焦脱镁叶绿酸-a 的 C(12)-位非甲基化及其叶绿素类二氢卟吩衍生物的合成

纪建业^a 殷军港^b 张千^b 刘超^b 祁彩霞^c 王进军^{*,b,c}

(^a 通化师范学院化学系 通化 134002)

(^b 烟台大学化学化工学院 烟台 264005)

(^c 山东省黄金工程技术研究中心(工业应用) 烟台 264005)

摘要 以叶绿素降解产物脱镁叶绿酸-a 甲酯为起始原料, 利用空气氧化反应在 12-位上引进甲酰基, 再通过氧化、还原、Grignard、Knoevenagel、Cannizzaro 和 1,3-偶极环加成等经典反应进行官能团转换, 并对五元外接 E-环实施结构改造, 在 C(12)-位上分别建立了能与大环色基形成不同共轭程度的酰基、酯基和取代烷基, 完成了一系列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, IR, ¹H NMR 及元素分析予以证实, 同时也讨论了 C(12)-位非甲基化对叶绿素类四吡咯大环分子所形成的各种影响。

关键词 叶绿素-a; 二氢卟吩; 化学修饰; C(12)-非甲基化; 合成

C(12)-Nomethylation of Pyropheophorbide-a and Synthesis of Chlorophyllous Chlorins Derivatives

Ji, Jianye^a Yin, Jungang^b Zhang, Qian^b Liu, Chao^b Qi, Caixia^c Wang, Jinjun^{*,b,c}

(^a Department of Chemistry, College of Teachers, Tonghua 134002)

(^b College of Chemistry and Chemical Engineering, Yantai University, Yantai 264005)

(^c Shandong Applied Research Centre of Gold nanotechnology (Au-SDARC), Yantai 264005)

Abstract Pyropheophorbide-a methyl ester, as a degradation product from chlorophyll-a, was used as a starting material, and the formyl group was introduced at 12-position by allomerization. The transformations of C(12)-functional group, including the structural rebuilding of E-ring, were carried out by classic reactions such as oxygenation, reduction, Grignard reaction, Knoevenagel reaction, Cannizzaro reaction and 1,3-dipolar cycloaddition. The acyl, ester and substituted alkyl groups, which could conjugated with macrocyclic chromophore at various degrees, were established at 12-position. The synthesis of a series of unreported chlorins related to chlorophyll was accomplished and their chemical structures were characterized by elemental analysis, UV, IR and ¹H NMR spectra. The different fluences on the chlorophyllous tetrapyrrole molecule by C(12)-nomethylation were also discussed.

Keywords chlorophyll-a; chlorin; chemical modification; C(12)-nomethylation; synthesis

叶绿素-a 及其降解产物的基本碳架是由四个吡咯子环桥连而成的芳香性氮杂轮烯结构, 周环上所有的 β -位均连有不同的取代基团, 其中不仅拥有高反应活性的酮、酯羰基和碳碳双键结构, 同时也包括甲基和乙基这样相对稳定的饱和烷基。前者的结构转换一直是叶绿素化学的重要研究内容, 也是合成具有叶绿素基本碳架结构的二氢卟吩衍生物的主要切入途径^[1], 而近期对叶绿

素周环上的惰性取代基团的官能化则日益引起人们的关注。环上烷基的结构转换不仅可以促成周环反应区域的重新分布, 同时也能改变氮杂轮烯的离域体系。与沿着 N²¹-N²³ 轴向修饰叶绿素周环结构的经典方法不同, 在连有惰性取代基团的位点上结构改造和官能团转化, 对大环分子的光物理和光生物等性质能够形成特殊的影响, 所得新型叶绿素类二氢卟吩在诸多方面上也

* E-mail: jj1955@163.com

Received February 28, 2014; revised April 4, 2014; published online June 9, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundations 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。

显示出更加理想的应用前景^[2].

作为最常见天然产物的叶绿素-a和-b在12-位上均连有甲基基团,从自然界中还分离出多种C(12)-连有不同烃基结构的其他同系列天然产物,因此,对叶绿素衍生物的12-位结构进行修饰和转换具有特殊的意义.然而,有关叶绿素类四吡咯大环分子在12-位上的反应研究报道甚少,除了我们的工作以外,尚未发现焦脱镁叶绿酸-a甲酯C(12)-官能团化的相应文献,本文基于前期的研究基础^[3],选择焦脱镁叶绿酸-a甲酯(**1**, MPPa)为起始原料,利用空气氧化反应,首先在12-位上建立活性反应基团,再通过经典的化学反应完成官能团化,合成出一系列未见报道的12-位非甲基取代的叶绿素类二氢卟吩衍生物.

氢氧化锂促进的空气氧化反应可以将MPPa(**1**)的12-位甲基转化为具有高强反应活性的甲酰基^[4],所得二氢卟吩醛**2**与苄基溴化镁选择性地地在12-位上发生了Grignard反应,以46%的产率生成作为差向异构混合物的12-苄羟甲基焦脱镁叶绿酸-a甲酯**3**,在对甲苯磺酸催化下,于干燥苯中脱水给出E-式结构的12-苄甲叉基取代的MPPa**4**(55%);化合物**4**与重氮甲烷的1,3-偶极环加成反应,分离出38%的C(3)-吡唑啉基和C(12)-苄甲叉基取代的二氢卟吩**5**和微量的12-位苄乙叉基取代的二氢卟吩二酮**6**(4%).二氢卟吩醛**2**可以顺利地发生Cannizzaro反应,分别以16%和18%的产率形成12-甲氧甲酰基焦脱镁叶绿酸(**7**)和12-羟甲基焦脱镁叶绿酸(**8**).

为了在12-位上构建更多的活性反应位点,选择甲

基溴化镁与二氢卟吩醛**2**进行Grignard反应并给出12-羟乙基焦脱镁叶绿酸(**2a**),继续在对甲苯磺酸催化下脱水,以50%的产率形成**3**,12-位双乙烯基取代的二氢卟吩衍生物**9**;在三乙胺催化下,二氢卟吩醛**2**与丙二酸二酯的Knoevenagel反应非常顺利,高产率地得到12- β,β -二乙氧甲酰基乙烯基焦脱镁叶绿酸-a甲酯(**10**)(72%),而在吡啶溶液中与丙二酸的缩合反应则相当困难,仅以23%的产率分离出12-位上连带戊二酸酐结构的二氢卟吩衍生物**11**.

由于红紫素-18对碱性极其敏感,因而难于利用空气氧化对其12-位实施修饰,所以,从焦脱镁叶绿酸的C(12)-官能团转换以及外接环改造着手,尝试合成其12-位非甲基取代同系物.首先,用硼氢化钠将二氢卟吩醛**2**的C(12)-甲酰基还原成羟甲基,还原的二氢卟吩醇**8**再经空气氧化反应,低收率地形成红紫素-18衍生物**12**(9%);在吡啶中,化合物**12**先后进行胺解和空气氧化反应,最后以70%的产率得到N-甲氧基-12-甲酰基红紫素-18亚酰胺(**13**).选择高钨酸四正丙基铵(TPAP)和N-甲基吗林N-氧化物(N-MMO)先行对**2a**进行氧化得二酮**2b**,然后,在路易斯酸的促进下与对硝基苯甲醛选择性地发生羟醛缩合,分离出36%的E-式二氢卟吩缩合产物**14**;二氢卟吩醛**2**与对甲苯基溴化镁的Grignard反应产物不经分离,直接由相同的混合氧化剂(TPAP/N-MMO)进行氧化,以51%的产率获得12-对甲苯乙酰基焦脱镁叶绿酸**15**.

Reagents and conditions: (a) LiOH/THF/MeOH/H₂O/O₂; (b) THF/PhCH₂MgBr; (c) TsOH/Benzene; (d) CH₂Cl₂/MeOH/CH₂N₂; (e) KOH/MeOH

Scheme 1

Reagents and conditions: (a) THF/MeMgBr; (b) TsOH/C₆H₆; (c) CH₂Cl₂/CH₂(CO₂Et)₂/TEA; (d) Pyr/CH₂(CO₂H)₂; (e) NaBH₄/MeOH; (f) LiOH/THF/MeOH/H₂O/O₂/CH₂N₂; (g) NH₂OH·HCl/Pyr/LiOH/MeOH/O₂; (h) Pr₄NRuO₄/N-TMMO; (i) *p*-NO₂C₆H₄CHO/BF₃/Et₂O; (j) *p*-CH₃C₆H₄CH₂MgBr/THF; Pr₄NRuO₄/N-TMMO

Scheme 2

1 结果与讨论

1.1 焦脱镁叶绿酸的 C(12)-位甲基的反应活性及其结构转换

利用色基上的活性反应区域进行化学修饰是获取具有新颖结构的叶绿素大环分子的基本方法,例如,通过环上乙烯基、甲酰基和外接环羰基的官能团转换,分别在 3, 7, 8, 13 和 15-位上构建了各种新型化学结构^[5-9]。与环上其它惰性甲基相比, 12-位甲基存在着潜在的反应活性, 由于焦脱镁叶绿酸的碳架属于二氢卟吩环系, 图 1 中的 **1a** 是多种芳香性氮杂轮烯共轭体系中的最为稳定的存在方式, 其芳香性 π -体系的环电流分配均匀, 且中心两个氢原子相互处于对位, 使得大环分子的内能保持在最低状态。从二氮杂-18-轮烯(**1a**)中可以看出, B 环中的 β,β -双键游离于芳香体系之外, 因此仍然保留着独立的烯键性质; 而 C 环的 β,β -双键则包含在芳香性 π -体系之内, 且又与 E-环羰基相连共轭, 难于体现出碳碳双键的多电子特征, 因此, 12-位甲基相当于连接在共轭芳烃上的烷烃结构。但在三氮杂-17 轮烯(**1b**)(作为芳香性大环的另一种存在方式)中, 芳香性离域区域并没有涵盖 C 环的 β -位, 吡咯子环中的碳碳双键与 E-环羰基之间形成烯酮结构, 其 12-位甲基可以通过插烯作用

而表现出与 E-环羰基的 α -位相似的反应活性, 因此, MPPa (**1**) 的 α -位氢和 12-位甲基在碱性条件下均可能被空气氧分子氧化^[4]。

红紫素-18 甲酯的外接环酮在碱性条件下会开裂成各种不同的酯结构^[10], 所形成酯的 12-位甲基连接在类似于烯酸酯的 β -位上(**1c**), 与 **1b** 中始终固定不变的 E-环酮羰基不同, 开链酯基可以绕着与色基相连的化学键自由旋转, 因而烯酸酯基本不能形成插烯效应, 其 12-位甲基也很难呈现羰基 α -氢相类似的化学性质。根据空气氧化的反应步骤^[11], 二氢卟吩 **8** 首先在 E-环羰基的 α -位上建立一个新的羰基, 所得二酮 **A** 与甲氧负离子发生亲核加成并形成中间体 **B**, 开环后再与氧分子相互作用形成过氧二氢卟吩酸 **C**, 通过分子内的环合作用转化成内盐中间体 **D**, 脱去一分子甲基过氧化氢和重氮甲烷甲基化后转化成 12-甲酰基红紫素-18 甲酯(**12**); 继续与盐酸羟胺发生胺解并得到红紫素-18 亚酰胺 **E**, 然后, 在碱性条件下 12-位甲基失去质子形成负碳离子 **F**, 与空气氧分子作用后给出连有过氧键的中间体 **G**, 最后, 脱去过氧化氢生成 12-位甲酰基红紫素-18 亚酰胺(**13**)。由于插烯作用的存在, 使得 12-位非饱和取代基团与 E-环羰基建立起特殊的共轭联系, 外接环上的碳氧双键对 12-位取代基团的化学反应往往起到关键性作用, 因而 12-

图1 叶绿素衍生物的芳香性共轭体系与外接环的结构转换

Figure 1 The aromatic conjugated system of chlorophyll derivatives and structural transformation of the exocyclic ring

位活性官能团可以顺利地各种化学转换, 包括氧化、还原以及其它常见的人名反应, 特别是对 C(12)-官能团的氧化所形成的影响尤为明显。例如, 在相同的条件下, 12-位 1-羟乙基氧化成乙酰基的反应与 3-位相同取代基的反应相比, 无论是反应速度还是反应产率均要低于后者, 其结果可以归结为 E-环羰基对 12-位的吸电子效应要远高于 3-位^[12]。如果 E-环一旦形成邻位二羰基结构, 12-位甲基的进一步氧化则变的相当困难, 之所以二酮 **12** 向红紫素-18 醛 **13** 的转化产率如此之低, 除了其他因素以外, 13²-位羰基对大环分子氧化还原电位的提高也是一个重要的原因。

除此之外, 12-位新形成的化学结构还能够进一步发生转换。如图2所示, 与其他焦脱镁叶绿素一样^[4], 在碱性条件下, 二氢卟吩二酮 **4** 的外接 E-环首先氧化成邻位二酮 **H**, 因而在一定程度上活化了 12-位烯键的亲 1,3-偶极活性, 可以选择性与重氮甲烷进行 1,3-偶极环加成并环合成 12-吡啶啉基取代的二氢卟吩 **I**, 其 12-位五元杂环再进一步开裂则转化成化合物 **6**; 二氢卟吩醛 **2** 与丙二酸的 Knoevenagel 反应同样也没有简单地停留在亲核加成和脱水阶段, 而是继续脱羧生成中间体 **J**, 然后与丙二酸进行二次迈克尔加成并脱去一分子羧基转化成二酸中间体 **K**, 最后, 经分子内脱水后形成了 12-位连有戊二酸酐结构的二氢卟吩 **11**。

1.2 焦脱镁叶绿素的 12-位官能团转换与其紫外-可见光谱的变化

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, 而不同位置上的结构变化可以对大环分子的光物理性质产生决定性的影响。图1 **1a** 中 N²¹-N²³ 轴向的芳香性氮杂轮烯结构是大环色基中最长的共轭体系, 在 3-位或者 13-位上构建吸电子共轭基团可以大幅度地提升其最大可见光的吸收波长^[13]。如图2所示, 起始原料 **1** 的 C(3)-乙烯基氧化成甲酰基以后, 所形成焦脱镁叶绿素-d 甲酯的最大可见光吸收波长增加了 28 nm, 而 12-位乙烯基向甲酰基的转化所形成的ΔQy 仅为 18 nm^[4]; 12-位乙烯基取代的焦脱镁叶绿素-a 的 Qy 峰出现在 671 nm 处, 从甲基转化成乙烯基的ΔQy 为 5 nm; 如果将 MPPa (**1**) 中的 3-位乙烯基退减至甲基后, 其最大可见光吸收则蓝移 11 nm。尽管 12-位的非甲基化对 Qy 的影响也相当明显, 但与 3-位官能团变化的结果相比, 其电子光谱的移动幅度相对狭窄, 其原因可能由于 C(12)-取代基团有时游离于芳香性氮杂轮烯之外(如图中 **1b**), 对延长大环分子的可见光吸收波长的贡献要低于始终连接于芳香性色基上的 3-位官能团^[14]。

除了取代基自身的电子效应以外, 取代基的空间结构及其构象也是导致大环分子的电子光谱发生变化的

图2 二氢卟吩4和2在12-位上的1,3-偶极环加成和 Knoevenagel 反应

Figure 2 The 1,3-dipolar cycloaddition and Knoevenagel reaction at the 12-position of chlorin 4 and 2

一个原因. 无论是 3-位乙烯基加水形成 1-羟乙基还是 12-位羟乙基脱水成双键, 其 ΔQ_y 分别为 6 和 5 nm, 其结果表明 C(3)和 C(12)位置上乙烯基的存在对大环共轭体系的扩展程度基本相同; 当 C(3)和 C(12)位上分别连有甲基时, 其结构转换导致电子光谱所发生的相应变化则相差甚远, 3-位甲基转化为羟乙基的结果使其最大可见光的吸收波长红移了 5 nm, 而 12 位上相同结构的变化并没有促成其 Q_y 值发生变化; 二者转化为羟甲基的情况也基本一致, 相应的 ΔQ_y 分别为 6 和 1 nm. 3-位的 1-羟烷基中虽然不存在与大环共轭的不饱和结构, 但其羟基中的非键电子与大环 π -体系能够形成同共轭体系(图 3 中 A 图), 因而其最大可见光吸收发生了红移; 12-位 1-

羟烷基与刚性的 E-环羰基形成氢键(图 3 中 B 图), 同时也使得氧原子的 sp^3 轨道的取向产生变化, 其非键电子不能与大环色基建立有效的同共轭关系, 所以其 Q_y 吸收波长基本保持不变.

四吡咯环的电子光谱与环上碳氧双键的空间结构也具有一定的联系, 如图 3 中的结构式 a 和 b, 3-位甲酰基的 Q_y 吸收为 694 nm, 而乙酰基的相应吸收信号则兰移至 683 nm, 由于乙酰基中的甲基与 2-位甲基间的排斥作用, 使得其羰基和大环色基之间的共平面发生一定角度的偏移, 因而后者的最大可见光的吸收波长相对较短. 二氢卟吩醛 2 中的甲酰基与外接环羰基基本不能形成立体障碍, 因此能与大环保持着相对良好的共平面,

图3 叶绿素类二氢卟吩的 C(3)和 C(12)-位官能团化与其电子光谱的变化

Figure 3 The functionalizations at C(3) and C(12)-positions of chlorophyll chlorins and changes about their electronic spectra

其 Qy 信号出现在 689 nm 处; 焦脱镁叶绿酸 **2c** 的 C(12)-乙酰基中的甲基与 E-环羰基的非键电子所占有的 sp^2 轨道相互排斥, 所以其最大可见光的吸收波长为 685 nm; 化合物 **7** 的 12-位甲氧甲酰基与 E-环羰基之间的立体拥挤更为严重, 烷氧原子与 E-环酰氧原子之间的非键电子相互作用, 促使酯羰基偏离大环平面, 其 Qy 吸收峰最后蓝移至 674 nm.

2 结论

脱镁叶绿酸-a 甲酯的 12-位甲基通过插烯作用形成与 E-环羰基 α -位氢相类似的化学反应活性, 并可通过空气氧化反应转化为甲酰基, 经过氧化、还原、Grignard、Knoevenagel、Cannizzaro 和 1, 3-偶极环加成等经典反应进行官能团转换, 在 C(12)-位上建立了与大环色基形成不同共轭程度的酰基、酯基和取代烃基等非甲基结构. 12-位的官能团化有效地扩展了大环分子的共轭体系, 促成其电子光谱产生规律性变化, 在四吡咯大环上所形成的多种活性基团, 为进一步改变叶绿素降解产物的化学结构提供了新的反应区域.

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. 焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1**)按文献[15]制备; 12-甲酰基焦脱镁叶绿酸-a (**2**)按文献[4]制备; 12-乙酰基焦脱镁叶绿酸-a (**2b**)按文献[11]制备.

3.2 12-(1-羟基-2 苯基乙基)焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**3**)的合成

将 60 mg 12-甲酰基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**2**) (0.107 mmol)溶解于 5 mL 无水四氢呋喃, 氩气氛围保护后, 在 0 °C 下滴加 0.1 mL 1 mol/L 的苄基溴化镁乙醚溶液, 避光 0 °C 搅拌反应, TLC 监测反应进程, 反应约 10 min 停止, 迅速加入 20 mL 饱和氯化铵溶液, 搅拌 10 min 后用二氯甲烷萃取(15 mL $\times$ 3), 合并有机层, 水洗后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 剩余物经硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{乙酸乙酯}) : V(\text{石油醚}) = 1 : 3$], 得到 32 mg (0.049 mmol)作为差向异构体的墨绿色固体产物 **3** (dr 值为 1 : 1), 产率 46%. m.p. 236~239 °C; $[\alpha]_D^{25} + 1.42$ (c 0.55, CH_2Cl_2); UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1})$]: 422 (1.33×10^5), 533 (7.74×10^3), 567 ($2.89 \times$

10^4), 645 (1.71×10^4), 703 (7.65×10^4) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.98 (-1.05) (br s, 1H, NH), 1.29 (br s, 1H, NH), 1.65 (1.64) (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a- CH_3), 1.79 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.22~2.36, 2.52~2.70 (m, 4H, 17a+17b-H), 3.70 (3.66) (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.14 (3.13), 3.33, 3.64 (3.62) (each s, each 3H, $\text{CH}_3 + \text{OCH}_3$), 4.23 (4.20) (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 4.42 (4.41) (q, $J=6.5$ Hz, 1H, 18-H), 4.68~4.76 (m, 2H, 8-H), 5.14 (d, $J=20.0$ Hz, 2H, 13 2 -H), 5.22 (d, $J=20.0$ Hz, 2H, 13 2 -H), 6.01 (br s, 1H, 12a-H), 6.15 (d, $J=11.4$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.24 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.46 (dt, $J=8.5$, 4.8 Hz, 1H, PhH), 7.56 (t, $J=6.6$ Hz, 2H, PhH), 7.58 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, PhH), 7.89 (dd, $J=17.9$, 11.4 Hz, 1H, 3a-H), 8.42, 9.15 (9.11), 9.50 (9.48) (each s, 3H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3476 (N—H), 2927, 2854 (C—H), 1741, 1685 (C=O), 1633 (C=C), 1556 (chlorin skeleton), 1464, 1355, 1261, 1101, 806 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_4$: C 75.20, H 6.47, N 8.56; found C 75.30, H 6.50, N 8.39.

3.3 Z-12 苯甲叉基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**4**)的合成

在 35 mL 干燥苯中溶解 85 mg **3** (0.131 mmol), 再加入 5 mg 对甲苯磺酸, 于 90 °C 下避光回流反应 2 h, 先后向反应体系加 30 mL 水和 35 mL 二氯甲烷, 分出有机层并用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 剩余物通过柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{乙酸乙酯}) : V(\text{正己烷}) = 1 : 4$]得 46 mg 绿色固体 **4** (0.072 mmol), 产率 55%. m.p. 265~268 °C; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1})$]: 410 (1.06×10^5), 510 (9.54×10^3), 542 (9.54×10^3), 663 (9.12×10^3), 680 (3.92×10^4) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -1.09 (br s, 1H, NH), 0.82 (br s, 1H, NH), 1.67 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.81 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.62~2.73, 2.51~2.61, 2.25~2.36 (each m, 4H, 17a+17b-H), 3.64 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.63, 3.34, 3.17 (each s, each 3H, $\text{OCH}_3 + \text{CH}_3$), 4.23 (dd, $J=11.8$, 6.3 Hz, 1H, 17-H), 4.41 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 5.09 (d, $J=19.7$ Hz, 1H, 13 2 -H), 5.24 (d, $J=19.7$ Hz, 1H, 13 2 -H), 6.14 (dd, $J=11.5$, 1.0 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.25 (dd, $J=17.9$, 1.0 Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.42 (t, $J=7.3$ Hz, 1H, PhH), 7.55 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, PhH), 7.91 (dd, $J=17.9$, 11.5, 1H, 3a-H), 7.98 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, PhH), 8.46 (d, $J=15.8$ Hz, 1H, 12b-H), 9.10 (d, $J=15.8$ Hz, 1H, 12a-H), 8.41, 9.19, 9.45 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3505 (N—H), 2964 (C—H), 1731, 1696 (C=O), 1608 (C=C), 1545 (chlorin skeleton), 1409, 1256, 1178, 1070, 907 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3$: C 77.33, H 6.33, N 8.80; found C 77.50, H 6.45, N 8.97.

3.4 3-[3'(*R,S*)-吡唑啉基]-12-苯乙烯基-3-去乙酰基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(5)和 12-(1-甲基苯乙烯基)-13²-氧代焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(6)的合成

将 150 mg 化合物 **4** (0.236 mmol) 溶于 15 mL 二氯甲烷中, 再加入 12 mL 自制的重氮甲烷乙醚溶液(约 15.000 mmol), 室温密闭放置 20 h, 加入 5 mL 乙酸以除尽未反应的重氮甲烷, 再加入 15 mL 水和 15 mL 二氯甲烷. 分出有机层并用水洗涤两次, 浓缩, 剩余物通过柱层析分离[洗脱剂: *V*(乙酸乙酯): *V*(正己烷)=1:5]得 81 mg 黄色固体 **5** (0.090 mmol, 38%) 和 6 mg 绿色固体 **6** (0.009 mmol, 4%).

5: UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 432 (1.18×10^5), 523 (8.77×10^3), 569 (1.89×10^4), 634 (1.77×10^4), 693 (8.26×10^4) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -1.12 (br s, 1H, NH), 0.04 (br s, 1H, NH), 1.68 (t, $J=7.7$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.81 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.03~2.14, 2.26~2.36, 2.52~2.62, 2.66~2.86 (each m, 6H, 17a+17b-H+3b-H), 3.67 (q, $J=7.7$ Hz, 2H, 8a-H), 3.15, 3.22, 3.63 (each s, each 3H, OCH_3+CH_3), 4.24~4.28 (m, 1H, 17-H), 4.43 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 4.78 (dtd, $J=18.1, 10.0, 2.8$ Hz, 1H, 3c-H), 5.12 (d, $J=19.4$ Hz, 1H, 13²-H), 5.27 (d, $J=19.4$ Hz, 1H, 13²-H), 5.48 (dd, $J=18.1, 10.0$ Hz, 1H, 3c-H), 6.63 (t, $J=9.6$ Hz, 1H, 3a-H), 7.42 (t, $J=7.3$ Hz, 1H, PhH), 7.55 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, Ph-H), 8.00 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, PhH), 8.51 (dd, $J=15.8, 2.2$ Hz, 1H, 12b-H), 9.13 (d, $J=15.7$ Hz, 1H, 12a-H), 8.47, 8.82 (8.83), 9.54 (9.55) (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3443 (N—H), 2957 (C—H), 1731, 1701 (C=O), 1623 (C=C), 1560 (chlorin skeleton), 1462, 1232, 1170, 1031, 916 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_3$: C 74.31, H 6.24, N 12.38; found C 74.27, H 6.15, N 12.50.

6 UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 433 (9.93×10^4), 5.44 (4.97×10^3), 571 (1.59×10^4), 636 (1.39×10^4), 694 (5.86×10^4) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -1.65 (br s, 1H, NH), -0.05 (br s, 1H, NH), 1.69 (t, $J=7.7$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.84 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.90~2.00, 2.26~2.38, 2.65~2.74, 2.76~2.86 (each m, 4H, 17a+17b-H), 3.73 (q, $J=7.7$ Hz, 2H, 8a-H), 3.03 (s, 3H, 12b- CH_3), 3.32, 3.46, 3.58 (each s, each 3H, OCH_3+CH_3), 4.57 (q, $J=7.6$ Hz, 1H, 18-H), 5.10 (d, $J=8.5$, 1H, 17-H), 6.19 (d, $J=11.5$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.31 (d, $J=17.9$, 1H, *trans*-3b-H), 7.54 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, PhH), 7.62 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, PhH), 8.11 (dd, $J=17.8, 11.5$ Hz, 1H, 3a-H), 7.83 (d, $J=7.4$ Hz, 2H, PhH), 8.17 (s, 1H, 12a-H), 8.84, 9.50, 9.81 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν :

2962 (C—H), 1737, 1699 (C=O), 1616 (C=C), 1552 (chlorin skeleton), 1455, 1375, 1224, 1161, 1002, 897 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4$: C 75.88, H 6.06, N 8.43; found C 75.70, H 6.15, N 8.49.

3.5 12-甲氧甲酰基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(7)和 12-羟甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(8)的合成

将 86 mg 二氢卟吩醛 **2** (0.153 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷中, 搅拌下加入 20 mL 氢氧化钾饱和的甲醇溶液, 室温避光搅拌, TLC 监测, 8 h 后反应结束. 加入 5 mL 乙酸淬灭反应, 然后再加入 20 mL 二氯甲烷和 20 mL 水, 分出有机相, 水相用二氯甲烷萃取(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 水洗两次后用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 将剩余物通过柱层析分离[洗脱剂: *V*(乙酸乙酯): *V*(正己烷)=1:3]得到 15 mg 红棕色固体 **7** (0.025 mmol, 16%) 和 16 mg 绿色固体 **8** (0.028 mmol, 18%).

7: mp. 235~238 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 401 (9.01×10^4), 443 (1.17×10^4), 526 (1.52×10^3), 612 (4.25×10^3), 674 (7.02×10^3) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -0.81 (br s, 1H, NH), 0.02 (br s, 1H, NH), 1.65 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.75 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.07~2.39, 2.40~2.50, 2.52~2.67 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.06, 3.25, 3.65, 4.35 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.55 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.20 (q, $J=7.4$ Hz, 1H, 18-H), 4.09 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, 17-H), 4.98 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13²-H), 5.12 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13²-H), 6.14 (d, $J=11.7$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.22 (d, $J=18.1$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.80 (dd, $J=18.1, 11.7$ Hz, 1H, 3a-H), 8.21, 8.86, 10.07 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3419 (N—H), 2915, 2848 (C—H), 1738, 1726, 1709 (C=O), 1619 (C=C), 1578 (chlorin skeleton), 1445, 1374, 1161, 983 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5$: C 70.93, H 6.12, N 9.45; found C 70.79, H 5.98, N 9.39. 化合物 **8** 的物理常数与分析数据与文献[4]一致.

3.6 12-乙烯基-12-去甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(9)的合成

将 68 mg 二氢卟吩醛 **2** (0.121 mmol) 溶解于 10 mL 干燥处理的四氢呋喃, 冰水冷却, 加入 0.2 mL 1 mol/L 的甲基溴化镁, TLC 监测反应进程, 约反应 20 min 后加入 5 mL 甲醇淬灭, 再加入 1 mL 乙酸酸化后倒入 25 g 碎冰中, 融化后用二氯甲烷萃取(15 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 粗产物 **2a** 重新溶解于干燥的苯溶液, 加入 2 mg 对甲苯磺酸, 氮气保护, 85 $^{\circ}\text{C}$ 回流反应, TLC 监测反应进程, 此过程大约 1 h, 减压蒸除溶剂, 加入 20 mL 水并用二氯甲烷萃取(15

mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 剩余物经硅胶柱层析[洗脱剂: $V(\text{苯}):V(\text{丙酮})=20:1$], 得 34 mg 绿色产物 **9** (0.060 mmol), 产率 50%. m.p. 186~188 °C; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 404 (1.04×10^5), 418 (9.46×10^2), 556 (1.46×10^4), 645 (5.21×10^3), 671 (5.51×10^3) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -1.07 (br s, 1H, NH), -0.12 (br s, 1H, NH), 1.67 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.79 (d, $J=7.4$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.25~2.36, 2.52~2.59, 2.64~2.71 (each m, 4H, 17a+17b-H), 3.18, 3.35, 3.62 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.67 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.23 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, 17-H), 4.41 (q, $J=7.5$ Hz, 1H, 18-H), 5.09 (d, $J=19.6$ Hz, 1H, 13^2 -H), 5.24 (d, $J=19.6$ Hz, 1H, 13^2 -H), 6.16 (d, $J=11.3$ Hz, 2H, 3b+12bH), 7.62 (d, $J=17.2$ Hz, 12b-H), 7.92 (dd, $J=17.8$, 11.5, 3a-H), 8.21 (dd, $J=17.2$, 11.0 Hz, 12a-H), 8.42, 9.21, 9.49 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3403 (N—H), 2966 (C—H), 1726, 1700 (C=O), 1647 (C=C), 1550 (chlorin skeleton), 1461, 1380, 1271, 1205, 1143, 1071 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3$: C 74.98, H 6.47, N 9.99; found C 74.89, H 6.68, N 10.11. 粗产物 **2a** 纯化后的物理常数与分析数据与文献[11]一致.

3.7 12-(β,β -二乙氧甲酰乙烯基)-12-去甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(10)的合成

将 76 mg 12-甲酰基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**2**) (0.135 mmol)溶解于 10 mL 四氢呋喃, 加入 0.4 mL 三乙胺后, 慢慢滴加溶解于 5 mL 四氢呋喃的 30 mg 丙二酸二乙酯, 室温搅拌 24 h, 先后向反应体系加入 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), 水洗两次, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 剩余物经硅胶柱层析[洗脱剂: $V(\text{苯}):V(\text{丙酮})=20:1$], 得 69 mg 绿色固体 **10** (0.097 mmol), 产率 72%. m.p. 152~153 °C; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 407 (1.25×10^5), 504 (1.11×10^4), 568 (2.25×10^4), 626 (2.31×10^4), 684 (4.88×10^4) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.50 (br s, 1H, NH), 0.80 (br s, 1H, NH), 1.15 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, 12b- CH_3), 1.49 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, 12b- CH_3), 1.63 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a- CH_3), 1.73 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.20~2.37, 2.51~2.79 (each m, 4H, 17a+17b-H), 3.12, 3.30, 3.64 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.57 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.16 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, 17-H), 4.34 (q, $J=7.1$ Hz, 1H, 18-H), 4.35 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, 12b- CH_2), 4.51 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, 12b- CH_2), 4.97 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13^2 -H), 5.15 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13^2 -H), 6.15 (d, $J=11.6$, 1.0 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.23 (dd, $J=17.8$, 1.0 Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.85 (dd, $J=17.8$, 11.6 Hz, 1H,

3a-H), 8.32, 9.03, 9.31 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3450 (N—H), 2925 (C—H), 1743, 1689 (C=O), 1604 (C=C), 1531 (chlorin skeleton), 1404, 1311, 1131, 905 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7$: C 69.87, H 6.29, N 7.95; found C 69.97, H 6.18, N 8.08.

3.8 12-(4-戊二酸酐基)焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(11)的合成

将 90 mg 12-甲酰基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**2**) (0.160 mmol)溶解于 6 mL 吡啶中, 然后加入 0.3 mL 六氢吡啶, 再搅拌加入 60 mg 丙二酸(0.577 mmol), 避光条件下室温搅拌反应, TLC 监测反应进程, 反应 12 h 后结束. 搅拌下加入 10 mL 浓盐酸, 再加入 20 mL 水和 20 mL 二氯甲烷分层, 分出有机层后, 水层用二氯甲烷萃取(15 mL×3), 合并有机相再水洗两次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{苯}):V(\text{丙酮})=20:1$], 得 24 mg 紫色固体 **11** (0.037 mmol), 产率 23%. m.p. 235~237 °C; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 395 (1.07×10^5), 504 (8.56×10^3), 637 (1.07×10^4), 609 (1.07×10^4), 668 (4.49×10^4) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.74 (br s, 1H, NH), 0.68 (br s, 1H, NH), 1.62 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a- CH_3), 1.77 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.91~2.00, 2.12~2.36, 2.51~2.68 (m, 8H, 12b+17a+17b-H), 3.12, 3.30, 3.60 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.58 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.74~3.81 (m, 1H, 12a-H), 4.12~4.19 (m, 1H, 17-H), 4.36 (q, $J=7.1$ Hz, 1H, 18-H), 5.02 (d, $J=19.9$ Hz, 1H, 13^2 -H), 5.12 (d, $J=19.9$ Hz, 1H, 13^2 -H), 6.14 (dd, $J=11.5$, 1.0 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.22 (dd, $J=17.8$, 1.0 Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.86 (dd, $J=17.8$, 11.5 Hz, 1H, 3a-H), 8.35, 9.07, 9.53 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3448 (N—H), 2926 (C—H), 1739, 1690 (C=O), 1654 (C=C), 1551 (chlorin skeleton), 1412, 1080, 780 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_6$: C 70.57, H 5.92, N 8.66; found C 70.39, H 5.88, N 8.59.

3.9 12-羟甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(8)的合成

将 123 mg 二氢卟吩醛 **2** (0.217 mmol)溶解于 15 mL 二氯甲烷, 再加入 2 mL 三氟乙酸, 0 °C 下于 15 min 内加入 230 mg 硼氢化钠; 升温至室温并搅拌反应 1 h; 再加入 100 mL 饱和氯化铵溶液并搅拌 2 min, 然后加入 120 mL 二氯甲烷进行分层, 水层用二氯甲烷萃取(30 mL×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, 剩余物经层析柱分离[$V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:3$], 得到 50 mg 绿色固体 **8** (0.089 mmol), 产率 41%, 其物理常数与分析数据与文献[4]一致.

3.10 12-甲氧甲基-红紫素-18 甲酯(12)的合成

将 168 mg 化合物 **8** (0.298 mmol) 溶解于 50 mL 四氢呋喃中, 再加入由 LiOH 饱和的 10 mL 甲醇溶液, 室温开口搅拌 6 h; 加入 250 mL 冰水, 搅拌下滴加浓盐酸, 调节 pH 值为 2~3, 加入 50 mL 二氯甲烷分层, 用二氯甲烷萃取水相(20 mL×2), 合并有机层, 水洗, 用无水硫酸钠干燥, 蒸馏除去溶剂, 剩余物经硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=9:2$], 得到 16 mg 黄色固体 **12** (0.027 mmol), 产率 9%. m.p. 213~216; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 367 (4.85×10^4), 419 (9.89×10^4), 555 (2.18×10^4), 652 (4.94×10^3), 708 (3.66×10^4) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.45 (br s, 1H, NH), 0.65 (br s, 1H, NH), 1.64 (t, $J=6.7$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.74 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.90~2.00, 2.48~2.54, 2.62~2.85 (each m, 4H, 17a+17b-H), 3.09, 3.29, 3.59, 3.76, 4.40 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.58 (q, $J=6.7$ Hz, 2H, 8a-H), 4.32 (q, $J=6.8$ Hz, 1H, 18-H), 5.23 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, 17-H), 6.03 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, 12a-H), 6.07 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, 12a-H), 6.17 (d, $J=11.5$ Hz, *cis*-3b-H), 6.17 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.82 (dd, $J=17.7$, 11.9 Hz, 1H, 3a-H), 9.94, 9.18, 8.45 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3398 (N—H), 2926 (C—H), 1731, 1688 (C=O), 1672 (C=C), 1502 (chlorin skeleton), 1465, 1305, 1168, 1081, 992 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6$: C 69.06, H 5.96, N 9.20; found C 69.15, H 5.88, N 9.29.

3.11 N-甲氧基-12-甲酰基-12-去甲基红紫素-18 亚酰胺甲酯(13)的合成

将 45 mg 红紫素-18 衍生物 **12** (0.074 mmol) 溶解于 15 mL 吡啶中, 并向其中加入 350 mg 盐酸羟胺, 室温下搅拌反应 6 h, 然后, 加入氢氧化锂水溶液(0.4 g LiOH+5 mL 水, 再加 20 mL 甲醇), 室温条件下开口剧烈搅拌 4 h. 搅拌下用乙酸将反应液的酸性调至 pH 值为 3, 加入 50 mL 二氯甲烷和 5 mL 水分层, 分出有机相, 水相用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 水洗至中性, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩至 10 mL, 加入过量的自制重氮甲烷, 振摇后(约 1 min) 快速用冰乙酸处理未反应的重氮甲烷, 减压蒸除溶剂, 剩余物经硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=9:2$], 得到 32 mg 红色固体 **13** (0.052 mmol, 70%). m.p. 253~256 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 379 (8.54×10^4), 423 (1.22×10^5), 585 (3.29×10^4), 659 (2.93×10^4), 715 (5.37×10^4) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.06 (br s, 1H, NH), 0.80 (br s, 1H, NH), 1.60 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.67 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.85~1.95, 2.36~2.45,

2.48~2.58, 2.76~2.86 (each m, 4H, 17a+17b-H), 2.97, 3.22, 3.62, 4.35 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.49 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.18 (q, $J=7.4$ Hz, 1H, 18-H), 5.07 (d, $J=9.1$ Hz, 1H, 17-H), 6.16 (d, $J=11.5$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.23 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.68 (dd, $J=17.8$, 11.5 Hz, 1H, 3a-H), 8.16, 8.79, 10.21 (each s, each 1H, *meso*-H), 11.78 (s, 1H, CHO); IR (KBr) ν : 3458 (N—H), 2926 (C—H), 1739, 1700 (C=O), 1616 (C=C), 1551 (chlorin skeleton), 1461, 1226, 1039, 993 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_6$: C 67.62, H 5.67, N 11.27; found C 67.50, H 5.88, N 11.40.

3.12 12-对硝基苯甲叉乙酰基-12-去甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(14)的合成

将 50 mg 12-乙酰基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**2b**) (0.087 mmol) 溶解于 3 mL 干燥的二氧六环中, 再加入 20 mg 对硝基苯甲醛(0.140 mmol), 然后分批加入 0.6 mL $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ 催化剂, 在室温条件下避光搅拌, TLC 监测反应, 12 h 后反应结束, 先后加入 10 mL 水和 10 mL 氯仿分层, 分出水层后水洗有机相, 水相用氯仿萃取(20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 剩余物经硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=9:2$], 得到 21 mg 绿色固体 **14** (0.030 mmol), 产率 36%. m.p. 213~216 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 411 (9.93×10^4), 588 (2.19×10^4), 628 (1.99×10^4), 636 (2.19×10^4), 694 (3.77×10^4) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.37 (br s, 1H, NH), 0.80 (br s, 1H, NH), 1.63 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.75 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.16~2.37, 2.56~2.66 (each m, 4H, 17a+17b-H), 3.01, 3.20, 3.64 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.52 (q, $J=7.5$ Hz, 2H, 8a-H), 4.05 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, 17-H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 4.99 (d, $J=20.0$ Hz, 1H, 13²-H), 5.16 (d, $J=20.0$ Hz, 1H, 13²-H), 6.12 (d, $J=11.5$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.19 (d, $J=17.9$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.72 (dd, $J=17.9$, 11.5 Hz, 1H, 3a-H), 7.46 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, Ph-H), 7.90 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, Ph-H), 8.00 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, 12c-H), 9.29 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, 12b-H), 8.12, 8.74, 10.24 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3449 (N—H), 2963 (C—H), 1740, 1704 (C=O), 1672 (C=C), 1548 (chlorin skeleton), 1510, 1401, 1223, 1075, 989 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_6$: C 71.07, H 5.54, N 9.87; found C 71.20, H 5.68, N 9.98.

3.13 12-对甲苯甲酰乙基-12-去甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(15)的合成

将 118 mg 二氢卟吩醛 **2** (0.210 mmol) 溶解于 10 mL 干燥处理的四氢呋喃, 冰水冷却, 加入 0.3 mL 1 mol/L

的对甲基苄基溴化镁, TLC 监测反应进程, 约反应 20 min 后加入 5 mL 甲醇淬灭, 再加入 2 mL 乙酸酸化, 然后将反应液倒入 25 g 碎冰中, 融化后用二氯甲烷萃取 (15 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压除尽溶剂, 剩余物重新用 25 mL 干燥的二氯甲烷溶解, 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 高钨酸四正丙基铵 (TPAP), 用薄板层析监测反应, 搅拌 3 h 后反应结束, 再加入 20 mL 水, 静置过夜, 分出水层, 水层用二氯甲烷萃取 (15 mL $\times$ 3), 合并有机层并用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂后柱层析分离剩余物[洗脱剂: *V*(乙酸乙酯): *V*(正己烷)=1:4]得 71 mg 黑色固体 **15** (0.107 mmol), 产率 51%. m.p. 235~239 °C; UV-vis (CH₂Cl₂) $\lambda_{\max}$ [ϵ /(L $\cdot$ mol⁻¹ $\cdot$ cm⁻¹): 412 (1.12 $\times$ 10⁵), 440 (4.37 $\times$ 10⁴), 517 (5.15 $\times$ 10⁴), 578 (1.70 $\times$ 10⁴), 630 (1.70 $\times$ 10⁴), 686 (3.47 $\times$ 10⁴) nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ : -1.77 (br s, 1H, NH), -0.04 (br s, 1H, NH), 1.62 (t, *J*=7.7 Hz, 3H, 8a-CH₃), 1.63 (d, *J*=7.3 Hz, 3H, 18-CH₃), 1.96~2.05, 2.27~2.43 (m, 4H, 17a+17b-H), 2.18 (s, Ph-CH₃), 3.03, 3.22, 3.64 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.77 (q, *J*=7.7 Hz, 2H, 8b-H), 4.02 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, 17-H), 4.18~4.30 (m, 1H, 18-H), 4.98 (d, *J*=20 Hz, 1H, 13²-H), 5.16 (d, *J*=20 Hz, 1H, 13²-H), 5.28 (s, 2H, 12b-H), 6.17 (d, *J*=11.6 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.20 (d, *J*=17.6 Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.37 (d, *J*=7.2 Hz, 2H, Ph-H), 7.53 (d, *J*=7.6 Hz, 2H, Ph-H), 7.75 (dd, *J*=17.6, 11.6 Hz, 3a-H), 8.15, 8.80, 10.05 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3423 (N—H), 2958 (C—H), 1740, 1700 (C=O), 1671 (C=C), 1506 (chlorin skeleton), 1401, 1256, 1084, 924 cm⁻¹. Anal. calcd for C₄₂H₄₂N₄O₄: C 75.65, H 6.35, N 8.40; found C 75.59, H 6.49, N 8.28.

References

- [1] (a) Chen, Y. H.; Li, G. L.; Pandey, R. K. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1105.
(b) Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 1353 (in Chinese).
(王进军, 有机化学, **2005**, *25*, 1353.)
(c) Ethirivannan, M.; Chen, Y.-H.; Joshi, P.; Pandey, R. K. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 340.
(d) Pavlov, V. Y.; Ponomarev, G. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 393.
- [2] (a) Pandey, S. K.; Zheng, X.; Morgan, J.; Missert, J. R.; Liu, T.-H.; Shibata, M.; Bellnier, D. A.; Oseroff, A. R.; Henderson, B. W.; Dougherty, T. J.; Pandey, R. K. *Mol. Pharm.* **2007**, *4*, 448.
(b) Kozyrey, A. N.; Chen, Y.-H.; Goswami, L. N.; Tabaczynski, W. A.; Pandey, R. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1949.
- [3] (a) Wang, J.-J.; Yin, Y.-F.; Yang, Z. *J. Iran. Chem. Soc.* **2013**, *10*, 583.
(b) Wang, L.-M.; Wang, P.; Liu, C.; Jin, Y.-X.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1700 (in Chinese).
(王鲁敏, 王朋, 刘超, 金英学, 王进军, 有机化学, **2012**, *32*, 1700.)
(c) Wang, J.-J.; Wang, P.; Li, J.-Z.; Jakus, J.; Shin, Y.-K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 3473.
(d) Liu, R.-R.; Wang, L.-M.; Yin, J.-G.; Wu, J.; Liu, C.; Zhang, P.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 318 (in Chinese).
(刘冉冉, 王鲁敏, 金英学, 武进, 刘超, 王朋, 王进军, 有机化学, **2012**, *32*, 318.)
(e) Li, J.-Z.; Wang, J.-J.; Yoon, L.; Cui, B.-C.; Shim, Y.-K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1846.
(f) Yang, Z.; Wang, Z.; Liu, Y.; Xu, X.-S.; Qi, C.-X.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 116 (in Chinese).
(杨泽, 王振, 刘洋, 徐希森, 祁彩霞, 王进军, 有机化学, **2013**, *33*, 116.)
- [4] 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.)
- [5] Wang, J.-J.; Li, J.-Z.; Li, Y.-W.; Jakus, J.; Shim, Y.-K. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2010**, *14*, 859.
- [6] Yu, S.-S.; X, X.-S.; Liu, Y.; Li, J.-Z.; Jin, Y.-X.; Qi, C.-X.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 362 (in Chinese).
(于沙沙, 徐希森, 刘洋, 李家柱, 金英学, 祁彩霞, 王进军, 有机化学, **2014**, *34*, 362.)
- [7] Tamiaki, H.; Monobe, R.; Koizumi, S.; Miyatake, T.; Kinoshita, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 966.
- [8] Srivatsan, A.; Wang, Y.-F.; Joshi, P.; Sajjad, M.; Chen, Y.-H.; Liu, C.; Thankappan, K.; Missert, J. R.; Tracy, E.; Morgan, J.; Rigual, N.; Baumann, H.; Pandey, R. K. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6859.
- [9] Li, J.-Z.; Zhang, P.; Yao, N.-N.; Zhao, L.-L.; Wang, J.-J.; Shim, Y.-K. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1086.
- [10] Yin, J.-G.; Wang, Z.; Yang, Z.; Liu, C.; Zhao, L.-L.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 360 (in Chinese).
(殷军港, 王振, 杨泽, 刘超, 赵丽丽, 王进军, 有机化学, **2012**, *32*, 360.)
- [11] Wu, J. M. S. Thesis, Yantai University, Yantai, **2011** (in Chinese).
(武进, 硕士论文, 烟台大学, 烟台, **2011**.)
- [12] Wang, J.-J.; Zhao, Y.; Wu, X.-R.; Han, G.-F.; Shin, R.-K. *Chin. J. Org. Chem.* **2002**, *22*, 565 (in Chinese).
(王进军, 赵岩, 郭旭然, 韩光范, 沈荣基, 有机化学, **2002**, *22*, 565.)
- [13] Tamiaki, H.; Miyatake, T.; Tanikaga, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 267.
- [14] Wang, L.-M.; Yao, N.-N.; Yang, Z.; Wang, Z.; Shim, Y.-K.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1899 (in Chinese).
(王鲁敏, 姚楠楠, 杨泽, 王振, 沈荣基, 王进军, 有机化学, **2012**, *32*, 1899.)
- [15] Smith, K. M.; Gogg, D. A.; Simpson, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4946.

(Lu, Y.)