meso-焦脱镁叶绿酸-a 的化学反应及其 叶绿素类二氢卟吩衍生物的合成

徐希森^a 姚楠楠^a 刘洋^a 殷军港^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 *meso*-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯为起始原料, 利用其二氢卟吩大环上的活性反应区域, 选用不同的亲电试剂进行卤化和硝化反应, 分别在 20-*meso*-位上选择性地引进了氯、溴、碘和硝基; 通过空气氧化和胺解等反应, 对其五元 E-环实施了结构改造, 并在外接环上稠并了不同的含氮杂环, 完成了 13 个未见报道的叶绿素类二氢卟吩衍生物的合成, 其化学结构均经 UV-Vis, IR, ¹H NMR 及元素分析予以证实, 同时讨论了 *meso*-焦脱镁叶绿酸-a 的化学反应机理和相应的光谱性质。

关键词 叶绿素-a; 二氢卟吩; *meso*-焦脱镁叶绿酸; 化学反应; 合成

Reaction of *meso*-Pyropheophorbide-a and Synthesis of Chlorophyllous Chlorin Derivatives

Xu, Xisen^a Yao, Nannan^a Liu, Yang^a Yin, Jungang^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 *meso*-Pyropheophorbide-a methyl ester was used as a starting material, and the halogenation and nitration were carried out with different electrophilic reagents making use of active regions in chlorin macrocycle selectively to introduce chlorine, bromine, iodine and nitril group at 20-*meso*-position, respectively. The reconstructions for five-membered exocyclic E-ring by allomerization and aminolysis were completed to fuse different azo-heterocycle with the exocyclic ring. The synthesis of 13 unreported chlorins related to chlorophyll was accomplished and their chemical structures were characterized by elemental analysis, UV-Vis, IR and ¹H NMR spectra. The reaction mechanisms of *meso*-pyropheophorbide-a and corresponding spectral properties were discussed.

Keywords chlorophyll-a; chlorin; *meso*-pyropheophorbide; chemical reaction; synthesis

meso-焦脱镁叶绿酸-a (**1**, *meso*-MPPa)是天然石油卟啉中脱氧叶红初卟啉的前源化合物^[1], 作为叶绿素-a (Chl-a)的阶段性降解产物, *meso*-MPPa 的 3-位上碳碳双键已经转化为稳定的烷基结构, 进一步限定了二氢卟吩色基上的化学反应区域, 同时对四吡咯大环分子的光物理和光生物性质也形成了不同程度的影响。在光动力治疗(photodynamic therapy, 简称 PDT)抗癌药物的合成研究中, *meso*-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯及其衍生物一直占有相当重要的位置^[2,3]。相应的定量构效关系(QSAR)研究表

明, 叶绿素类二氢卟吩周环上连带结构的三度空间、连接位置、静电匹配、水脂溶性以及氧化还原电位等均与抗癌疗效密切相关, 特别是周环上活性官能团的引入和外接环的结构改造是合成理想 PDT 药物的重要前期工作^[4~7]。

叶绿素降解产物的反应区域主要分布在 N²¹-N²³ 轴向两端(3-位乙烯基和外接环)和中间的 20-*meso*-位上, 而 *meso*-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯的化学性质则体现外接环的贫电子区域和 20-*meso*-位的多电子位点。尽管 3-位乙

* E-mail: wjj1955@163.com

Received November 23, 2013; revised December 30, 2013; published online January 22, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21272048) and the Project of Shandong Applied Research Centre of Gold Nanotechnology (2011).

国家自然科学基金(No. 21272048)和山东省黄金工程技术研究中心(2011 年度)资助项目。

烯基的缺失可以有效地提高 *m*-MPPa 在化学反应中的区域选择性, 但到目前为止, 对其进行系统的反应研究却报道不多. 为了深入研究和拓展叶绿素类二氢卟吩的反应性质, 合成更多具有应用前景的四吡咯大环化合物, 本文基于前期的研究工作^[8-10], 以 *meso*-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯为起始原料, 通过不同位点的多种化学反应, 在其二氢卟吩周环上的相应位置进行官能团引入和结构修饰, 完成了一系列具有叶绿素基本碳架的二氢卟吩衍生物的合成, 为筛选新型光动力肿瘤治疗药物提供了待选化合物.

meso-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1**)与过氧化氢/稀盐酸进行亲电取代反应, 以理想的产率给出 20-氯二氢卟吩(**2**) (67%); 选择 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)作为溴化剂与 *meso*-MPPa 进行溴化反应, 分离出 64%的溴化二氢卟吩(**3**); 由碘素和双三氟过乙酰氧碘基苯所组成的碘化剂与 **1** 发生亲电取代反应, 以理想的产率生成碘代二氢卟吩(**4**) (54%); 在多酸共存条件下, 起始原料 **1** 的 20-位硝化反应在室温条件下即可以顺利完成, 并获得 45%的 20-硝基取代的二氢卟吩 **5**. *meso*-MPPa 通过与丙二腈的 Knoevenagel 反应高产率地转化成 13¹-二氰亚甲基取代的二氢卟吩(**6**), 同时也分离出少量的具有顺反结构的单氰亚甲基取代同系物 **7**; 化合物 **6** 继续与 **1** 进行硝化反应, 也以相似的反应产率和速度给出硝化二氢卟吩

(**8**) (40%) (Scheme 1).

13²-氧代焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**9**)在钨碳催化下加氢得到相应的 *meso*-MPPa 衍生物 **10**, 继续在碱性条件下进行空气氧化和外接环的重排反应, 则高产率地转化成 3-乙基红紫素-18 (**11**), 在低温条件下其外接环酞经碱处理开环, 酸化后再以重氮甲烷处理, 以 47%的产率分离到 3-位乙基二氢卟吩-p₆ (**12**); **11** 与苯胺在甲苯中回流, 其外接环酞顺利地完胺解, 并以 82%的产率得到红紫素-18 二酰亚胺(**13**); 以三氟乙酸为催化剂, 化合物 **11** 在 *N,N'*-二甲基甲酰胺(DMF)中与碳酞肼发生环合反应, 同时生成 23%的四噻酮并红紫素-18 酞亚胺(**14**). 另一方面, 对二氢卟吩二酮 **10** 的外接环戊二酮在酸碱共存条件下与邻苯二胺发生缩合反应, 分别给出啉啉并-*meso*-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯 **15** (17%) 和苯并咪唑并红紫素-18 二酰亚胺 **16** (21%) (Scheme 2).

1 结果与讨论

1.1 *meso*-焦脱镁叶绿酸的亲电取代反应及其衍生物的外接环修饰

如图 1 所示, 叶绿素衍生物的二氢卟吩色基是由四个吡咯子环经次甲基碳环联而成, 所组成的二氮杂 18-轮烯色基具有芳香性分子的化学反应特性^[11]. 与 A-和 C-吡咯子环不同, B-环和 D-环碳架结构分别为非芳香性

Reagents and conditions: (a) $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HCl}/80\text{ }^\circ\text{C}$; (b) $\text{NBS}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; (c) $\text{I}_2(\text{F}_3\text{CO})_2\text{PhI}$; (d) $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$; (e) $\text{NaOEt}/\text{CH}_2(\text{CN})_2/\text{EtOH}$

Scheme 1

Scheme 2

图 1 *meso*-焦脱镁叶绿酸的化学结构与亲电取代反应的区域选择性

Figure 1 The chemical structure of *meso*-pyropheophorbide and region selectivity of electrophilic substitution

的氮杂富烯和氢化氮杂富烯, 因而不存在吸引亚甲基碳上的电子来维系自身相对独立的芳香性. 相比之下, 具有两个双键结构 B-环分散 *meso*-位电荷的能力要大于仅

含有单一碳氮双键的 D-环, 因此 20-*meso*-位上载有较高的电荷密度. 另一方面, 空间位阻也是影响发生选择性亲电取代反应的重要因素. 2-位和 18-位甲基应该是亲电试剂进入 20-*meso*-位的主要空间障碍, 由于甲基占有较小的立体空间, 而且连在 sp³ 杂化碳上的 18-位甲基的伸展方向远离大环平面, 因此, 20-*meso*-位周围没有形成更加严重的空间位阻; 5-*meso*-位和 10-*meso*-位的周围环境基本一样, 都分别受到一个甲基和一个乙基空间拥挤, 特别是 β-乙基端位的三个氢原子, 对亲电试剂接近 *meso*-位的反应途径能够形成有效地阻断, 因此, 20-*meso*-位是叶绿素衍生物发生亲电取代的首选反应位点.

在 *meso*-焦脱镁叶绿酸(1)的亲电取代过程中, 首先与亲电试剂形成类似于苯基 σ-络合物的中间体 A, 然后反应体系中的碱(如卤负离子或者硝酸根)夺取 20-位质子, 最后形成 20-位亲电取代产物 B. 由于 D-环的差向异构特征而导致中间体 A 的 20-位碳形成手性, 因而亲电试剂从上下两面进攻所得到的中间体则不相同. 如果亲电试剂避开 17-位长链酯基的位阻影响进攻 20-位, 所形成中间体的 C(20)-取代基团和 C(18)-甲基则处于重叠式排列; 相反, 直接从大环色基的上面接近 20-位的 sp² 杂化轨道, 又需要克服 17-位尾端酯基的立体位阻, 所以, 无论反应试剂从哪个方向与 20-*meso*-位碳连接, 亲

电基团所承受的空间效应均对其亲电取代反应产生较为重要的影响。

根据卤代和硝化的反应结果可以看出, 亲电试剂的体积越大, 则反应速度越慢, 所得产率也相应降低。同时, 在酸性条件下, 20-位卤代的二氢卟吩可以发生逆向反应而回归原料 **1**, 其中, 20-位碘原子最容易被质子取代, 溴原子次之, 而氯原子在质子酸中则基本保持不变^[12]。为了观察大环色基上电子云密度变化对其亲电取代反应所产生的影响, 将 **1** 的外接 E-环羰基转换成二氰亚甲基生成二氢卟吩 **6**, 并对其进行硝化反应。根据反应时间、反应速度和反应产率判断, **8** 比 **5** 的形成要相对困难, 即周环上的电子云密度越大, 其 20-位的亲电取代反应越容易进行。

叶绿素降解产物的外接环结构修饰是在大环色基上构建新型碳架结构的重要手段, 特别是在环稠叶绿素类二氢卟吩衍生物的合成中得以广泛的应用。利用空气氧化产物 **10** 的邻位二羰基结构和 **11** 的外接环酮的化学反应活性, 对其进行了相应的醇解和胺解。质子化的 **10** 与邻苯二胺反应首先生成胺盐中间体 **C**, 再经质子迁移转化成质子化偕胺醇 **D**, 在吡啶促进下脱水可形成亚胺

中间体 **E** (途径 a), 接续的分子内亲核加成则环合成中间体 **F**, 最后脱去一分子水生成喹啉并焦脱镁叶绿酸 **15**。二氢卟吩二酮(**10**)的空气氧化生成红紫素-18 (**11**), 尝试与邻苯二胺作用来合成苯并咪唑并红紫素二酰亚胺 **16**, 结果没有发生任何反应, 说明其形成过程不是 **11** 的胺解反应, 而是包括空气氧化在内的一系列缩合反应。从中间体 **D** 的分子内亲核取代反应开始, 生成螺环中间体 **G** (途径 b), 通过吡啶催化的空气氧化裂解成过酸中间物 **H**, 再经分子内亲核加成重新环合成中间体 **I**, 脱去过氧化氢后转化成 **16**。如果在无氧条件下 **11** 与邻苯二胺进行反应, 主要得到缩合产物 **15**, 而氧化缩合产物 **16** 的产率较低。**11** 在 DMF 中与碳酰肼胺解成酰亚胺 **J**, 再进一步环合为四嗪酮并红紫素-18 酰亚胺(**14**), 该结果也说明红紫素-18 外接环酮的胺解需要具有较强亲核性氮原子才能得以完成。

外接 E-环空气氧化可以分别转化成五元邻位二酮和六元环酮^[13], 再经醇解则顺利地生成二氢卟吩-p₆ **12**; E-环羰基与丙二腈的缩合首先给出加成中间体 **K**, 除了按照 Knoevenagel 机理(即碱进攻二氰次甲基上的活泼氢质子脱水, 途径 c)生成化合物 **6** 以外, 二氰甲基

图2 叶绿素衍生物的外接环修饰与含氮稠环的形成

Figure 2 The modification for exocyclic ring of chlorophyllous derivative and the formation of azo-fused cycle

负离子对 *E*-环新连接的氰基进行亲核加成(途径 d), 所形成的亚胺负离子 **L** 经电子转移消去一分子三氟甲烷而给出化合物 **7**. 由于中间体 **K** 和 **L** 均为差向异构体混合物, 形成碳碳双键的过程又要遵循反向消去的原则, 所以, 化合物 **7** 的单氰亚甲基的存在方式包括 *E*-式和 *Z*-式两种立体结构.

1.2 *meso*-焦脱镁叶绿酸的结构转换与其最大可见光吸收波长的变化

紫外-可见光谱是叶绿素类二氢卟吩在光医学等诸多应用方面所要考量的重要参数, 而在不同区域的结构改造可以改变大环分子的光物理性质, 特别是沿着 N^{21} - N^{23} 轴(又称 *Qy* 轴向)的化学修饰对最大可见光的吸收(*Qy* 吸收)具有强烈地影响^[14]. 尽管 20-*meso*-位远离 *Qy* 轴, 但当引进卤素或硝基时, 二氢卟吩的 *Qy* 谱带却分别向长波方向发生不同程度的推移, 其原因不仅因为 20-*meso*-位取代基团与色基可以形成 $n-\pi$ 或者 $p-\pi$ 的共轭, 与 2-位和 18-位的两个甲基之间所形成的立体位阻也是促进发射光谱发生红移的重要因素. 由于对邻近基团的空间效应, 使得大环平面发生扭曲, 破坏了大环的共轭体系, 导致最高占有轨道(HOMO)的相应能级发生提升, 降低了与最低空轨道(LUMO)之间的能级差, 因而, 当 20-位连有取代基团时, 其 *Qy* 吸收波长均发生不同程度的红移.

外接 *E*-环结构改造的主要目的是在 *Qy* 轴的 C-D 环端向构建稠并的含氮杂环结构, 氮杂环并合二氢卟吩衍生物的外接环结构大幅度地延伸了分子的共轭体系, 使其最大可见光的吸收波长红移至 700 nm 左右. 与 20-位官能团化影响大环平面度相似, 刚性含氮外接环的并入可以导致原有大环平面发生扭曲, 降低了最高占有轨道的电子跃迁能级, 从而使得大环分子的最大可见光吸收向长波方向推移.

20-*meso*-位的取代基团的空间体积对大环分子的氢谱也可形成一定的影响. 当取代基团相对较小时($E=H, Cl, Br$), 二氢卟吩的氢谱显示出单一化合物; 当取代基团相对较大时($E=I, NO_2$), 其核磁共振氢谱在不同的区间内出现成对的同一质子吸收峰, 例如, 在图 3 框格中 20-碘代二氢卟吩(**4**)的氢谱截图中, 18-位质子的核磁共振分别在 δ 4.98 和 4.78 形成两个四重峰, 2-位甲基、18-位甲基和 17-位尾端酯基中的甲氧基均形成相似比例的双重峰. 其原因可能由于 20-取代基团通过空间排斥将 18-位甲基向 17 位长链酯基方向推压, 使得尾端酯基在绕着 C(17)—C(17a)键轴旋转时, 受到来自 17-位甲基和 13²-位亚甲基上碳氢键的阻碍而形成了位阻异构现象, 20-位附近的氢质子均显示出成对的吸收峰图. 虽然硝基也占据着较大的空间体积, 但其特定的平面结构可以

垂直于大环色基, 因而对邻近的取代基团的空间排斥要低于具有圆形的碘原子, 所以其核磁共振氢谱中仅有两处出现成对的吸收信号.

20-E	H	F ^[15]	Cl	Br	I	NO ₂
<i>Qy</i> /nm	656	661	666	668	669	669

图 3 *meso*-焦脱镁叶绿酸中 20-取代基团的立体效应与其光谱变化

Figure 3 The steric effect of 20-substituted group in *meso*-pyropheophorbide and variety of their spectra

2 结论

基于 *meso*-焦脱镁叶绿酸芳香性环氮杂轮烯及其外接 *E*-环的结构特点, 既可以选择性地在 20-*meso*-位上实施亲电取代反应而引进各种不同的官能基团, 也能够完成外接五元环酮的结构改造并与多种形式的含氮杂环稠合, 为合成具有新颖结构的叶绿素类二氢卟吩衍生物提供了便利的切入途径. 同时, 20-*meso*-位官能团化和外接环的扩展均促成大环分子平面发生扭曲, 进而导致其电子光谱产生规律性变化, 可以有效地改善四吡咯大环分子的光物理、光生物等诸多性质.

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或化学纯. *meso*-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1**)按文献[15]制备; 13²-氧代焦脱镁叶绿酸-a **9**

按文献[16]制备.

3.2 20-氯-*meso*-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(2)的合成

将 168 mg *meso*-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(1) (0.305 mmol)溶于 200 mL 四氢呋喃中, 然后加入由 20 mL 3% 的过氧化氢和 200 mL 0.5 mol/L 的盐酸组成的混合溶液, 80 °C 下回流反应 30 min 后, 再加入 100 mL 水和 150 mL 二氯甲烷萃取, 分出有机相, 水洗除酸后用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=3:1$], 得 120 mg 暗红色固体产物 2 (0.204 mmol), 产率 67%. m.p. 185~187 °C; UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 372 (1.00), 514 (0.11), 546 (0.12), 610 (0.06), 666 (0.42) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -2.09 (br s, 1H, NH), -1.93 (br s, 1H, NH), 1.62 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.68 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a-CH₃), 1.70 (t, $J=7.7$ Hz, 3b-CH₃), 2.11~2.24 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.46~2.54 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.67 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.86 (q, $J=7.7$ Hz, 2H, 3a-H), 3.25, 3.50, 3.58, 3.64 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 4.21 (d, $J=6.7$ Hz, 1H, 17-H), 4.77 (q, $J=7.0$ Hz, 1H, 18-H), 5.19 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13²-H), 5.24 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13²-H), 9.36, 9.46 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3454 (N—H), 2963, 2869 (C—H), 1728~1697 (C=O), 1611 (C=C), 1553 (chlorin skeleton), 1450, 1359, 1223, 1152, 1059, 973, 752 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O}_3$: C 69.79, H 6.37, N 9.58; found C 69.60, H 6.17, N 9.49.

3.3 20-溴-*meso*-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(3)的合成

将 106 mg *meso*-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(1) (0.193 mmol)溶解于 15 mL 二氯甲烷中, 缓慢加入溶解于 5 mL 甲醇的 50 mg *N*-溴代丁二酰亚胺, 室温搅拌 1.5 h, 先后加入 15 mL 二氯甲烷和 20 mL 水, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取(15 mL $\times$ 2), 合并有机层, 水洗后用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 剩余物经硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=3:1$], 得 78 mg 暗红色固体产物 3 (0.123 mmol), 产率 64%. m.p. 191~193 °C; UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 408 (1.00), 515 (0.11), 547 (0.12), 611 (0.06), 668 (0.42) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -1.76 (br s, 1H, NH), 0.84 (br s, 1H, NH), 1.58 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.69 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.71 (t, $J=7.7$ Hz, 3H, 3b-CH₃), 2.13~2.26 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.47~2.61 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.27, 3.53, 3.58, 3.65 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.68 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.89 (q, $J=7.7$ Hz, 2H, 3a-H), 4.22 (dd, $J=8.9, 3.0$ Hz, 1H, 17-H), 4.86 (q, $J=7.0$ Hz, 1H, 18-H), 5.19 (d, $J=20.0$, 1H, 13²-H), 5.25 (d, $J=20.0$, 1H, 13²-H), 9.40, 9.50 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν :

3393 (N—H), 2926 (C—H), 1731~1697 (C=O), 1620 (C=C), 1545 (chlorin skeleton), 1452, 1390, 1239, 1163, 1059, 983, 848 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{BrN}_4\text{O}_3$: C 64.86, H 5.92, N 8.90; found C 64.69, H 6.03, N 8.71.

3.3 20-碘-*meso*-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(4)的合成

在 15 mL 三氯甲烷中溶解 115 mg *meso*-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(1) (0.209 mmol), 再加入 10 mg 碘, 然后向反应体系迅速加入溶解于 5 mL 三氯甲烷中的 70 mg 双三氟乙酰氧碘基苯, 室温搅拌反应 1 h, 先后加入 15 mL 二氯甲烷和 20 mL 水, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取(15 mL $\times$ 2), 合并有机层, 水洗后用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 剩余物经硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=3:1$], 得 76 mg 红色固体产物 4 (0.113 mmol), 产率 54%. m.p. 196~199 °C; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 414 (1.00), 515 (0.11), 548 (0.12), 611 (0.06), 669 (0.42) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -1.92 (br s, 1H, NH), -1.42 (br s, 1H, NH), 1.62 (1.51) (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.69 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a-CH₃), 1.71 (t, $J=7.5$ Hz, 3b-CH₃), 2.12~2.25 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.44~2.60 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.68 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.88 (q, $J=7.5$ Hz, 2H, 3a-H), 3.26 (3.27), 3.55 (3.51), 3.58, 3.66 (3.63) (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 4.22 (br s, 1H, 17-H), 4.98 (4.78) (q, $J=7.0$ Hz, 1H, 18-H), 5.22 (br s, 1H, 13²-H), 5.21 (br s, 1H, 13²-H), 9.37, 9.50 (9.49) (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3440 (N—H), 2959 (C—H), 1735~1693 (C=O), 1612 (C=C), 1514 (chlorin skeleton), 1454, 1360, 1221, 1166, 1087, 981, 904 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{IN}_4\text{O}_3$: C 60.36, H 5.51, N 8.28; found C 60.40, H 5.66, N 8.09.

3.4 20-硝基-*meso*-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(5)的合成

在 10 mL 中三氯甲烷溶解 113 mg *meso*-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(1) (0.205 mmol), 冷却至 0 °C, 缓慢滴加用 0.5 mL 硫酸和 2 mL 乙酸稀释的 1 mL 发烟硝酸溶液, 撤去冰浴升温至室温, 搅拌反应 2 h, 先后加入 25 mL 水和 15 mL 三氯甲烷, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取(15 mL $\times$ 2), 合并有机层, 水洗后用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 剩余物经硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=3:1$], 得 55 mg 暗红色固体产物 5 (0.092 mmol), 产率 45%. m.p. 204~206 °C; UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 414 (1.00), 515 (0.12), 548 (0.12), 611 (0.07), 669 (0.41) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -1.89 (br s, 1H, NH), 0.84 (br s, 1H, NH), 1.52 (d, $J=7.1$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.66 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a-CH₃), 1.70 (t, $J=7.6$ Hz, 3b-CH₃), 2.11~2.23 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.46~2.66 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.61 (q, $J=7.6$ Hz,

2H, 8a-H), 3.82 (3.81) (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 3a-H), 3.09, 3.21, 3.58, 3.59 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 4.23 (4.22) (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 4.73 (q, $J=7.1$ Hz, 1H, 18-H), 5.12 (d, $J=19.9$ Hz, 1H, 13^2-H), 5.18 (d, $J=19.9$ Hz, 1H, 13^2-H), 9.44, 9.45 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3327 (N—H), 2923 (C—H), 1733~1672 (C=O), 1602 (C=C), 1517 (chlorin skeleton), 1433, 1344, 1292, 1166, 1084, 989, 925 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_5$: C 68.55, H 6.26, N 11.76; found C 68.38, H 6.10, N 11.79.

3.5 $13^1\text{-}\beta,\beta$ -二氰亚甲基- 13^1 -去氧-*meso*-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(6)和 $13^1(E/Z)$ - $13^1\text{-}\beta$ -氰亚甲基- 13^1 -去氧-*meso*-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(7)的合成

取 116 mg *meso*-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(1) (0.211 mmol)溶于 30 mL 无水乙醇中, 然后加入 100 mg 丙二腈 (1.515 mmol)和 25 mg 乙醇钠, 在 N_2 氛围保护下, 于 80 $^\circ\text{C}$ 回流反应 2 h. 反应结束后将混合物倒进冰水中, 用二氯甲烷萃取反应混合物(50 mL $\times$ 3), 合并有机层并水洗, 经无水硫酸钠干燥后用自制的重氮甲烷处理, 3 min 后迅速滴加乙酸中和过量的重氮甲烷, 减压除去溶剂, 剩余物经硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=5:2$], 得 82 mg 绿色固体 6 (0.137 mmol, 65%) 和 5 mg 绿色固体 7 (0.008 mmol, 4%).

6: m.p. 220~223 $^\circ\text{C}$; UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 346 (0.83), 382 (0.90), 448 (0.97), 572 (0.18), 636 (0.30), 694 (1.00) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -1.70 (br s, 1H, NH), 0.52 (br s, 1H, NH), 1.61 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a- CH_3), 1.67 (t, $J=7.7$ Hz, 3H, 3b- CH_3), 1.77 (d, $J=7.4$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.15~2.25 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.40~2.65 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.14, 3.23, 3.55, 3.60 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.56 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.72 (q, $J=7.7$ Hz, 2H, 3a-H), 4.21 (d, $J=7.3$ Hz, 1H, 17-H), 4.40 (q, $J=8.0$ Hz, 1H, 18-H), 4.96 (d, $J=20.0$ Hz, 1H, 13^2-H), 5.19 (d, 1H, $J=20.0$ Hz, 13^2-H), 8.41, 9.06, 9.28 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3423 (N—H), 2923 (C—H), 2220 (C $\equiv$ N), 1701 (C=O), 1620 (C=C), 1537 (chlorin skeleton), 1473, 1382, 1218, 1108, 1087, 999, 908 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_2$: C 74.22, H 6.40, N 14.04; found C 74.35, H 6.56, N 13.97.

7: m.p. 211~213 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -1.06 (br s, 1H, NH), 0.50 (br s, 1H, NH), 1.65 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8b- CH_3), 1.78 (t, $J=7.7$ Hz, 3H, 3b- CH_3), 1.82 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.90~2.03 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.12~2.32 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.45~2.64 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.22, 3.23, 3.44 (3.43), 3.63 (each s,

each 3H, CH_3+OCH_3), 3.51 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.68 (q, $J=7.7$ Hz, 2H, 3a-H), 4.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, 17-H), 4.36 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 5.34 (5.32) (d, $J=20.0$ Hz, 0.5H, 13^2-H), 5.48 (d, $J=20.0$ Hz, 1H, 13^2-H), 7.23 (7.32) (s, 1H, 13^1a-H), 8.40, 9.16 (9.14), 9.47 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3396 (N—H), 2925 (C—H), 2219 (C $\equiv$ N), 1739 (C=O), 1629 (C=C), 1579 (chlorin skeleton), 1475, 1346, 1224, 1062, 1027, 989, 912 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_2$: C 75.36, H 6.85, N 12.21; found C 75.47, H 6.69, N 12.33.

3.6 $13^1\text{-}\beta,\beta$ -二氰亚甲基-20-硝基- 13^1 -去氧-*meso*-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(8)的合成

参照化合物 5 的合成方法, 以化合物 6 替代化合物 1, 搅拌反应 4 h 得红色固体 8, 产率为 40%. m.p. 227~230 $^\circ\text{C}$; UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 438 (1.00), 530 (0.10), 578 (0.07), 656 (0.08), 708 (0.36) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -2.83 (br s, 1H, NH), -0.10 (br s, 1H, NH), 1.69 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a- CH_3), 1.72 (t, $J=7.6$ Hz, 3b- CH_3), 1.76 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.19~2.27 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.54~2.66 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.72 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.86 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 3a-H), 3.26, 3.42 (3.44), 3.60, 3.69 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 4.32 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, 17-H), 4.75 (q, $J=7.0$ Hz, 1H, 18-H), 5.20 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13^2-H), 5.30 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13^2-H), 9.37, 9.49 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3438 (N—H), 2931 (C—H), 2362 (C $\equiv$ N), 1737 (C=O), 1618 (C=C), 1515 (chlorin skeleton), 1448, 1363, 1228, 1089, 981, 906 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_4$: C 69.03, H 5.79, N 15.23; found C 69.16, H 5.88, N 15.19.

3.7 13^2 -氧代-*meso*-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(10)的合成

将 391 mg 化合物 9 (0.695 mmol)溶于 15 mL 二氯甲烷中, 然后加入 100 钨碳, 室温搅拌条件下通入氢气, TLC 检测反应时间. 反应结束后, 过滤, 二氯甲烷洗涤滤饼, 合并滤液和洗涤液, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 剩余物经硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=4:1$], 得 357 mg 绿色固体 10 (0.632 mmol), 产率 83%. m.p. 215~219 $^\circ\text{C}$; UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 385 (1.00), 503 (0.01), 601 (0.156), 513 (0.06), 666 (0.31) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -2.78 (br s, 1H, NH), -0.35 (br s, 1H, NH), 1.50 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 3b- CH_3), 1.73 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.90 (d, $J=7.4$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.27~2.43 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.69~2.76 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.78~2.87 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.36 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 3a-H), 3.11, 3.33,

3.37, 3.60 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.82 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.67 (q, $J=7.4$ Hz, 1H, 18-H), 5.13 (dd, $J=9.1$, 2.2 Hz, 1H, 17-H), 8.90, 9.10, 9.37 (each s, each 1H, *meso*-H), IR (KBr) ν : 3454 (N—H), 2960 (C—H), 1730~1680 (C=O), 1654 (C=C), 1596 (chlorin skeleton), 1448, 1386, 1305, 1099, 1047, 993, 905 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$ C 72.32, H 6.43, N 9.92; found C 72.10, H 6.40, N 9.81.

3.8 3-乙基-3-去乙烯基二氢卟吩- p_6 三甲酯(12)的合成

在 25 mL 甲醇中加入 15 mg 金属钠, 待钠全部溶解以后, 将含有 187 mg 化合物 **10** (0.331 mmol) 的 20 mL 二氯甲烷溶液倒入甲醇钠溶液中, 开口搅拌 1 h, 用 25% 的乙酸将反应混合物的 pH 值调制 3 左右, 再先后加入 20 mL 二氯甲烷和 30 mL 水, 分出有机相, 用自制的重氮甲烷处理, 3 min 后迅速滴加乙酸中和过量的重氮甲烷, 浓缩得到化合物 **11** 的粗产物, 不经分离, 直接溶解于 10 mL 吡啶中, 加入 15 mL 25% (w/V) 氢氧化钾乙醇溶液, 氮气保护, 室温搅拌, 当反应混合物的可见光吸收中的 689 nm 处吸收峰消失, 用 10% 硫酸调制 pH 至 3, 用二氯甲烷萃取反应液, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 经自制重氮甲烷甲基化, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=4:1$], 得 98 mg 绿色固体 **12** (0.156 mmol), 产率 47%. m.p. 218~221 $^{\circ}\text{C}$; UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 401 (1.00), 504 (0.11), 534 (0.15), 601 (0.13), 657 (0.70) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -1.00 (br s, 1H, NH), -0.89 (br s, 1H, NH), 1.66 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a- CH_3), 1.63 (t, $J=7.7$ Hz, 3H, 3a- CH_3), 1.84 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.84~1.92 (m, 1H, 17a+17b-H), 1.99~2.12 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.16~2.28 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.32~2.45 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.17, 3.33, 3.51, 3.62, 4.17, 4.21 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.61 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.73 (q, $J=7.7$ Hz, 2H, 3a-H), 4.37 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.17 (d, $J=9.1$ Hz, 17-H), 9.62, 9.21, 8.56 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3386 (N—H), 2923 (C—H), 1738~1681 (C=O), 1650 (C=C) 1581 (chlorin skeleton), 1452, 1344, 1218, 1170, 1010, 914, 777 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6$ C 68.99, H 6.75, N 8.94; found C 69.14, H 6.58, N 8.85.

3.9 *N*-苄基-3-乙基-3-去乙烯基红紫素-18 二酰亚胺甲酯(13)的合成

将 128 mg 红紫素-18 衍生物 **11** (0.220 mmol) 溶解于 5 mL 干燥的甲苯中, 然后滴加 2 滴苄胺, 120 $^{\circ}\text{C}$ 回流反应 2 h, 冷却后倒入 2 mL 浓盐酸剧烈搅拌 10 min, 再加入 15 mL 二氯甲烷和 20 mL 水, 分出有机层, 水层用

二氯甲烷萃取(15 mL $\times$ 2), 合并有机层, 水洗后用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 剩余物经硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=4:1$], 得 121 mg 暗红色固体产物 **13** (0.181 mmol), 产率 82%. m.p. 224~226 $^{\circ}\text{C}$; m.p. 237~239 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 362 (0.30), 416 (1.00), 507 (0.05), 544 (0.13), 693 (0.31) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.15 (br s, 1H, NH), 0.02 (br s, 1H, NH), 1.63 (t, $J=7.6$, 3H, 8- CH_3), 1.68 (t, $J=7.7$ Hz, 3a- CH_3), 1.75 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.94~2.03 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.30~2.47 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.62~2.73 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.13, 3.22, 3.56, 3.78 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.58 (q, $J=7.7$ Hz, 2H, 3a-H), 3.72 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.32 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 5.29 (dd, $J=8.4$, 1.7 Hz, 1H, 17-H), 5.67 (d, $J=14.4$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 5.72 (d, $J=14.4$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 7.26 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, Ph-H), 7.38 (t, $J=7.4$ Hz, 2H, Ph-H), 7.75 (d, $J=7.4$ Hz, 2H, Ph-H), 8.49, 9.15, 9.53 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3329 (N—H), 2926 (C—H), 1732~1687 (C=O), 1633 (C=C) 1577 (chlorin skeleton), 1456, 1371, 1228, 1168, 1062, 962 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_4$ C 73.52, H 6.47, N 10.46; found C 73.73, H 6.41, N 10.63.

3.10 3-乙基-3-去乙烯基-(2,3-*n*)-[1,5-二氢-6-氧代四噻]并红紫素-18 二酰亚胺甲酯(14)的合成

在 15 mL DMF 中溶解 179 mg 化合物 **11** (0.308 mmol), 再加入 198 mg 碳酰肼, 滴加 2 滴三氟乙酸, 氮气保护, 于 100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 3 h, 向混合物中加入 25 mL 二氯甲烷和 40 mL 水, 分出有机层, 有机层经水洗(25 mL $\times$ 4)后用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 剩余物经硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=5:2$], 得 45 mg 暗红色固体产物 **14** (0.071 mmol), 产率 23%. m.p. 235~238 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 419 (1.00), 510 (0.07), 549 (0.21), 601 (0.05), 702 (0.38) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.24 (br s, 1H, NH), 0.42 (br s, 1H, NH), 1.64 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a- CH_3), 1.68 (t, $J=7.7$ Hz, 3H, 3a- CH_3), 1.71 (d, $J=7.4$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.90~2.04 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.37~2.46 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.67~2.78 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.19, 3.40, 3.59, 3.76 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.61 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.72 (q, $J=7.7$ Hz, 2H, 3a-H), 4.30 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.25 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, 17-H), 5.71 (br s, 2H, NH), 8.41, 9.12, 9.49 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3435 (N—H), 2923 (C—H), 1726~1678 (C=O), 1622 (C=C), 1585 (chlorin skeleton), 1484, 1373, 1282, 1166, 1014, 912, 734 cm^{-1} . Anal.

calcd for $C_{35}H_{38}N_8O_4$: C 66.23, H 6.03, N 17.65; found C 66.14, H 6.22, N 17.81;

3.11 3-乙基-3-去乙基-(2,3-*n*)-喹啉并红紫素-18 二酰亚胺甲酯(15)和 3-乙基-3-去乙基-(2,3-*n*)-苯并咪唑并红紫素-18 二酰亚胺甲酯(16)的合成

将 126 mg 化合物 **10** (0.223 mmol) 溶解于 20 mL 吡啶中, 加入 0.1 mL 三氟乙酸、2 mL 乙酸和 60 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 24 mg 黄色固体 **15** (0.038 mmol, 17%) 和 31 mg 绿色固体 **16** (0.047 mmol, 21%).

15: m.p. 208~211 °C; UV-Vis ($CHCl_3$) $\lambda_{\max}$ (relative intensity): 433 (1.00), 527 (0.07), 569 (0.05), 645 (0.06), 695 (0.36) nm; 1H NMR ($CDCl_3$) δ : -0.87 (br s, 1H, NH), 0.67 (br s, 1H, NH), 1.67 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.71 (t, $J=7.7$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.84 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.28~2.47 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.67~2.76 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.85~2.95 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.20, 3.25, 3.58, 3.74 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.62 (q, $J=7.7$ Hz, 2H, 3a-H), 3.80 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 3a-H), 4.48 (q, $J=6.7$ Hz, 1H, 17-H), 5.08 (d, $J=6.5$ Hz, 1H, 18-H), 7.54~7.60 (m, 2H, Ph-H), 8.14~8.03 (m, 2H, Ph-H), 8.46, 9.23, 9.34 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3330 (N—H), 2923 (C—H), 1737, 1681 (C=O), 1649 (C=C), 1542 (chlorin skeleton), 1392, 1188, 1041, 987 cm^{-1} . Anal. calcd for $C_{40}H_{40}N_6O_2$: C 75.45, H 6.33, N 13.20; found C 75.37, H 6.37, N 13.04.

16: m.p. 218~221 °C; UV-vis ($CHCl_3$) $\lambda_{\max}$ (relative intensity): 419 (1.00), 482 (0.05), 514 (0.06), 550 (0.19), 655 (0.08), 709 (0.36) nm; 1H NMR ($CDCl_3$) δ : -1.06 (br s, 1H, NH), 0.75 (br s, 1H, NH), 1.62 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a- CH_3), 1.71 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 3a- CH_3), 1.88 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.25~2.48 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.50~2.65 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.85~2.95 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.14, 3.25, 3.53, 3.59 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.55 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.77 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 3a-H), 4.48 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 17-H), 5.11 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 18-H), 7.48~7.56 (m, 2H, Ph-H), 7.97 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, Ph-H), 8.02 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, Ph-H), 8.50, 9.18, 9.21 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3438 (N—H), 2923 (C—H), 1739, 1693 (C=O), 1620 (C=C), 1500 (chlorin skeleton), 1452, 1224, 1114, 1027, 981 cm^{-1} . Anal. calcd for $C_{40}H_{40}N_6O_3$: C 73.60, H 6.18, N

12.87; found C 73.70, H 6.29, N 12.98.

References

- [1] Callot, H. J. In *The Chlorophylls*, Ed.: Scheer, H., CRC Press, Boca Raton, FL, **1991**, p. 339.
- [2] (a) Pandey, S. K.; Gryshuk, A. L.; Sajjad, M.; Zheng, X.; Chen, Y.-H.; Abouzeid, J. M.; Charamisinau, I.; Nabi, H. A.; Oseroff, A.; Pandey, R. K. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6286.
(b) Gryshuk, A. L.; Graham, A.; Pandey, S. K.; Potter, W. R.; Misser, J. R.; Oseroff, A.; Dougherty, T. J.; Pandey, R. K. *Photochem. Photobiol.* **2002**, *76*, 194.
- [3] (a) Gryshuk, A. L.; Chen, Y.-H.; Potter, W.; Ohulchansky, T.; Oseroff, A.; Pandey, R. K. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1874.
(b) Gil, M.; Bieniasz, M.; Seshadri, M.; Fisher, D.; Ciesielski, M. J.; Chen, Y.; Pandey, R. K.; Kozbor, D. *Brit. J. Cancer* **2011**, *103*(10), 1.
- [4] (a) Tamiaki, H.; Shibata, R.; Mizoguchi, T. *Photochem. Photobiol.* **2007**, *83*, 152.
(b) 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.
- [5] (a) Li, J.-Z.; Wang, J.-J.; Yoon, L.; Cui, B.-C.; Shim, Y.-K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1846.
(b) Hooper, J. K.; Eggink, L. L.; Chen, M. *Photosynth. Res.* **2007**, *94*, 387.
- [6] (a) Ethirajan, M.; Joshi, P.; William, W. H.; Ohkubo, K.; Fukuzumi, S.; Pandey, R. K. *Org. Lett.* **2011**, *8*, 1956.
(b) Mennenga, A.; Wolfgang Gartner, W.; Lubitz, W.; Gerner, H. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 5444.
(c) Ethirajan, M.; Joshi, P.; William, W. H.; Ohkubo, K.; Fukuzumi, S.; Pandey, R. K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1956.
- [7] (a) Chen, Y. H.; Li, G. L.; Pandey, R. K. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1105.
(b) Wang, J.-J.; Yin, Y.-F.; Tang, Z. *J. Iran Chem. Soc.* **2013**, *10*, 583.
- [8] (a) Wang, J. J.; Li, J.-J.; Wu, X.-R.; Shim, Y.-K. *Chin. J. Chem.* **2006**, *24*, 933.
(b) Wang, J.-J.; Li, J.-Z.; Li, Y.-W.; Jakus, J.; Shim, Y.-K. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2010**, *14*, 859.
- [9] (a) Ji, J.-Y.; Li, J.-Z.; Wang, H.; Li, F.-G.; Han, G.-F.; Shen, R.-K.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 1714 (in Chinese).
(纪建业, 李家柱, 王虎, 李付国, 韩光范, 沈荣基, 王进军, 有机化学, **2006**, *26*, 1714.)
(b) Wang, J. J.; Liu, C.-L.; Li, J.-J. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 487.
(f) Wang, L.-M.; Wang, Z.; Yang, Z.; Jin, Y.-X.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 2154 (in Chinese).
(王鲁敏, 王振, 杨泽, 金英学, 王进军, 有机化学, **2012**, *32*, 2154.)
(c) Wang, J.-J.; Li, F.-G.; Li, Y.-W. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 68 (in Chinese).
(王进军, 李付国, 李韵伟, 有机化学, **2011**, *31*, 68.)
- [10] Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 1353 (in Chinese).
(王进军, 有机化学, **2005**, *25*, 1353.)
- [11] 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.)
- [12] Wang, Z. M. S. Thesis, Yantai University, Yantai, **2012** (in Chinese).
(王振, 硕士论文, 烟台大学, 烟台, **2012**.)
- [13] Wang, L.-M.; Wang, P.; Liu, C.; Jin, Y.-X.; Wang, J.-J. *Chin. J.*

- Org. Chem.* **2012**, 32, 1707 (in Chinese).
(王鲁敏, 王朋, 刘超, 金英学, 王进军, 有机化学, **2012**, 32, 1707.)
- [14] Tamoata, H.; Kouraba, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 10677.
- [15] Yao, N.-N. *M. S. Thesis*, Yantai University, Yantai, **2010** (in Chinese).
- (姚楠楠, 硕士论文, 烟台大学, 烟台, **2010**.)
- [16] 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.)

(Li, L.; Fan, Y.)