具有长波吸收的(焦)脱镁叶绿酸衍生物的合成及其电子光谱

杨 泽^a 王 振^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 以脱镁叶绿酸-a 甲酯和脱镁叶绿酸-b 甲酯为起始原料, 通过 3-位乙烯基、外接 E-环和 20-*meso*-位的化学修饰, 在脱镁叶绿酸-a 甲酯周环上建立了不同的羰基结构. 利用脱镁叶绿酸-a 甲酯的所建羰基和脱镁叶绿酸-b 甲酯的原有 7-位甲酰基分别与丙二腈进行 Knoevenagel 缩合反应, 在二氢卟吩的不同位置引进了 β,β -二氰亚甲基结构, 完成一系列具有长波吸收的叶绿素类二氢卟吩衍生物的合成, 讨论了 β,β -二氰亚甲基的引入对大环分子的化学活性和电子光谱的影响, 并对相应的化学反应提出可能的反应机理. 未见报道的 10 个叶绿素-a 衍生物均经 UV, IR, ¹H NMR 及元素分析证明其结构.

关键词 叶绿素; (焦)脱镁叶绿酸; 二氢卟吩; 合成; 电子光谱

Synthesis of (Pyro)pheophorbide Derivatives with Long Wavelength Absorption and Their Electronic Spectra

Yang, Ze^a Wang, Zhen^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 Methyl pheophorbide-a and b were used as starting material. The different carbonyl groups were built along the periphery of methyl pheophorbide-a by modifying for C(3)-vinyl group, exocyclic E-ring and 20-*meso*-position. Making use of these carbonyl groups or original C(7)-formyl group of pheophorbide-b introduced β,β -dicyanomethylene moiety at different positions by Knoevenagel condensation with malononitrile to synthesize a series of chlorophyllous chlorin derivatives with long wavelength absorption. The effect on the electronic spectra and chemical activities of macrocycle molecule due to introduction of β,β -dicyanomethylene moiety were discussed, and the possible mechanisms about corresponding reactions were tentatively proposed. The structures of all new chlorin derivatives were characterized by ¹H NMR, UV, IR spectra and elemental analysis.

Keywords chlorophyll; (pyro)pheophorbide; chlorin; synthesis; electronic spectra

尽管天然细菌叶绿素及其人工合成同系物的光物理性质可以完全满足光动力治疗(Photodynamic therapy, 简称 PDT)的基本要求, 同时在药理试验和临床应用中显示出高效的光动力抗癌活性, 但其细菌二氢卟吩(四氢卟吩)大环结构的光热稳定性极差, 对体内自然的生理环境相当敏感, 在治疗过程中非常容易转化成相对稳定的二氢卟吩环系, 分子的最大可见光吸收(Qy 吸收)也随之发生大幅度蓝移^[1~3]. 二氢卟吩碳架的形成减损了光敏剂对生物组织的穿透能力, 所导致的光热敏感度

和光毒活性的降低将直接影响着 PDT 疗效, 因而使得细菌二氢卟吩类光敏剂在光动力治疗的应用中受到了严重限制. 因此, 如何获取稳定的长波光敏剂(Qy > 700 nm)一直是光动力治疗中的重要研究内容^[4~6], 而叶绿素衍生物的非对称性化学结构、多取代活性官能团和稳定的光敏性质则是制备理想 PDT 光敏剂的良好基础条件. 在前期的叶绿素化学的研究中, 我们通过对叶绿素-a 降解产物的结构修饰, 合成出大量的具有叶绿素基本碳架的新型二氢卟吩衍生物, 其中, 许多四吡咯大环

* E-mail: wjj1955@163.com

Received September 6, 2012; revised September 23, 2012; published online October 11, 2012.

Project supported by the Technology Cooperation between Governments of China and Hungary and the 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.

化合物已经表现出非常理想的光动力活性^[7~10]。为了寻找具有长波吸收和结构稳定的光动力治疗药物,进一步考察和拓展叶绿素的化学反应范围,从脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1a**)和脱镁叶绿酸-b 甲酯(**1b**)开始,在其二氢卟吩色基上构建 β,β -二氰亚甲基和其他不饱和结构来扩展大环分子的共轭体系,研究了强吸电子基团的引入对四吡咯大环的化学活性及其电子光谱所产生的影响,进而完成了一系列最大可见光吸收大于 700 nm 的叶绿素类二氢卟吩衍生物的合成。

首先将 **1a** 在乙酸中回流转化成焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1c**),不经分离,直接在碱性条件下使其 E-环羰基与丙二腈发生 Knoevenagel 缩合反应,以 41% 的产率生成 13¹-位二氰亚甲基取代的二氢卟吩(**2**)。选择四氧化锇和高碘酸钠为氧化剂,对 **2** 的 3-位乙烯基实施氧化,分别分离出 13¹-二氰亚甲基二氢卟吩醛(**3**, 31%)和焦脱镁叶绿酸-d 甲酯(**4**, 17%)。改用较弱氧化性的硝酸铈进行氧化反应,结果得到 71% 的 C(3)-乙烯基的氧化产物 **5**,而其 13²-位的双键则保持不变。二氢卟吩醛 **3** 与甲基溴化镁的 Gerignad 反应以中等产率生成二氢卟吩醇(**6**, 56%),再选用 *N*-甲基吗啉氮氧化物和高钨酸四正丙基铵

(TPAP)对其进行氧化,以 43% 的产率得到 3a-乙酰基取代的焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**7**)。考虑到不同位置引入吸电子取代基团对大环分子的光物理性质可能产生不同的影响,利用脱镁叶绿酸-b 甲酯 **1b** 的 7-位上原有甲酰基与丙二腈进行缩合反应,在相同的 Knoevenagel 反应条件下,仅仅得到 9% 的期待产物-7-二氰亚甲基脱镁叶绿酸-a 甲酯(**8**),令人诧异的是分离出大量的起始原料 **1a** (62%) (Scheme 1)。

为了在 N²¹-N²³ 轴向上扩展二氢卟吩的共轭体系,通过二氢卟吩醛 **3** 与苄基三苯基磷的 Wittig 反应得到由顺反异构体 **9a** 和 **9b** 组成的混合物,二者没有进一步的分离,在三乙胺存在下与丙二腈直接进行 Knoevenagel 缩合反应,从反应混合物中分别出 11% 的顺式 C(3b)-苄基取代的二氢卟吩 **10a** 和 34% 的反式 C(3b)-苄基取代的二氢卟吩 **10b**。

叶绿素降解产物中 20-位取代基团可以改善大环分子的电子光谱^[8],为此,在吡啶中将主产物 *E*-式异构体 **10b** 与乙酸镍共回流得到二氢卟吩镍配合物(**11**, 61%),然后在酸性条件下与 *N,N*-二甲基丙烯酰胺进行 Vilsmeier 反应,在 20-*meso*-位上引进甲酰乙烯基,以

Scheme 1

24%的产率分离出二氢卟吩镍配合物(**12**)。选择 13²-氧化焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**13**)与丙二腈进行缩合, 结果 13¹-位羰基转化成二氰亚甲基。所生成的二氢卟吩酮 **14** 与 *N*-氯代丁二酰亚胺(NCS)进行亲电取代反应, 以 41% 的产率分离出 20-位氯代二氢卟吩 **15** (Scheme 2)。

1 结果与讨论

1.1 13¹-位 β,β -二氰亚甲基的引入对大环分子化学活性的影响

焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1c**)的二氮杂[18]轮烯色基属于芳香性共轭体系, 与其他芳香性 π -体系相似, 在其大环分子的平面上可以形成相应的环电流, 同时也表现出极为明显的亲电取代的反应特征^[9]。当二氢卟吩 **2** 的 E-环羰基转换成 β,β -二氰亚甲基以后, 在 13¹-位上引进一个更为强烈的吸电子取代基团, 其综合的电子效应导致了芳香性大环上的环电流密度有所离散, 在一定程度上钝化了二氢卟吩大环的化学反应活性。与脱镁叶绿酸-a 甲酯 **1a** 及其同系物相比, 其亲电性的 Vilsmeier 反应、氯代反应和氧化反应的速度以及反应产率都要相对降低^[6c,11]。

13¹-位上的两个氰基的吸电子作用提升了二氢卟吩

2 的氧化还原电位^[13], 因而降低了大环分子中具有烯烃特征的碳碳双键的还原能力。焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1c**)与四氧化钼氧化反应仅需 1h, 且产率达到 92%; 而化合物 **2** 的相同反应时间大约是前者的 3 倍, 但 C(3)-双键的氧化总产率却低于 70%。化合物 **2** 的 3-位乙烯基和 13¹-位二氰亚甲基同时氧化后给出 **4**, 而两个双键的氧化顺序也是首先发生在电子云密度较强的 C(3)-乙烯基上, 即氧化途径 **a** 优先于途径 **b**, 否则应该检测出焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1c**)的存在。选用氧化能力较弱的硝酸铈作为氧化剂对化合物 **2** 实施氧化, 只有 3-位乙烯基被氧化成甲酰甲基, 而 13²-位上具有较低电子云密度的碳碳双键并没有发生任何变化。

当脱镁叶绿酸-b 甲酯 **1b** 的 7-位甲酰基转化为二氰亚甲基的时候, 主要产物为 C(7)-醛基的还原产物 **1a**, 而期待的缩合产物 **7** 的产率仅为 9%。由于 7-位甲酰基所连接的双键游离于芳香性二氮杂[18]轮烯之外, 因而带有烯醛结构的特性。在碱性试剂促进下首先异构成烯醇氧负离子 **B**, 并于丙二腈发生取代反应形成烯醇醚 **C**, 经电子转移转化成内盐中间体 **D**, 所释出的极为活泼的氰基甲醛 **E** 随即与三乙胺发生亲核加成反应而生成四面体中间体 **F**, 在其羰基恢复过程中给出的负氢离子并

Scheme 2

图1 焦脱镁叶绿酸-a 甲酯的共轭体系及其 13²-二氰亚甲基衍生物的氧化反应活性

Figure 1 Conjugated system of methyl pyropheophorbide-a and the oxidation reaction activity of its 13²-dicyanomethylene derivative

图2 焦脱镁叶绿酸-b 甲酯向焦脱镁叶绿酸-a 甲酯的转化历程

Figure 2 Conversion process from methyl pyropheophorbide-b to methyl pyropheophorbide-a

与 **D** 的 7b-位 的正电荷连接, 最后, 负氮离子 **G** 夺取溶剂中的质子而转化成脱镁叶绿酸-a 甲酯 **1a**。

脱镁叶绿酸-b 甲酯 **1b** 的 7-位甲酰基连接于游离于芳香性氮杂环烯之外的 B 环上, 在一定程度上更具有烯醛的化学特征。我们发现, 在其他的碱性或者酸性环境中, 其 7-位甲酰基也很容易转化成甲基而形成脱镁叶绿酸-a 甲酯 **1a**, 而在相同条件下, 脱镁叶绿酸-d 甲酯 **4** 和 12-位甲酰基脱镁叶绿酸-a 甲酯中的醛基则稳定存在^[7c]。这种结构变化说明: 叶绿素大环上的 7-位甲酰基的稳定性要远低于其他直接连接在芳香性色基上甲酰基, 或许, 这是天然产物中所含叶绿素-a 的含量高于叶绿素-b 数倍的原因之一。

1.2 β,β -二氰亚甲基的引入与其最大可见光吸收的变化

叶绿素及其衍生物的 N²¹-N²³ 轴向组成了大环分子中最为广泛的离域区域, 而 N²²-N²⁴ 轴向的两个吡咯子环均没有包含在芳香性氮杂环烯之内, 即使在 B 或者 D 子环上连接复键结构也不能有效地扩大二氢卟吩色基的共轭 π -体系, 甚至在 7-位上连有甲酰基的时候, 其最大可见光的吸收波长发生了大幅度的蓝移^[14](图 3)。然而, 当羰基双键转化成 β,β -二氰亚甲基时, 其最大可见

光吸收(Qy 值)均产生相应幅度的红移。二氢卟吩 **2** 的 Qy 吸收比焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1c**)的相应波长红移了 26 nm; C(3b)-苯基取代的顺反异构体焦脱镁叶绿酸-a 甲酯 **9a** 和 **9b** 与丙二腈发生 Knoevenagel 反应以后, 其缩合产物 **10a** 和 **10b** 的最大可见光吸收峰分别红移了 36 和 26 nm^[15]。其中, 顺式异构体 **10a** 的红移距离相对更远, 其原因可能是二氰亚甲基的引入改善了 N²¹-N²³ 轴向 π -体系的共轭效果, C(3)-位上所连有的碳碳双键和苯

图3 焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1c**)和 13²-二氰亚甲基衍生物 **2** 的紫外-可见光谱

Figure 3 UV-Vis spectra of methyl pyropheophorbide-a (**1c**) and its 13²-dicyanomethylene derivative

环与二氢卟吩色基共平面的程度则有所提高. 二氢卟吩 **3**, **6**, **7** 和 **8** 的 3-位上分别连有甲酰基、羟乙基、乙酰基和甲酰乙基, 与其 13¹-位非二氰亚甲基取代同系物的 Qy 值相比, 它们的 ΔQ_y 值分别为 32, 27, 30 和 36 nm^[14]. 当在 7-位引进二氰亚甲基时, 化合物 **8** 的最大可见光吸收也比脱镁叶绿酸-b 甲酯 **1b** 的相应吸收增长 10 nm^[15].

与进行 Knoevenagel 反应的前体相比, 13¹-二氰亚甲基二氢卟吩 **2** 的电子光谱存在着两个明显的区别, 其一是 Soret 谱带的半高全宽值(Fwhm 值)相对较大, 其二是 Soret 和 Qy 的峰值比(Soret/Qy)相对较小. 前者说明 13¹-二氰亚甲基的引入一方面破坏了原有分子的对称性, 使得原来相近的电子跃迁在能级上发生变化. 二氰亚甲基本身也可能在 Soret 谱带附近形成了更多能量相近的 $n-\pi^*$ 或者 $\pi-\pi^*$ 电子跃迁; 后者则由于 β,β -二氰亚甲基的碳碳双键和碳氮三键扩展了大环分子的共轭区域, 相应地降低了最高占有轨道(HOMO)和最低空轨道(LUMO)之间的能级差别, 使得相应的电子跃迁需要相对较小的能量激发. 同时, 最大的共轭 π -体系中的两个氰基沿着 N²¹-N²³ 轴形成了一定的对称性, 也可能提高了 HOMO 轨道中的电子向 LUMO 轨道跃迁的发生几率.

在 β,β -二氰亚甲基取代的二氢卟吩光谱中, 普遍存在着较低的 Soret 和 Qy 的峰值比, 因此, 其四吡咯大环分子对最长吸收波长的光能够形成很强的吸收能力. 在叶绿素大环上引进 β,β -二氰亚甲基结构, 既可以延伸分子的最大可见光的吸收波长, 又可以提升相应的吸收强度, 在合成新型 PDT 光敏剂的研究中更具有实际意义.

2 结论

通过对叶绿素降解产物的化学修饰, 在其二氢卟吩周环上建立多种羰基结构, 利用其与丙二腈的 Knoevenagel 缩合反应, 在大环分子的不同位置上可以建立 β,β -二氰亚甲基成分. 二氰亚甲基的引入不仅使得最大可见光的吸收波长发生大幅度红移, 也能够有效地提高 Qy 谱带的摩尔吸光系数, 同时, 对大环分子的反应活性也产生明显的影响. 在叶绿素衍生物的碳架上建立 β,β -二氰亚甲基结构, 可以调整和改善四吡咯大环分子的光物理性质和化学反应活性, 为合成具有长波吸收的新型叶绿素类二氢卟吩衍生物提供了新的切入途径.

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. 脱镁叶绿酸-a 甲酯 **1a** 按文献[13]制备; 脱镁叶绿酸-b 甲酯(**9**)按文献[15]制备; 13²-氧代焦脱镁叶绿酸-a 甲酯 **13** 按文献[17]制备; 二氢卟吩 **2**, **3** 和 **4** 按文献[18, 19]制备.

3.2 3-甲酰甲基-13¹- β,β -二氰亚甲基-3-去乙烯基焦脱镁叶绿酸-d 甲酯(**5**)的合成

在 50 mL 二氯甲烷和 25 mL 甲醇混合液中溶解 200 mg 的化合物 **2** (0.335 mmol), 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 亚硫酸钠的甲醇饱和溶液, 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 146 mg 暗红色固体产物 **5** (0.238 mmol), 产率 71%. m.p. 188~191 °C; UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} (relative intensity): 430, 0.95, 449 (1.00), 529 (0.13), 569 (0.16), 640 (0.29), 698 (1.08) nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : -1.11 (br, 1H, NH), 0.65 (br s, 1H, NH), 1.56 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.79 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.98~2.08, 2.23~2.35, 2.42~2.60 (each m, all 4H, 17a+7b-H), 2.97, 3.19, 3.28, 3.66 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.57 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.05 (d, $J=9.5$ Hz, 1H, 17-H), 4.34 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 4.83 (d, $J=1.5$ Hz, 2H, 3a-H), 8.41, 8.85, 8.95 (each s, each 1H, *meso*-H), 10.15 (d, $J=1.5$ Hz, 1H, formyl-H); IR (KBr) ν : 3443 (N—H), 2958 (C—H), 1689~1737 (C=O), 1655 (C=C), 1527 (chlorin skeleton), 1400, 1286, 1189, 1093 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₇H₃₆N₆O₃: C 72.53, H 5.92, N 13.72; found C 72.38, H 5.77, N 13.68.

3.3 3-(1-羟基乙基)-13¹- β,β -二氰亚甲基-3-去乙烯基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**6**)的合成

将 260 mg 化合物 **3** (0.434 mmol) 溶解于 20 mL 干燥的四氢呋喃中, 在氮气保护, 0 °C 搅拌下缓慢滴加 1 mL 的 1 mol/L 甲基溴化镁乙醚溶液, 在相同条件下再继续搅拌 30 min, 向反应体系加入 25 mL 的饱和氯化铵溶液, 搅拌 15 min, 后再加入 20 mL 的二氯甲烷, 分出有机层, 用二氯甲烷萃取水相(15 mL $\times$ 2), 合并有机相并浓缩, 将剩余物经柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{乙酸乙酯}): V(\text{正己醇})=1:2$]得 149 mg 黑绿色固体 **6** (0.243 mmol), 产率为 56%. m.p. 212~215 °C; UV-Vis (CHCl₃)

$\lambda_{\max}$ (relative intensity): 382 (0.91), 431 (0.92), 449 (0.95), 532 (0.19), 572 (0.22), 641 (0.32), 698 (1.00) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -1.25 (-1.29) (brs, 1H, NH), 0.65 (0.70) (brs, 1H, NH), 1.60 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, 8b-H), 1.75 (1.73) (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.04~2.28, 2.32~2.60 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 2.13 (2.11) (d, $J=6.6$ Hz, 3H, 3a- CH_3), 2.86, 2.93, 3.35 (3.21), 3.64 (3.62) (each s, each 3H, 12H, CH_3+OCH_3), 3.60 (q, $J=7.5$ Hz, 2H, 8a-H), 3.87~3.90 (m, 1H, 18-H), 4.25~4.37 (m, 1H, 18-H), 4.94 (4.88) (d, $J=19.7$ Hz, 1H, 13^2-H), 5.00 (5.49) (d, $J=19.7$ Hz, 1H, 13^2-H), 6.36 (6.34) (t, $J=6.6$ Hz, 1H, 3a-H), 8.33 (8.32), 8.88 (8.84), 9.58 (9.54) (each s, each 1H, 3H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3445 (N—H), 3168 (O—H), 2954 (C—H), 1688~1728 (C=O), 1654 (C=C), 1560 (chlorin skeleton), 1541, 1400, 1084 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_3$: C 72.29, H 6.23, N 13.67; found C 72.49, H 6.49, N 13.82.

3.4 3-乙酰基-13¹- β,β -二氰亚甲基-3-去乙烯焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(7)的合成

在 25 mL 的干燥二氯甲烷中溶解 139 mg 二氢吡吩醇 **6** (0.226 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, 加入 20 mL 水, 静置过夜, 分出水层后用二氯甲烷萃取(15 mL $\times$ 3), 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 所得剩余物经柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{乙酸乙酯}): V(\text{正己烷})=1:4$]得 60 mg 黑色固体 **7** (0.097 mmol), 产率 43%. m.p. 198~201 $^{\circ}\text{C}$; UV-Vis (CHCl_3) $\lambda_{\max}$ (relative intensity): 379 (0.70), 423 (1.00), 585 (0.27), 659 (0.24), 715 (0.44) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -1.59 (br s, 1H, NH), 0.61 (br s, 1H, NH), 1.64 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.78 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.23~2.35, 2.50~2.60, 2.62~2.72 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.16, 3.26, 3.30, 3.60, 3.61 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.60 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.23 (dd, $J=6.0, 2.4$ Hz, 1H, 17-H), 4.42 (d, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 5.05 (d, $J=19.7$ Hz, 1H, 13^2-H), 5.16 (d, $J=19.7$ Hz, 1H, 13^2-H), 8.39, 9.05, 9.36 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3342 (N—H), 2915, 2847 (C—H), 1739~1692 (C=O), 1608 (C=C), 1498 (chlorin skeleton), 1437, 1365, 1199, 1123, 982 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_3$: C 72.53, H 5.92, N 13.72; found C 72.40, H 6.06, N 13.61.

3.5 7- β,β -二氰亚甲基脱镁叶绿酸-a 甲酯(8)和脱镁叶绿酸-a 甲酯(1a)的合成

将 300 mg 脱镁叶绿酸-b 甲酯 **1b** (0.483 mmol)溶解

于 40 mL 无水乙醇中, 加入 367 mg (5.550 mmol)丙二腈, 再加入 0.5 mL 三乙胺, 氮气保护下室温反应 3 h, 加入水和二氯甲烷分层, 分出有机层并水洗, 水层用二氯甲烷萃取(100 mL $\times$ 3), 合并有机相后再用 1%盐酸水溶液和冷水洗涤, 有机相干燥后减压浓缩, 硅胶柱层析分离[展开剂: $V(\text{乙酸乙酯}): V(\text{正己醇})=3:1$], 得 29 mg 暗黄色的固体 **8** (0.044 mmol, 9%) 和 182 mg 黑绿色固体 **1a** (0.300 mmol, 62%).

8: m.p. 215~217 $^{\circ}\text{C}$; UV-Vis (CHCl_3) $\lambda_{\max}$ (relative intensity): 404 (1.00), 502 (0.11), 532 (0.10), 606 (0.08), 666 (0.32) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -1.76 (br s, 1H, NH), -1.07 (br s, 1H, NH), 1.73 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.81 (d, $J=7.1$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.95~2.04, 2.28~2.38, 2.41~2.58, 2.60~2.71 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.28, 3.45, 3.72, 3.90 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 4.30 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 4.45 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, 17-H), 6.16 (d, $J=12.0$ Hz, 1H, 3b-H), 6.32 (s, 1H, 13^2-H), 6.34 (d, $J=16.0$ Hz, 1H, 3b-H), 7.51 (s, 1H, 7a-H), 8.03 (dd, $J=16.0, 12.0$ Hz, 1H, 3a-H), 8.56, 8.75, 9.73 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3446 (N—H), 2926 (C—H), 1740~1680 (C=O), 1612 (C=C), 1530 (chlorin skeleton), 1461, 1307, 1131, 1072, 1000 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_5$: C 70.04, H 5.43, N 12.57; found C 69.91, H 5.26, N 12.61. **1a** 的分析数据与文献[16]一致

3.6 (Z)-3b-苯基-13¹- β,β -二氰亚甲基-13¹-去氧焦脱镁叶绿酸-b 甲酯(10a)和(E)-3b-苯基-13¹- β,β -二氰亚甲基-13¹-去氧焦脱镁叶绿酸-甲酯(10b)的合成

将 411 mg (0.746 mmol) **4** 和 411 mg 氯化苄基三苯基膦(1.054 mmol)溶解于 120 mL 二氯甲烷中, 然后搅拌下加入溶解于 24 mL 水的 80 mg 氢氧化钠, 室温下氮气保护搅拌 30 min, 再加入 40 mL 冰水和 40 mL 二氯甲烷, 用 2%的盐酸将反应体系调至 pH 为 3, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取两次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂后经柱层析分离[洗脱液: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=3:1$]分别得到 354 mg 由 **9a** 和 **9b** 组成的橙色混合物. 将所得固体溶解于 40 mL 无水乙醇中, 再加入 725 mg 丙二腈(10.975 mmol)和 0.5 mL 三乙胺, 氮气保护下回流反应 5 h, 加入水和二氯甲烷分层, 分出有机层并水洗, 水层用二氯甲烷萃取(45 mL $\times$ 3), 合并有机相后再用 1%盐酸水溶液和冷水洗涤, 有机相干燥后减压浓缩, 硅胶柱层析分离[展开剂: $V(\text{乙酸乙酯}): V(\text{正己醇})=3:1$]分别得到 55 mg 橙色固体 **10a** (0.082 mmol, 11%) 和 171 mg 墨绿色固体 **10b** (0.254 mmol, 34%).

10a: UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 386 (0.88), 434 (0.94), 452 (1.00), 495 (0.16), 533 (0.19), 574 (0.23), 644 (0.34), 703 (1.01) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.86 (br s, 1H, NH), 0.78 (br s, 1H, NH), 1.58 (t, $J=7.8$ Hz, 3H, 8b- CH_3), 1.75 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.20~2.35, 2.46~2.64 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 2.90, 3.00, 3.53, 3.64 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.53 (q, $J=7.8$ Hz, 2H, 8a-H), 4.06~4.15, 4.18~4.35 (each m, each 1H, 17+18-H), 5.38 (d, $J=20$ Hz, 1H, 13^2-H), 5.52 (d, $J=20$ Hz, 1H, 13^2-H), 6.94~7.25 (m, 3H, Ph-H), 7.35 (d, $J=11.4$ Hz, 1b-H), 7.52 (m, 1H, Ph-H), 7.54 (d, $J=11.4$ Hz, 1H, 3a-H), 8.27, 9.02, 9.10 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3448, 3180 (N—H), 2929, 2866 (C—H), 1741~1689 (C=O), 1638 (C=C), 1528 (chlorin skeleton), 1400, 1173, 1071, 1040, 968, 728 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_2$: C 76.76, H 5.99, N 12.49; found C 76.60, H 5.81, N 12.24.

10b: UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 390 (0.84), 434 (0.89), 455 (1.00), 496 (0.08), 577 (0.12), 649 (0.27), 710 (0.97) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.98 (br s, 1H, NH), 0.06 (br s, 1H, NH), 1.61 (t, $J=7.8$ Hz, 3H, 8b- CH_3), 1.75 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.17~2.36, 2.40~2.63 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.09, 3.32, 3.34, 3.63 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.60 (q, $J=7.8$ Hz, 2H, 8a-H), 4.08~4.17, 4.24~4.40 (each m, each 1H, 17+18-H), 5.40 (d, $J=20$ Hz, 1H, 13^2-H), 5.54 (d, $J=20$ Hz, 1H, 13^2-H), 7.44~7.57 (m, 3H, Ph-H), 7.55 (d, $J=16.3$ Hz, 1H, 3b-H), 7.78 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Ph-H), 8.13 (d, $J=16.3$ Hz, 1H, 3a-H), 8.36, 9.10, 9.12 (each s, each 1H, *meso*-H). IR (KBr) ν : 3449 (N—H), 2924 (C—H), 1736 (C=O), 1684 (C=C), 1560 (chlorin skeleton), 1459, 1341, 1086, 1040, 976, 669 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_2$: C 76.76, H 5.99, N 12.49; found C 76.89, H 6.13, N 12.67.

3.7 (*E*)-3b-苯基-13¹- β,β -二氰亚甲基-13¹-去氧焦脱镁叶绿酸-b 甲酯镍配合物(11)的合成

将 129 mg 化合物 **10a** (0.192 mmol) 溶解于 30 mL 吡啶中, 再向反应体系加入 0.8 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, 将剩余物溶解于 60 mL 二氯甲烷中, 再加入 4 mL 乙酸和 60 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 85 mg 亮绿色固体 **11** (0.117 mmol), 产率 61%. m.p. 207~210 $^\circ\text{C}$; UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 396 (1.00), 422 (0.89), 519 (0.15), 698

(0.85) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.56 (d, $J=7.1$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.90~2.20, 2.25~2.60 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.06, 3.19, 3.46, 3.62 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.51 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, 8a-H), 3.98 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, 17-H), 4.28 (q, $J=7.1$ Hz, 1H, 17-H), 4.81 (d, $J=4.2$ Hz, 2H, 13^2-H), 7.28 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, Ph-H), 7.48 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, Ph-H), 7.40 (d, $J=16.1$ Hz, 1H, 3b-H), 7.76 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, Ph-H), 8.03 (d, $J=16.1$ Hz, 1H, 3a-H), 8.17, 9.04, 9.25 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3447 (N—H), 2960 (C—H), 1737~1680 (C=O), 1654 (C=C), 1541 (chlorin skeleton), 1521, 1458, 1397, 1174, 1068, 1050 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{NiO}_2$: C 70.80, H 5.25, N 11.52; found C 70.63, H 5.01, N 11.41.

3.8 (*E*)-3b-苯基-13¹- β,β -二氰亚甲基-20-甲酰乙烯基-13¹-去氧焦脱镁叶绿酸-b 甲酯镍配合物(12)的合成

0 $^\circ\text{C}$ 下向含有 21 mg 三氯氧磷(0.119 mmol)的反应瓶中滴加 10 mg *N,N*-二甲基甲酰胺(0.114 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 80 mg 镍配合物 **11** (0.110 mmol) 的 0 $^\circ\text{C}$ 二氯甲烷溶液(20 mL)中, 撤去冰水浴并室温搅拌 18 h 后, 加入 20 mL 饱和的碳酸钠溶液, 再继续搅拌 2 h, 用二氯甲烷萃取反应液(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥后经重氮甲烷甲基化, 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 23 mg 亮绿色固体 **12** (0.029 mmol, 24%). m.p. 236~239 $^\circ\text{C}$; UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 409 (1.00), 431 (0.97), 672 (0.31), 738 (0.82) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21 (d, $J=7.1$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.50 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, 8- CH_3), 2.00~2.25, 2.30~2.45, 2.58~2.78 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 2.89, 2.94, 3.50, 3.69 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.57 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.41 (q, $J=7.1$ Hz, 1H, 17-H), 4.84 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, 17-H), 4.80 (d, $J=19.0$ Hz, 1H, 13^2-H), 5.15 (d, $J=19.0$ Hz, 1H, 13^2-H), 5.88 (dd, $J=16.0, 7.8$ Hz, 1H, 20b-H), 7.15 (d, $J=16.8$ Hz, 1H, 3b-H), 7.30~7.60 (m, 4H, Ph-H), 7.74 (d, $J=6.7$ Hz, 2H, Ph-H), 7.84 (d, $J=16.8$ Hz, 1H, 3a-H), 8.40 (d, $J=16.0$ Hz, 1H, 20a-H), 8.90, 8.75 (each s, each 1H, *meso*-H), 9.89 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, 20c-H); IR (KBr) ν : 3323 (N—H), 2953 (C—H), 1735~1697 (C=O), 1605 (C=C), 1510 (chlorin skeleton), 1459, 1444, 1264, 1181, 1078, 1040 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{NiO}_3$: C 70.51, H 5.15, N 10.73; found C 70.68, H 5.27, N 11.01.

3.9 13²-氧代-13¹-β,β-二氰亚甲基-13¹-去氧焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(14)的合成

将 50 mg 二氢吡吩二酮 **13** (0.089 mmol), 70 mg 丙二腈溶解于 15 mL 四氢呋喃中, 再加入 0.2 mL 三乙胺, 室温搅拌反应, 约 10 min 停止反应. 向反应体系加入 4 mL 乙酸, 再加入 20 mL 水和 45 mL 二氯甲烷, 分出有机层, 用二氯甲烷萃取水相(15 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 除去溶剂后硅胶柱层析[展开剂: *V*(苯):*V*(丙酮)=10:1], 得 23 mg 红色固体 **14** (0.038 mmol), 产率 43%. m.p. 213~216 °C; UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} (relative intensity): 397 (1.00), 483 (0.26), 553 (0.09), 654 (0.18), 716 (0.34) nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ: -1.98 (br s, 1H, NH), 0.51 (br s, 1H, NH), 1.70 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.88 (d, *J*=7.3 Hz, 3H, 18-CH₃), 1.95~2.07, 2.18~2.43, 2.67~2.80 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.35, 3.50, 3.51, 3.62 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.75 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, 8a-H), 5.11 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, 17-H), 4.63 (q, *J*=7.5 Hz, 1H, 18-H), 6.36 (d, *J*=17.8 Hz, 1H, 3b-H), 6.30 (dd, *J*=11.5, 1.0 Hz, 1H, 3b-H), 8.08 (dd, *J*=17.8, 11.5 Hz, 3a-H), 8.94, 9.50, 9.80 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν: 3429 (N—H), 2914 (C—H), 1742~1700 (C=O), 1604 (C=C), 1529 (chlorin skeleton), 1422, 1388, 1304, 1126, 1010, 975 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₇H₃₄N₆O₃: C 72.77, H 5.61, N 13.76; found C 72.61, H 5.41, N 13.59.

3.10 13²-氧代-13¹-β,β-二氰亚甲基-20-氯-13¹-去氧焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(15)的合成

将 142 mg 的 **14** (0.233 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 室温条件下缓慢滴入溶有 110 mg *N*-氯代丁二酰亚胺(NCS)的 8 mL 甲醇溶液, 薄层板(TLC)检测反应进程, 约 1.5 h 滴加完毕, 继续反应 3 h 后结束, 搅拌下向反应体系迅速加入 40 mL 水, 分出有机层, 用二氯甲烷萃取水相(100 mL×3); 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱层析分离[洗脱剂: *V*(乙酸乙酯):*V*(正己醇)=3:1]得 62 mg 暗红色的固体(0.096 mmol), 产率 41%. m.p. 220~223 °C; UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} (relative intensity): 382 (0.42), 437 (1.00), 530 (0.06), 569 (0.18), 726 (0.35) nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ: -1.53 (br s, 1H, NH), -0.11 (br s, 1H, NH), 1.55 (d, *J*=7.3 Hz, 3H, 18-CH₃), 1.66 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.92~2.06, 2.28~2.42, 2.46~2.56, 2.72~2.82 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.62 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, 8a-H), 3.16, 3.50, 3.59 3.78 (each s, each 3H, OCH₃+CH₃), 4.81 (q, *J*=7.1 Hz, 1H, 18-H), 5.20 (d, *J*=9.2, 2.7 Hz, 1H, 17-H), 6.13 (dd, *J*=17.8, 1.4 Hz, 1H, *trans*-3b-H), 6.27 (dd, *J*=11.5,

1.4 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 7.82 (dd, *J*=17.8, 11.5 Hz, 1H, 3a-H), 9.52, 9.58 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν: 3410 (N—H), 2938 (C—H), 1687~1731 (C=O), 1622 (C=C), 1554 (chlorin skeleton), 1436, 1228, 1162, 1040, 985 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₇H₃₃ClN₆O₃: C 68.88, H 5.16, N 13.03; found C 68.65, H 5.29, N 13.11.

References

- [1] Chen, Y.-H.; Sumlin, A.; Morgan, J.; Gryshuk, A.; Oseroff, A.; Henderson, B. W.; Dougherty, T. J.; Pandey, R. K. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4814.
- [2] Nyman, E. S.; Hynninen, P. H. *J. Photochem. Photobiol. B* **2004**, 73, 1.
- [3] Ethirajan, M.; Joshi, P.; William, W. H.; Ohkubo, K.; Fukuzumi, S.; Pandey, R. K. *Org. Lett.* **2011**, 8, 1956.
- [4] (a) Chen, Y. H.; Li, G. L.; Pandey, R. K. *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 1105.
(b) Bellnier, D. A.; Greco, W. R.; Loewen, G. M.; Nava, H.; Oseroff, A. R.; Pandey, R. K.; Tsuchida, T.; Dougherty, T. J. *Cancer Res.* **2003**, 63, 1806.
- [5] (a) Steruberg, E. D.; Dolphin, D. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4151.
(b) Washington, I.; Brooks, C.; Turro, N. J.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9892.
- [6] (a) Mennenga, A.; Wolfgang Gartner, W.; Lubitz, W.; Gerner, H. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, 8, 5444.
(b) Ethirajan, M.; Joshi, P.; William, W. H.; Ohkubo, K.; Fukuzumi, S.; Pandey, R. K. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1956.
(c) Wang, J. J.; Li, J.-J.; Wu, X.-R.; Shim, Y.-K. *Chin. J. Chem.* **2006**, 24, 933.
- [7] (a) Li, J.-Z.; Wang, J.-J.; Yoon, L.; Cui, B.-C.; Shim, Y.-K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 1846.
(b) Wang, J. J.; Liu, C.-L.; Li, J.-J. *Synth. Commun.* **2012**, 42, 487.
(c) Wang, J. J.; Wang, P.; Li, J.-J.; Jakus, J.; Shim, Y.-K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, 32, 3473.
- [8] (a) Wang, J.-J.; Li, J.-Z.; Li, Y.-W.; Jakus, J.; Shim, Y.-K. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2010**, 14, 860.
(b) Wang, J.-J.; Han, G.-F.; Shim, Y.-K. *J. Iran Chem. Soc.* **2011**, 8, 965.
- [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] Wang, P.; Yang, Z.; Li, J. Z.; Yao, N.-N.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 368 (in Chinese).
(王朋, 杨泽, 李家柱, 姚楠楠, 王进军, 有机化学, **2012**, 32, 368.)
- [11] Wang, J.-J.; Zhao, L.-L.; Li, J.-Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 1958 (in Chinese).
(王进军, 赵丽丽, 李家柱, 有机化学, **2009**, 29, 1958.)
- [12] Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, 25, 1353 (in Chinese).
(王进军, 有机化学, **2005**, 25, 1353.)
- [13] Liu, C.; Dobhal, M. P.; Ethirajan, M.; Missert, J. R.; Pandey, R. K.; Balasubramanian, S.; Sukumaran, D. K.; Zhang, M.; Kadish, K. M.; Ohkubo, Fukuzumi, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14311.
- [14] (a) 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**.)
(b) Wang, J.-J.; Han, G.-F.; Yin, J.-G.; Wu, X.-R.; Zhao, Y.; Gong, B.-A.; Shim, R.-K. *Acta Chim. Sinica* **2003**, 61, 907.

- (王进军, 韩光范, 殷军港, 邬旭然, 赵岩, 宫宝安, 沈荣基, 化学学报, **2003**, 61, 907.)
- [15] 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.)
- [16] Smith, K. M.; Gogg, D. A.; Simpson, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4946.
- [17] Li, J.-Z.; Liu, W.-H.; Li, F.-G.; Wang, J.-J.; Suo, Y.-R.; Liu, Y.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, 27, 1594 (in Chinese).
(李家柱, 刘万卉, 李付国, 王进军, 索有瑞, 刘永军, 有机化学, **2007**, 27, 1594.)
- [18] Tamiaki, H.; Kouraba, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 10677.
- [19] Shin-ichi Sasaki, S.; Yoshizato, M.; Kunieda, M.; Tamiaki, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5287.

(Li, L.; Lu, Z.)