CHO); IR (KBr) ν : 3463 (N—H), 2932, 2859 (C—H), 1731, 1719, 1708 (C=O), 1628 (C=C), 1562 (chlorin skeleton), 1467, 1380, 1264, 1107, 1028, 805 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₃H₃₂N₄O₅: C 70.20, H 5.71, N 9.92; found C 70.02, H 5.60, N 10.07.

3.2 3b-乙酰基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(6)的合成

将 68 mg 焦脱镁叶绿酸-d 甲酯 **1b** (0.124 mmol) 溶解于 10 mL 四氢呋喃, 在加入 0.1 mL 三乙胺后, 慢慢滴加溶解于 5 mL 四氢呋喃 68 mg 乙酰丙酮, 室温搅拌反应 46 h. 向反应体系加入 20 mL 水和 20 mL 二氯甲烷, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取(15 mL×3), 合并有机层并水洗, 用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 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 34 mg 黄色固体 **6** (0.057 mmol, 46%). m.p. 208~211 °C; UV-vis (CHCl₃) $\lambda_{\max}$ (relative intensity): 421 (1.00), 516 (0.14), 548 (0.12), 623 (0.10), 684 (0.62) nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : -1.90 (br s, 1H, NH), 0.02 (br s, 1H, NH), 1.72 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.85 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18-CH₃), 2.26~2.32, 2.55~2.64, 2.68~2.77 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 2.72, 3.30, 3.54, 3.62, 3.71 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.75 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, 18-H), 4.56 (q, $J=7.4$ Hz, 1H, 18-H), 5.17 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13²-H), 5.32 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13²-H), 7.38 (d, $J=16.4$ Hz, 1H, 3a-H), 9.03 (d, $J=16.4$ Hz, 1H, 3a-H), 8.76, 9.54, 9.64 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3457 (N—H), 2929 (C—H), 1741, 1707 (C=O), 1653 (C=C), 1566 (chlorin skeleton), 1464, 1382, 1267, 1097, 733 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₆H₃₈N₄O₄: C 73.20, H 6.48, N 9.48; found C 73.06, H 6.70, N 9.69.

3.3 3-(1-羟基-2-硝基乙基)-3-去乙烯基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(7)和 3-羟甲基-3-去乙烯基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(8)的合成

在含有 1 mL 三乙胺的 10 mL 二氯甲烷中溶解 106 mg **1b** (0.193 mmol), 再加入 1 mL 硝基甲烷. 室温搅拌反应 10 h, 先后向反应体系加入 30 mL 水、1 mL 乙酸和 20 mL 二氯甲烷, 分出有机层并水洗两次, 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 69 mg 黑绿色固体 **7** (0.112 mmol, 58%) 和 14 mg 黑绿色固体 **8** (0.025 mmol, 13%).

7: m.p. 214~217 °C; UV-vis (CHCl₃) $\lambda_{\max}$ (relative intensity): 410 (1.00), 506 (0.10), 536 (0.09), 608 (0.08), 666 (0.61) nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : -2.05 (br s, 1H, NH), 0.03 (br s, 1H, NH), 1.72 (t, $J=7.8$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.82 (1.80) (d, $J=7.4$ Hz, 3H, 18-CH₃), 2.27~2.35, 2.57~2.70 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.27, 3.45, 3.66, 3.67 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.72 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.28 (4.26) (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 17-H), 4.51 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H, 17-H), 4.93 (d, $J=13.2$ Hz, 1H, 3b-H), 5.10 (5.08) (d, $J=20.0$ Hz, 1H, 13²-H), 5.24 (5.20)

(d, $J=20.0$ Hz, 1H, 13^2 -H), 5.45 (dt, $J=13.2, 3.2$ Hz, 1H, 3b-H), 6.88 (dt, $J=3.2, 9.6$ Hz, 1H, 3a-H), 8.60 (8.59), 9.49 (9.48), 9.56 (9.57) (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3394 (N—H), 2941, 2850 (C—H), 1741, 1692 (C=O), 1611 (C=C), 1533 (chlorin skeleton), 1454, 1380, 1223, 1091, 902, 728 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_6$: C 66.76, H 6.10, N 11.45; found C 66.64, H 6.23, N 11.32.

8: m.p. 203~206 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 318 (0.23), 410 (1.00), 504 (0.11), 536 (0.10), 606 (0.09), 662 (0.55) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -1.85 (br s, 1H, NH), 0.08 (br s, 1H, NH), 1.70 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.81 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.23~2.33, 2.54~2.69 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.27, 3.43, 3.62, 3.66 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.68 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.25 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 4.47 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 17-H), 5.07 (d, $J=19.6$ Hz, 1H, 13^2 -H), 5.20 (d, $J=19.6$ Hz, 1H, 13^2 -H), 5.88 (d, $J=12.4$ Hz, 1H, 3a-H), 5.91 (d, $J=12.4$ Hz, 1H, 3a-H), 8.56, 9.43, 9.44 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3453 (N—H), 2930, 2858 (C—H), 1740, 1697 (C=O), 1641 (C=C), 1565 (chlorin skeleton), 1448, 1382, 1264, 1106, 1049, 806 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$: C 71.72, H 6.57, N 10.14; found C 71.56, H 6.70, N 10.02.

3.4 3-甲酰基红紫素-18 甲酯(9)的合成

将 96 mg 焦脱镁叶绿酸-d 甲酯 **1a** (0.174 mmol) 溶解于 30 mL 四氢呋喃中, 再加入由氢氧化锂饱和的 2 mL 甲醇溶液, 盖上瓶塞室温搅拌 6 h. 加入 25 mL 冰水, 然后搅拌下滴加浓盐酸, 调节 pH 为 2~3, 加入 25 mL 二氯甲烷分层, 用二氯甲烷萃取水相(15 mL $\times$ 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 250 mL 含有 5% 浓硫酸的甲醇溶剂, 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[展开剂: $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{正己烷})=1:4$] 得 15 mg 黄色固体 **9** (0.024 mmol, 14%). 其物理常数及分析数据与文献[11]一致.

3.5 13^2 -(*R/S*)- 13^2 -羟基脱镁叶绿酸-d 甲酯(10)的合成

将 112 mg 脱镁叶绿酸-d 甲酯 **1a** (0.176 mmol) 溶解于 25 mL 乙酸中, 于三口反应瓶中在 80 $^{\circ}\text{C}$ 水浴通入空气搅拌反应 24 h, 冷却至室温后加入 25 mL 水和 25 mL 二氯甲烷分层, 用二氯甲烷萃取有水相(16 mL $\times$ 2), 合并有机层, 先后用水、碳酸氢钠饱和溶液和水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压除溶剂, 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: $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{正己烷})=1:4$] 得 30 mg 黄色固体 13^2 -羟基脱镁叶绿酸-d 甲酯 **10** (0.048 mmol), 产率为 27%. m.p. 235~238 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 386 (0.94), 422 (1.00), 516 (0.115), 548 (0.14), 696 (0.77) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -2.13 (-2.05) (br s, 1H, NH), -0.20 (br s, 1H, NH), 1.63 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.72 (1.71) (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8b- CH_3), 1.97~2.12, 2.14~2.37, 2.42~2.57, 2.93~3.00 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.32, 3.62 (3.57), 3.68 (3.66), 3.77 (3.76), 3.78 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.73 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.23 (4.65) (d, $J=8.8$ Hz, 1H, 17-H), 4.57 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.60 (5.39) (s, 1H, 13^2 -O-H), 8.90 (8.87), 9.72 (9.68), 10.38 (10.35) (each s, each 1H, *meso*-H), 11.54 (11.53) (s, 1H, CHO); IR (KBr) ν : 3484 (N—H), 2931 (C—H), 1740, 1705 (C=O), 1609 (C=C), 1549 (chlorin skeleton), 1439, 1379, 1226, 1193, 904 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_7$: C 67.29, H 5.81, N 8.97; found C 67.39, H 5.70, N 9.12.

3.6 3-(2'-喹啉基)-3-去乙炔基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(12)的合成

将 73 mg 化合物 **11** (0.129 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 80 mg 金属钠), 然后加入 40 mg 邻氨基苯甲醛, 氮气保护下室温搅拌 2 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 20 mg 紫红色固体 **12** (0.030 mmol), 产率为 23%. m.p. 201~204 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 411 (1.00), 507 (0.10), 537 (0.08), 556 (0.05), 608 (0.07), 665 (0.43) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -1.60 (br s, 1H, NH), 0.30 (br s, 1H, NH), 1.65 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8b- CH_3), 1.78 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.27~2.50, 2.64~2.76 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.01, 3.43, 3.65, 3.70 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.68 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.36 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 4.56 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.16 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13^2 -H), 5.36 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13^2 -H), 7.79 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, Qu-H), 7.95 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Qu-H), 8.14 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Qu-H), 8.42 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Qu-H), 8.90 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Qu-H), 9.60 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Qu-H), 8.71, 9.17, 9.56 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3475 (N—H), 2929, 2859 (C—H), 1740, 1700 (C=O), 1622 (C=C), 1578 (chlorin skeleton), 1455, 1225, 1067, 1024, 986 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$:

C 75.79, H 6.05, N 10.78; found C 75.66, H 5.93, N 10.55.

3.7 3-二甲氧甲基 3-去乙炔基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(13)和3-肟基 3-去乙炔基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(14)的合成

将 140 mg MPPd **1b** (0.254 mmol) 溶解于 10 mL 甲醇中, 加入溶于 15 mL 甲醇的 160 mg 盐酸羟胺, 再加入 0.2 mL 浓盐酸, 室温搅拌 2 h, 加入 20 mL 水和 30 mL 二氯甲烷促使反应体系分层, 分出有机层后用二氯甲烷萃取水层(15 mL $\times$ 3), 合并有机相并水洗, 无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂后经薄板层析分离[展开剂: $V(\text{苯}):V(\text{丙酮})=10:1$], 得到 72 mg 绿色产物 **13** (0.127 mmol, 50%) 和 28 mg 绿色产物 **14** (0.046 mmol, 18%).

13: m.p. 235~238 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 416 (1.00), 512 (0.13), 542 (0.11), 618 (0.09), 678 (0.56) nm; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : -2.15 (br s, 1H, NH), -0.06 (br s, 1H, NH), 1.59 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.84 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.40~2.45, 2.53~2.68, 2.77~2.82 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.04, 3.46, 3.67, 3.70 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.48 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.32 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 4.55 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 17-H), 5.16 (d, $J=19.6$ Hz, 1H, 13^2-H), 5.35 (d, $J=19.6$ Hz, 1H, 13^2-H), 8.51 (br s, 1H, 3a-HC=NOH), 8.56, 9.42, 9.63 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3428 (N—H), 2937, 2859 (C—H), 1731, 1691 (C=O), 1634 (C=C), 1492 (chlorin skeleton), 1386, 1226, 1171, 992 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4$: C 70.07, H 6.24, N 12.38; found C 69.89, H 6.11, N 12.56.

14: m.p. 194~197 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 416 (1.00), 514 (0.13), 542 (0.11), 618 (0.09), 678 (0.56) nm; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : -1.78 (br s, 1H, NH), -0.11 (br s, 1H, NH), 1.73 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.85 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.22~2.39, 2.53~2.64, 2.66~2.78 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.30, 3.53, 3.64, 3.71, 3.74 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.73 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.35 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 4.52 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 17-H), 5.17 (d, $J=20.0$ Hz, 1H, 13^2-H), 5.32 (d, $J=20.0$ Hz, 1H, 13^2-H), 6.87 (s, 1H, 3a-H), 8.63, 9.55, 9.80 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3398 (N—H), 2929, 2873 (C—H), 17337, 1693 (C=O), 1625 (C=C), 1503 (chlorin skeleton), 1387, 1176, 1122, 995 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5$: C 70.45, H 6.76, N 9.39; found C 70.70, H 6.59, N 9.47.

3.8 13¹-去氧焦脱镁叶绿酸-d 甲酯(15)的合成

将 59 mg 化合物 **14** (0.099 mmol) 溶解于 10 mL 二氯甲烷, 再加入 1 mL 三氟乙酸, 0 °C 下于 15 min 内加入

150 mg 硼氢化钠, 升温至室温并搅拌反应 3 h; 加入 80 mL 饱和氯化铵溶液并搅拌 2 min, 再加入 150 mL 80% 的乙酸溶液 50 °C 搅拌 1 h; 先后加入 200 mL 水和 250 mL 二氯甲烷进行分层, 水层用二氯甲烷萃取(80 mL $\times$ 2); 合并有机相并用水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 层析柱分离[$V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=3:1$], 得到 17 mg 红棕色固体 **15** (0.032 mmol), 产率 32%. UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 418 (1.00), 514 (0.11), 550 (0.08), 610 (0.06), 664 (0.36) nm; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : -2.78 (br s, 1H, NH), -1.16 (br s, 1H, NH), 1.68 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, 8b- CH_3), 1.78 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.10~2.32, 2.48~2.78 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.32, 3.35, 3.55, 3.75 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.70 (q, $J=7.6$ Hz, 1H, 8a-H), 3.97 (br s, 2H, 13^1-H), 4.38 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, 17-H), 4.57 (q, $J=7.1$ Hz, 1H, 18-H), 4.62~4.88 (m, 2H, 13^2-H), 8.90, 9.29, 10.38 (each s, each 1H, *meso*-H), 11.58 (s, 1H, CHO); IR (KBr) ν : 3417 (N—H), 2929, 2873 (C—H), 1740 (C=O), 1608 (C=C), 1504 (chlorin skeleton), 1458, 1374, 1171, 1066, 993 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3$: C 73.85, H 6.76, N 10.44; found C 73.63, H 6.70, N 10.59.

References

- [1] (a) Lash, T. D. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2011**, 15, 1093.
(b) Washington, I.; Zhou, J.-L.; Jockusch, S.; Turro, N. J.; Nakanishi, K.; Sparrowb, J. R. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2007**, 6, 775.
- [2] (a) Kozyrev, A. N.; Chen, Y.-H.; Goswami, L. N.; Tabaczynski, W. A.; Pandey, P. K. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1949.
(b) Hynninen, P. H.; Hyvärinen, K. H. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4055.
- [3] (a) 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.
(b) Washington, I.; Brooks, C.; Turro, N. J.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126(32), 9893.
- [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) 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.
(b) Kunieda, M.; Tamiaki, H. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7686.
(c) Jinadasa, R. G. W.; Hu, X.-K.; Vicente, M. G.; Smith, K. M. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 7464.
(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] (a) Sasaki, S.; Yoshizato, M.; Kunieda, M.; Tamiaki, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5287.

- (b) Dougherty, T. J.; Sumlin, A. B.; Greco, W. R.; Weishaupt, K. R.; Vaughan, L. A.; Pandey, R. K. *Photochem. Photobiol.* **2002**, 76(1), 97.
- (c) Battersby, A. R. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 507.
- [8] Wang, P. *M.S. Thesis*, Yantai University, Yantai, **2009** (in Chinese).
(王朋, 硕士论文, 烟台大学, 烟台, **2009**.)
- [9] Smith, K. M.; Gogg, D. A.; Simpson, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4946.
- [10] 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.)
- [11] Han, G.-F.; Wang, J.-J.; Xu, Y.; Shim, Y.-J. *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.)
- [12] Pavlov, V. Y.; Ponomarev, G. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, 40(4), 393.
- [13] Wang, J. J.; Ji, J. Y.; Han, G.-F.; Wu, X.-R.; Wang, L.-M.; Shin, R. K. *Acta Chim. Sinica* **2004**, 62(3), 302 (in Chinese).
(王进军, 纪建业, 韩光范, 邬旭然, 王鲁敏, 沈荣基, 化学学报, **2006**, 62(3), 302.)
- [14] (a) Tamiaki, H.; Kouraba, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 10677.
(b) Wang, J.-J.; Wu, X.-R.; Han, G.-F.; Shim, R.-K. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, 25, 313 (in Chinese).
(王进军, 邬旭然, 韩光范, 沈荣基, 有机化学, **2005**, 25, 313.)
- [15] Zhang, P. *M.S. Thesis*, Yantai University, Yantai, **2010** (in Chinese).
(张朋, 硕士论文, 烟台大学, 烟台, **2010**.)

(Lu, Y.)