(焦)脱镁叶绿酸-a 的 1,3-偶极环加成反应及其叶绿素类二氢卟吩的合成

杨晓英^a 殷军港^b 金英学^{*,a} 祁彩霞^c 王进军^{*,b,c}^(a) 哈尔滨师范大学化学化工学院 哈尔滨 150025)^(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 以脱镁叶绿酸-a 甲酯为起始原料, 通过加成、缩合和空气氧化等常见化学反应, 在二氢卟吩色基上构建了新的碳碳双键; 选择不同的 1, 3-偶极体与 3-位、12-位和外接环烯键进行 1,3-偶极环加成反应, 完成了一系列具有五元杂环取代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、MS、¹H NMR 及元素分析予以证实, 并对 1,3-偶极环加成反应的区域选择性及其相应的反应机理进行了讨论。

关键词 叶绿素-a; 二氢卟吩; 1,3-偶极环加成反应; 区域选择性; 合成

1,3-Dipolar Cycloadditions of (Pyro)pheophorbide-a and Synthesis of Chlorophyllous Chlorin Derivatives

Yang, Xiaoying^a Yin, Jungang^b Jin, Yingxue^{*,a}Qi, Caixia^c Wang, Jinjun^{*,b,c}^(a) College of Chemistry & Engineering, Harbin Normal University, Harbin 150025)^(b) College of Chemistry and Chemical Engineering, Yantai University, Yantai 264005)^(c) Shandong Applied Research Centre of Gold Nanotechnology (Au-SDARC), Yantai 264005)

Abstract Pheophorbide-a methyl ester was used as a starting material, and new carbon-carbon double bonds were built on the chlorin chromophore by addition, condensation and allomerization. 1,3-Dipolar cycloadditions with different 1,3-dipols for the olefinic bonds at 3-position, 12-position and exocyclic E-ring were performed to synthesize a series of chlorophyllous chlorin derivatives substituted with five-membered heterocycle. The chemical structures of the unreported chlorins were characterized by UV-Vis, ¹H NMR, IR, MS and elemental analysis. The region selectivity of 1,3-dipolar cycloadditions and corresponding reaction mechanisms were also discussed.

Keywords chlorophyll-a; chlorin; 1,3-dipolar cycloaddition; region selectivity; synthesis

叶绿素-a 及其降解产物的基本碳架隶属芳香性氮杂轮烯环系结构, 其 N²¹-N²³ 轴向所连有的多电子碳碳双键和贫电子碳氧双键都与二氢卟吩色基形成了良好的共轭, 并且组成了四吡咯大环中最大范围的 π -电子体系。由于电子离域程度决定着整个分子的化学性质和光物理性质, 因此, 对连接于叶绿素周环上不饱和基团的化学修饰一直是卟啉合成化学中的重要研究内容, 所得的多取代二氢卟吩衍生物在诸多方面均显示出广阔的应用前景, 特别是在合成光动力治疗(Photodynamic therapy, 简称 PDT)抗癌药物的研究方面^[1~3]。利用叶绿

素-a 降解产物所具有的各种优良性质, 已经优选出多种新型光敏剂并用于 PDT 临床, 因此, 以叶绿素为前体的光动力抗癌药物的合成研究日益引起人们的关注。2010 年我们报道了焦脱镁叶绿酸-a 甲酯与一系列氧化苯甲腈的 1,3-偶极环加成反应, 制备得到的异噁唑啉衍生物均具有良好的光动力抗癌活性, 其中一种优于目前临床用药 *meso*-四苯基二氢卟吩(*m*-THPC)^[4]。为了深入探讨和总结四吡咯周环上碳碳双键的化学行为, 本文基于前期的工作基础^[4~7], 以脱镁叶绿酸-a 甲酯(MPa, **1**)为起始原料, 通过化学修饰和结构改造, 在二氢卟吩色基上构

* E-mail: wjj1955@163.com

Received March 31, 2014; revised June 5, 2014; published online July 11, 2014.

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

建新的碳碳双键, 选择不同的 1,3-偶极体, 与原有和新建的烯键进行偶极环加成反应, 区域选择性地合成出一系列具有五元杂环取代的叶绿素类二氢卟吩衍生物。

1,3-偶极体与脱镁叶绿素-a 甲酯(**1**)与甲醛和甘氨酸在甲苯中回流, 分别得到 14%的二氢吡咯并脱镁叶绿素(**3**)、13²-羟甲基脱镁叶绿素-a 甲酯(**4**, 10%)及其脱水和脱酯产物(**5**, 32%)。焦脱镁叶绿素-a 甲酯(MPPa, **2**)在高压管中与重氮甲烷的 1,3-偶极环合反应, 除了得到预期的环加成产物 **6** (25%)以外, 还分离出 5%的 4'-吡唑啉基取代的二氢卟吩(**7**)。焦脱镁叶绿素-a-d 甲酯(**2a**)与戊基溴化镁的格氏反应及其酸催化脱水, 以 31%的收率分离出 *E*-式结构的 3b-丁基焦脱镁叶绿素-a 甲酯(**8**), 采用相同的反应条件与重氮甲烷进行 1,3-偶极环加成, 结果得到单一的 3'-吡唑啉基取代的焦脱镁叶绿素(**9**, 45%)。

二氢卟吩醛(**2a**)与亚甲基三苯基溴化磷的 Wittig 反应, 以 34%的产率得到 3,12-二乙烯基二氢卟吩(**10**), 然后与苯甲醛和甘氨酸进行 1,3-偶极环加成, 结果得到 12%的 12-氢化吡咯基焦脱镁叶绿素(**11**)。化合物 **2** 与丙二腈的缩合形成 13¹-二氰亚甲基二氢卟吩(**2b**), 与重氮甲烷的 1,3-偶极环加成反应则给出 52%的 3-吡唑啉基-13¹-二氰亚甲基焦脱镁叶绿素-a 甲酯(**12**)。由焦脱镁叶绿素-a 甲酯(**2**)开始, 先与重氮甲烷发生 1,3-偶极环加成反应, 然后在氢氧化锂促进下进行空气氧化, 以 28%的

产率得到 3-吡唑啉基二氢卟吩二酮(**13**); 如果先进行碱催化的空气氧化则得到 13¹-氧代焦脱镁叶绿素, 不经分离, 在室温条件下直接与邻苯二胺进行缩合反应, 主要生成喹诺啉并焦脱镁叶绿素(**14**), 以氧化苯甲腈作为 1,3-偶极体, 与其 3-位乙烯基进行相应的偶极环加成反应, 除了得到 25%的 3-位异噁唑啉基取代的氮杂环稠并的二氢卟吩(**15**)以外, 同时还分离出少量的 3-甲酰基喹诺啉并焦脱镁叶绿素(**16**, 4%)。

1 结果与讨论

1.1 焦脱镁叶绿素的 1,3-偶极环加成及其选择性

根据前线分子轨道理论, 在 1,3-偶极体的最低未占轨道(LUMO)中, 碳原子拥有最大的组合系数, 而在最高占有轨道中(HOMO)中的末端杂原子所承载的组合系数则占有更为主要的比重^[8]。连有乙烯基的芳香性二氢卟吩色基与苯乙烯相似, 作为亲偶极区域的 3a-和 3b-位上的组合系数也不相同, 端烯碳原子上的组合系数相对更大, 因此, 偶极体的 LUMO 轨道和亲偶极体的 HOMO 轨道在环合过程中优先发生作用。叶绿素衍生物在通常条件下与重氮甲烷的环加成反应主要形成区域选择产物 **A**, 很难发现偶极体-HOMO 和亲偶极体-LUMO 轨道的相互交盖所形成的产物 **B**^[9]。本文改变了

Scheme 1

Scheme 2

相应的反应条件,使得 MPPa **2** 在加压条件下与重氮甲烷进行 1,3-偶极环加成反应,以 5:1 的比例分别获得 **A**-式环合产物 **6** 和 **B**-式环合产物 **7**,说明高压条件下可以提高环合能力,并在一定程度上降低 1,3-偶极环加成的区域选择性.二氢卟吩 **8** 的 3-位丁亚甲基所具有较大的空间位阻,在相同条件下与重氮丁烷的环合反应则相对困难,因而只得到单一的 **A**-式环加成产物 **9**.

1,3-偶极体环与多个双键之间的选择性反应同样取决于碳碳双键周边结构的电子效应和立体环境,脱镁叶绿酸 **1** 与甲醛和甘氨酸的环加成发生在外接 E-环的烯醇

式双键上,其 3-位乙烯基则保持不变,而 MPPa **2** 在相同的反应条件下,除了 C(3)-乙烯基不参与反应以外,其 E-环同样没有形成任何变化^[10].与其他环酮一样,脱镁叶绿酸和焦脱镁叶绿酸的外接五元环酮均可以形成烯酮式结构(图 1 中 **A**),与 MPPa **2** 的 E-环烯醇结构相比,脱镁叶绿酸 **1** 的 13¹-位酯基的吸电子效应,提高了作为亲偶极体的烯醇双键的亲电能力,因而可以与反应活性相对较差的 1,3-偶极体亚胺内盐发生环合;出于同样的原因,二氢卟吩 **10** 的 12-位乙烯基能与芳醛和甘氨酸发生 1,3-偶极环加成反应,也是由于距离 E-环羰基较近,

图 1 叶绿素-a 衍生物与重氮甲烷在 1,3-偶极环合反应中的区域和立体选择性

Figure 1 The regio- and stereo-selectivity in 1,3-dipolar cycloaddition of chlorophyll-a derivative with diazomethane

其反应活性要高于 3-位碳碳双键. 与上述相反, **2b** 的 13¹-位二氰亚甲基属于贫电子烯键, 但却没有优先与重氮甲烷进行 1,3-偶极环加成反应, 加成产物 **12** 是在 3-位上形成了吡唑啉环系结构. **2b** 中 E-环上连有两个氰基的双键之所以没有参与环加成反应, 可能由于其刚性的不饱和结构与大环色基形成了良好的共轭体系, 从而对亚甲基双键产生了稳定化作用.

除了区域选择性以外, 叶绿素-a 衍生物与 1,3-偶极环体的环加成反应也体现出相应的立体选择性. 由于叶绿素降解产物的氢化吡咯环(D-子环)中两个 β -碳原子均以 sp^3 杂化形式存在, 因而缺失作为大环共平面的基本元素, 其上下两面的化学环境存在着一定程度的立体差异, 无论 E-环烯醇双键还是环上的烯键, 1,3-偶极体从上下两面都可以形成环合, 而偶极体对环上碳碳双键的环合取向则有所选择, 从上下两面形成过渡态所需的活化能也有所不同(图 1 中 **B**). 例如, 3-位乙烯基和外接 E-环的烯醇式双键与 1,3-偶极体的环加成产物都没有给出等同的差向异构体, 前者的 *R/S*(或者 *S/R*)构型的产物比例为 10:8 左右, 而后者的最主要异构产物则接近 65%. 二者的异构比例之所以存在着明显的差别, 主要是由于 3-位和 E-环双键周围的立体位阻不同, E-环距离 D-环较近, 其烯醇式双键又具有较高强度的刚性, 因而环加成取向的选择性程度也相对较高.

1.2 焦脱镁叶绿酸的 1,3-偶极环加成与其副反应

叶绿素-a 降解产物的多区域活性位点往往导致复杂的反应结果, 也是产率低下的主要原因. 与其他化学反应一样, 1,3-偶极环加成反应经常伴随着各种副反应, 其反应不仅可以在周环上建立起一个五元杂环结构, 同时还可以通过开环裂解或者重排实施进一步的化学修

饰, 新建五元杂环或者与原有活性区域相互结合形成新的反应位点, 或者通过杂环自身的结构特征而发生相应的化学反应.

脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1**)的外接五元环中存在着潜双键结构, 在加热条件下其 β -酮酯可以异构成烯醇式 **1a**^[11], 选择由甲醛和甘氨酸缩合而成的 1,3-偶极体与脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1**)在甲苯中回流, 设计在 3-位上构建氢化吡咯取代结构, 但反应结果显示仅在外接 E-环上发生环化. 在与亚甲基胺伊立德进行偶极环加成的同时, 13¹-位的 α -H 还与反应体系中的甲醛发生羟醛缩合生成二氢吡吩 **4**, 并通过六元环过渡态脱去一分子二氧化碳和一分子甲醇而转化为二氢吡吩烯酮 **5**. 而脱去化合物 **1** 的 13²-位酯基则需要相对苛刻的反应条件, 需要在 2,4,6-三甲基吡啶中回流才可以完成^[13], 说明在化合物 **4** 所形成的六元环过渡态有利于 13²-位酯基的去除.

化合物 **16** 是 **14** 与氧化苯甲腈进行 1,3-偶极环加成的开环产物, 由于异噻唑啉取代基中 4'-位与环上碳氮双键相连而类似于烯丙基结构, 因而亚甲基上带有相对较多的正电荷而具有一定的亲电活性, 反应体系中的三乙胺对 4'-位碳的亲核进攻导致五元杂环开裂, 所产生的负电荷转移到大环色基上并且形成了良好的离域, 中间体 **D** 借助周环上共轭的 π -体系进行异构, 在离去一分子苯甲腈和一分子季铵盐的同时, 恢复了氮杂环并二氢吡吩的芳香性氮杂轮烯结构并给出二氢吡吩烯酮(**16**). 上述的重排不仅描述了 3-位甲酰基的形成过程, 同时还间接地证明其 3-位乙烯基在 1,3-偶极环加成反应中所表现出的区域选择性, 清楚地说明作为偶极体的氧化苯甲腈在环合的过程中, 其氧原子选择与 3a-位碳原子相连接.

图 2 叶绿素-a 衍生物的 1,3-偶极环合反应与其副反应

Figure 2 The 1,3-dipolar cycloadditions of chlorophyll-a derivatives and their side reactions

2 结论

脱镁叶绿酸及其衍生物与各种 1,3-偶极体的[3+2]环加成反应表现出良好的区域选择性,其中包括偶极体与烯键两端碳原子的连接方式,以及偶极体和多个碳碳双键进行环合的先后顺序;利用叶绿素类二氢卟吩环上的活性反应区域所构建的碳碳双键,分别在 3-位、12-位和外接 E-环上进行了 1,3-偶极环加成反应. 在二氢卟吩色基上所引进和建立各种五元杂环结构,对大环色基的理化性质均可形成不同程度的影响,为合成具有新颖结构和应用前景的叶绿素类二氢卟吩衍生物提供了便利的切入途径.

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或化学纯. 脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1**)和焦脱镁叶绿酸-a (**2**)按文献[12]制备; 焦脱镁叶绿酸-d (**2a**)按文献[10]制备; ^{13}C -氧代焦脱镁叶绿酸-a (**2b**)按文献[13]制备.

3.2 $^{13}\text{C}^2(R/S)$ - $^{13}\text{C}^1(R/S)$ -1'-甲基-3'-羟基-4'-甲氧甲酰基-2',5'-2H-(3,4-*n*)吡唑并脱镁叶绿酸-a 甲酯(**3**)、 $^{13}\text{C}^2(S)$ - $^{13}\text{C}^2$ -羟甲基脱镁叶绿酸-a 甲酯(**4**)和 $^{13}\text{C}^2$ -亚甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**5**)的合成

将 220 mg 焦脱镁叶绿酸-a 甲酯 **1**(0.363 mmol)、40 mg *N*-甲基甘氨酸和 40 mg 多聚甲醛溶解于 40 mL 干燥的甲苯中,氮气保护下回流反应 6 h,减压除去甲苯,剩余物用硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$],得 10 mg 绿色固体 **3** (0.015 mmol, 4%)、79 mg 墨绿色固体 **4** (0.116 mmol, 32%) 和 20 mg 黄色固体 **5** (0.036 mmol, 10%).

3: m.p. 225~228 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 401 (1.00), 499 (0.07), 529 (0.05), 608 (0.05), 663 (0.29) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -1.33 (br s, 1H, NH), 0.56 (br s, 1H, NH), 1.49 (d, $J=7.1$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.60~1.88 (m, 2H, 17a+17b-H), 1.68 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.90~2.22 (m, 2H, 17a+17b-H+NCH₂), 2.26~2.50 (m, 3H, 17a+17b-H+NCH₂), 2.60~2.74 (m, 1H, NCH₂), 2.48 (2.38), 3.21, 3.38 (3.37), 3.54, 3.64 (3.63), 3.71 (3.69) (each s, each 3H, CH₃+OCH₃+NCH₃), 3.67 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.31 (4.15) (d, $J=8.9$ Hz,

1H, 17-H), 4.23 (q, $J=7.1$ Hz, 1H, 18-H), 6.17 (d, $J=11.5$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.28 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.97 (7.96) (dd, $J=17.8, 11.5$ Hz, 1H, 3a-H), 8.54 (8.51), 9.35 (9.32), 9.64 (9.62) (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3434 (N—H), 2858 (C—H), 1739~1689 (C=O), 1623 (C=C), 1562 (chlorin skeleton), 1463, 1372, 1228, 1167, 1029, 906 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 664.2 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_5$: C 70.57, H 6.83, N 10.55; found C 70.69, H 6.65, N 10.59.

4: m.p. 205~208 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 402 (1.00), 504 (0.10), 538 (0.06), 611 (0.06), 666 (0.39) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -2.02 (br s, 1H, NH), -1.69 (br s, 1H, NH), 1.67 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.83 (d, $J=7.4$ Hz, 3H, 18-CH₃), 2.20~2.32 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.49~2.67 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.62 (s, 2H, 15b-H), 3.23, 3.28, 3.40, 3.57, 3.65 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.68 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.44 (dq, $J=7.3, 2.4$ Hz, 1H, 18-H), 4.16 (dd, $J=8.7, 2.7$ Hz, 1H, 17-H), 6.16 (dd, $J=11.5, 1.2$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.27 (dd, $J=17.8, 1.2$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 6.75 (s, 1H, OH), 7.98 (dd, $J=17.8, 11.5$ Hz, 1H, 3a-H), 8.56, 9.38, 9.50 (each s, each 1H, *meso*-H). IR (KBr) ν : 3458 (N—H), 2918, 2850 (C—H), 1733~1700 (C=O), 1623 (C=C), 1558 (chlorin skeleton), 1465, 1170, 1041, 918 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 637.5 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6$: C 69.79, H 6.33, N 8.80; found C 69.69, H 6.55, N 8.99.

5: m.p. 188~191 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 411 (1.00), 432 (0.89), 524 (0.10), 558 (0.07), 615 (0.07), 673 (0.47) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -1.97 (br s, 1H, NH), -0.06 (br s, 1H, NH), 1.69 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.85 (d, $J=7.4$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.97~2.10 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.30~2.40 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.62~2.74 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.23, 3.44, 3.64, 3.73 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.67 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.56 (q, $J=7.4$ Hz, 1H, 18-H), 4.64 (d, $J=9.2$ Hz, 1H, 17-H), 6.17 (dd, $J=11.6, 1.1$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.33 (dd, $J=17.8, 1.1$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 6.52 (s, 1H, $^{13}\text{C}^2=\text{CH}$), 6.81 (s, 1H, $^{13}\text{C}^2=\text{CH}$), 8.01 (dd, $J=17.8, 11.6$ Hz, 1H, 3a-H), 8.71, 9.47, 9.58 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3445 (N—H), 2958, 2835 (C—H), 1736~1689 (C=O), 1655 (C=C), 1527 (chlorin skeleton), 1400, 1286, 1189, 1094 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 561.4 ($\text{M}+\text{H}^+$). 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 74.79, H 6.60, N 10.14.

3.3 3-(3'(R/S)-3'-吡唑啉基)焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(6)和 3-(4'-吡唑啉基)焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(7)的合成

在 25 mL 的封管中将 212 mg 焦脱镁叶绿酸-a 甲酯 **2** (0.386 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷中, 再加入 15 mL 新制重氮甲烷乙醚溶液, 旋紧旋塞, 45 °C 避光搅拌反应 2 d. 降至室温后打开旋塞, 搅拌下加入 2 mL 冰乙酸, 以除去多余的重氮甲烷, 然后将反应液倒入 30 mL 二氯甲烷中, 再加 50 mL 水分层, 水相用二氯甲烷萃取(15 mL×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*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=4:1], 得 57 mg 暗绿色固体 **6** (0.097 mmol, 25%) 和 11 mg 墨绿色固体 **7** (0.019 mmol, 5%)

6: 物理常数与分析数据与文献[8]一致.

7: m.p. 205~209 °C; UV-vis (CH₂Cl₂) $\lambda_{\max}$ (relative intensity): 385 (0.83), 415 (1.00), 515 (0.09), 549 (0.07), 622 (0.04), 668 (0.52) nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : -2.07 (br s, 1H, NH), -0.08 (br s, 1H, NH), 1.70 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.84 (d, *J*=7.3 Hz, 3H, 18-CH₃), 2.25~2.36 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.54~2.64 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.67~2.86 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.28, 3.62, 3.66, 3.69 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.69 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, 8a-H), 3.66~3.70 (m, 1H, 3a-H), 3.86 (t, *J*=5.5 Hz, 2H, 3b-H), 4.36 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, 17-H), 4.40 (t, *J*=5.5 Hz, 2H, 3b-H), 4.56 (dq, *J*=7.2, 1.7 Hz, 1H, 18-H), 8.79, 9.57, 10.00 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3424 (N—H), 1735~1694 (C=O), 1664 (C=C), 1522 (chlorin skeleton), 1492, 1400, 1174, 1508, 989 cm⁻¹; EI-MS *m/z*: 591.2 (M+H⁺). Anal. calcd for C₃₅H₃₈N₆O₃: C 71.16, H 6.48, N 14.23; found C 71.29, H 6.55, N 14.09.

3.4 3(E)-3b-丁基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(8)的合成

在 20 mL 干燥的四氢呋喃中溶解 148 mg 焦脱镁叶绿酸-d 甲酯 **2a** (0.269 mmol), 在氮气保护和避光条件下, 于 0 °C 搅拌滴加 0.3 mL 1 mol/L 正戊基溴化镁乙醚溶液, 约 20 min 反应结束. 向反应体系加入 25 mL 的饱和氯化铵溶液, 搅拌 20 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×2), 合并有机层并减压除尽溶剂, 在 25 mL 苯中将剩余物重新溶解, 再加入 2 mg 对甲苯磺酸, 于 90 °C 下避光搅拌反应 1.5 h, 先后向反应体系加 25 mL 水和 25 mL 二氯甲烷, 分出有机层, 水相用二氯甲烷萃取(15 mL×2), 并用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 通过柱层析分离混合物[洗脱剂: *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=6:1]得 50 mg 黑色固体 **8** (0.083 mmol), 产率 31%. m.p. 199~202 °C; UV-vis

(CHCl₃) $\lambda_{\max}$ (relative intensity): 414 (1.00), 509 (0.09), 538 (0.08), 607 (0.07), 665 (0.35) nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : -1.67 (br, 1H, NH), 0.52 (br, 1H, NH), 1.02 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, 3e-CH₃), 1.42~1.78 (m, 6H, 3c-e-CH₂), 1.67 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, 8b-H), 1.79 (d, *J*=7.3 Hz, 3H, 18-CH₃), 2.20~2.35 (m, 2H, 17a-H+17b-H), 2.48~2.75 (m, 2H, 17a-H+17b-H), 3.21, 3.33, 3.58, 3.62 (each s, 12H, CH₃+OCH₃), 3.68 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, 8a-H), 4.25 (d, *J*=8.3 Hz, 1H, 17-H), 4.38 (q, *J*=7.2 Hz, 1H, 18-H), 5.06 (d, *J*=20.0 Hz, 1H, 13²-H), 5.22 (d, *J*=20.0 Hz, 1H, 13²-H), 6.72 (dt, *J*=16.0, 6.9 Hz, 1H, 3b-H), 7.55 (d, *J*=16.0 Hz, 1H, 3a-H), 8.48, 9.30, 9.44 (each s, 3H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3432, 3139 (N—H), 2924, 2860 (C—H), 1730~1688 (C=O), 1653 (C=C), 1560 (chlorin skeleton), 1508, 1400, 1082 cm⁻¹; EI-MS *m/z*: 605.4 (M+H⁺). Anal. calcd for C₃₈H₄₄N₄O₃: C 75.47, H 7.33, N 9.26; found C 75.69, H 7.45, N 9.19.

3.5 3-(3'(R/S)-4'(R/S)-4-丁基 3'-吡唑啉基)焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(9)的合成

用重氮丁烷替代重氮甲烷, 按照化合物 **6** 和 **7** 的制备方法合成, 产率 45%. m.p. 190~193 °C; UV-vis (CH₂Cl₂) $\lambda_{\max}$ (relative intensity): 415 (1.00), 515 (0.06), 549 (0.05), 622 (0.05), 669 (0.32) nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : -1.79 (br s, 1H, NH), 0.30 (br s, 1H, NH), 1.17 (t, *J*=6.8 Hz, 3H, 4'-c-CH₃), 1.20~1.33 (m, 2H, 4'-c-H), 1.66 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.80 (d, *J*=7.3 Hz, 3H, 18-CH₃), 1.70~1.84 (m, 4H, 4'a-b-H), 2.18~2.49 (m, 3H, 17a+17b-H+4'-H), 2.51~2.73 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.17 (3.14), 3.30 (3.26), 3.62, 3.61 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.64 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, 8a-H), 4.29 (d, *J*=8.3 Hz, 1H, 17-H), 4.48 (q, *J*=7.2 Hz, 1H, 18-H), 5.10 (d, *J*=19.8 Hz, 13²-H), 5.25 (d, *J*=19.8 Hz, 13²-H), 4.61~4.71 (4.34~4.42) (m, 1H, 5'-H), 5.48~5.67 (m, 1H, 5'-H), 6.84 (t, *J*=9.3 Hz, 1H, 3'-H), 8.58 (8.57), 8.94 (8.43), 9.43 (9.42) (each s, each 1H, *meso*-H). IR (KBr) ν : 3432 (N—H), 2934, 2840 (C—H), 1690~1736 (C=O), 1655, 1618 (C=C), 1560 (chlorin skeleton), 1508, 1401, 1252, 1166, 1083 cm⁻¹; EI-MS *m/z*: 647.8 (M+H⁺). Anal. calcd for C₃₈H₄₄N₆O₃: C 72.13, H 7.01, N 13.28; found C 72.25, H 7.15, N 13.52.

3.6 3,12-二乙烯基-12-去甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(10)的合成

将 150 mg 溴化甲基三苯基磷悬浮于 10 mL 干燥的乙醚中, 氮气保护, 慢慢滴加 0.2 mL 0.8~2.5 mol/L 丁基锂溶液, 室温搅拌反应 2 h, 然后吸出液体, 并在 0 °C

滴加到含有 112 mg 化合物 **2a** (0.203 mmol) 的 5 mL 干燥乙醚中, 滴加完毕后撤除冰水浴, 室温搅拌 2 h 后, 先后加入 20 mL 二氯甲烷和 30 mL 水, 分出有机相, 水相用二氯甲烷萃取(15 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 剩余物通过柱层析分离混合物[洗脱剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$]得 39 mg 绿色固体 **10** (0.069 mmol), 产率 34%. m.p. 190~193 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 404 (1.00), 418 (0.91), 556 (0.14), 607 (0.07), 682 (0.53) nm; ^1H NMR (400 MHz, 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 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.52~2.59 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.64~2.71 (m, 1H, 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+12b-H), 7.62 (d, $J=17.2$ Hz, 1H, 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 : 3419 (N—H), 2917 (C—H), 1709~1692 (C=O), 1669 (C=C), 1599 (chlorin skeleton), 1433, 1344, 1215, 1120, 1082, 969 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 561.4 ($\text{M}+\text{H}^+$). 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 74.79, H 6.56, N 10.11.

3.7 12-(*N*-甲基-2'-苯基-4'-四氢吡咯基)焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(11)的合成

88 mg 化合物 **10** (0.157 mmol) 溶解于 10 mL 新蒸馏的甲苯中, 加入 90 mg 3Å 分子筛, 搅拌下再先后加入 20 mg 肌氨酸(0.244 mmol)和 26 mg 苯甲醛(0.244 mmol), 110 °C 避光搅拌反应 7 h, 加入 20 mL 二氯甲烷和 30 mL 水, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取(15 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 剩余物通过柱层析分离混合物[洗脱剂: $V(\text{苯}):V(\text{丙酮})=10:1$]得 14 mg 绿色固体 **11** (0.019 mmol), 产率 12%. m.p. 211~214 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 414 (1.00), 509 (0.09), 538 (0.08), 607 (0.07), 665 (0.35) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -1.29 (br s, 1H, NH), -1.05 (-0.98) (br s, 1H, NH), 1.64 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a- CH_3), 1.79 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.25~2.36 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.28 (2.14) (s, 3H, 1'- CH_3), 2.52~2.74 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.45~3.61 (m, 3H, 4'+5'-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, CH_3+OCH_3), 4.23 (4.20) (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 4.42 (4.41) (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H),

4.68~4.76 (m, 2H, 5'-H), 5.31 (5.22) (d, $J=20.0$ Hz, 1H, 13^2 -H), 5.14 (5.07) (d, $J=20.0$ Hz, 1H, 13^2 -H), 6.01 (br s, 1H, 2'-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, $J=8.1, 4.2$ Hz, 1H, Ph-H), 7.57 (7.56) (t, $J=6.6$ Hz, 2H, Ph-H), 7.58 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, Ph-H), 7.89 (dd, $J=17.9, 11.4$ Hz, 1H, 3a-H), 9.50 (9.48), 9.15 (9.11), 8.42 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3402 (N—H), 2931 (C—H), 1730~1688 (C=O), 1598 (C=C), 1540 (chlorin skeleton), 1432, 1228, 1160, 1059 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 694.1 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_3$: C 76.16, H 6.83, N 9.67; found C 76.29, H 6.69, N 9.81.

3.8 3-(3'(*R/S*)-3'-吡啶啉基)-13¹- β,β -二氧亚-13¹-去氧焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(12)的合成

将 100 mg 二氢吡吩 **2b** (0.178 mmol) 溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入 20 mL 自制的重氮甲烷乙醚溶液, 室温下避光搅拌反应 5 h, 搅拌下加入 2 mL 冰乙酸, 以除去多余的重氮甲烷, 然后将反应液倒入 30 mL 二氯甲烷中, 再加 50 mL 水分层, 水相用二氯甲烷萃取(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 59 mg 绿色固体 **12** (0.093 mmol), 产率 52%. m.p. 215~218 °C; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 348 (0.75), 383 (0.87), 431 (0.88), 450 (0.93), 572 (0.18), 641 (0.27), 700 (1.00) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -1.02 (br s, 1H, NH), 0.82 (br s, 1H, NH), 1.63 (1.62) (t, $J=7.4$ Hz, 3H, 8a- CH_3), 1.80 (d, $J=6.7$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.09~2.35 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.52~2.64 (m, 3H, 17a+17b+4'-H), 2.80 (dd, $J=19.6, 9.7$ Hz, 1H, 4'-H), 3.59 (q, $J=7.4$ Hz, 2H, 8a-H), 3.65, 3.34 (3.32), 3.22, 3.14 (3.13) (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 4.17 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, 17-H), 4.40 (q, $J=7.4$ Hz, 1H, 18-H), 4.79 (dd, $J=17.7, 9.7$ Hz, 1H, 5'-H), 5.44 (d, $J=20.7$ Hz, 1H, 13^2 -H), 5.27 (d, $J=20.7$ Hz, 1H, 13^2 -H), 5.50 (dd, $J=17.7, 9.7$ Hz, 1H, 5'-H), 6.19 (6.12) (t, $J=9.7$ Hz, 1H, 3'-H), 8.45, 8.81, 9.09 (9.08) (each s, 3H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3324 (N—H), 2960, 2925 (C—H), 1739~1700 (C=O), 1602 (C=C), 1500 (chlorin skeleton), 1451, 1263, 1089, 1041, 903 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 639.2 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_2$: C 71.45, H 6.00, N 17.54; found C 71.61, H 6.05, N 17.77.

3.9 3-(3'(*R/S*)-3'-吡啶啉基)-13²-氧代焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(13)的合成

将 288 mg 焦脱镁叶绿酸-a 甲酯 **2** (0.525 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷中, 再加入 15 mL 新制重氮甲烷乙醚

溶液, 旋紧旋塞, 室温避光搅拌反应 2 d. 搅拌下加入 2 mL 冰乙酸, 以除去多余的重氮甲烷, 然后将反应液倒入 30 mL 二氯甲烷中, 再加 50 mL 水分层, 水相用二氯甲烷萃取(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, 再将浓缩物重新溶解于 95 mL 四氢呋喃中, 再加入由氢氧化锂饱和的 10 mL 甲醇溶液, 密闭室温搅拌 6 h 后加入 250 mL 冰水, 然后搅拌下滴加浓盐酸, 调节 pH 为 2~3, 加入 90 mL 二氯甲烷分层, 用二氯甲烷萃取水相(40 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 125 mL 含有 5%浓硫酸的甲醇溶液, 室温搅拌过夜. 先后加入 180 mL 水和 180 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 98 mg 黄色固体 **13** (0.174 mmol, 产率 28%. m.p. 211~214 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 410 (1.00), 420 (0.90), 516 (0.14), 617 (0.05), 679 (0.61) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -1.74 (br s, 1H, NH), 0.42 (br s, 1H, NH), 1.55 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.76 (d, $J=7.4$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.98~2.18 (m, 1H, 4'a-H), 2.20~2.15 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.37~2.57 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.71~2.84 (m, 1H, 4'b-H), 3.06, 3.23 (3.22), 3.54 (3.52), 3.62 (3.61) (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.55 (q, $J=7.5$ Hz, 2H, 8a- CH_2), 4.35~4.45 (m, 1H, 18-H), 4.76 (td, $J=18.0, 8.9$ Hz, 1H, 5'b-H), 5.12 (dd, 1H, $J=8.3, 16.8$ Hz, 17-H), 5.48 (dd, $J=18.0, 9.8$ Hz, 1H, 5'a-H), 6.57 (dd, $J=12.5, 7.8$ Hz, 1H, 3'-H), 8.60, 8.98 (8.95), 9.25 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3446 (N—H), 2925, 2858 (C—H), 1733~1703 (C=O), 1620 (C=C), 1535 (chlorin skeleton), 1460, 1380, 1261, 1170, 1081, 800 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 605.6 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4$: C 69.52, H 6.00, N 13.90; found C 69.69, H 6.21, N 13.99.

3.10 (2,3-*n*)-喹诺啉并焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**14**)的合成

将 814 mg 焦脱镁叶绿酸甲酯-a **2** (1.484 mmol)溶解于 280 mL 四氢呋喃中, 再加入由氢氧化锂饱和的 15 mL 甲醇溶液, 室温搅拌 6 h; 加入 250 mL 冰水, 然后搅拌下滴加浓盐酸, 调节 pH 为 2~3, 加入 250 mL 二氯甲烷分层, 合并有机层, 水洗两次, 用无水硫酸钠干燥后除去溶剂. 然后重新溶解于 350 mL 含有 5%浓硫酸的甲醇溶液, 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; 将所得浓缩物重新溶解于 25 mL 吡啶中, 加入 0.2 mL 三氟乙酸和 150 mg 邻苯二胺(1.389 mmol), 室温搅拌 1.5 h, 减压蒸出吡啶, 得到浓缩物, 用水和二氯甲烷

萃取, 分出有机层水洗, 干燥后减压浓缩, 硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=3:1$], 得到 198 mg 黄色固体 **14** (0.312 mmol, 21%), 其物理常数与分析数据与文献[14]一致.

3.11 3-(5'(*R/S*)-3'-苯基-4,5-二氢异恶唑啉基)-(2,3-*n*)-喹诺啉并焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**15**)和 3-甲酰基-3-去乙炔基-(2,3-*n*)-喹诺啉并焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**16**)的合成

将 60 mg *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS) (0.337 mmol)悬浮于 2 mL 干燥二氯甲烷中, 一次性加入 41 mg 苯甲醛肟(0.337 mmol), 20 min 后溴化结束, 加入 234 mg 化合物 **14** (0.368 mmol), 待其完全溶解后, 将溶解在 2 mL 甲醇中的 30 mg 三乙胺在 15 min 内滴入反应液, 氮气保护, 室温搅拌反应 12 h, 加入二氯甲烷和水分层, 水相用二氯甲烷萃取(10 mL $\times$ 2), 水洗有机相, 用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 剩余物通过柱层析分离混合物[洗脱剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$]得 64 mg 红色固体 **15** (0.084 mmol, 25%) 和 9 mg 红色固体 **16** (0.014 mmol, 4%).

15: m.p. 199~202 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 444 (1.00), 509 (0.09), 578 (0.09), 658 (0.07), 708 (0.23) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -0.80 (br, 1H, NH), -0.02 (br, 1H, NH), 1.69 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8b-H), 1.71 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.95~2.20 (m, 2H, 17a-H+17b-H), 2.30~2.47 (m, 1H, 17a-H+17b-H), 2.60~2.78 (m, 1H, 17a-H+17b-H), 3.41, 3.56, 3.62, 3.79 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.67 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.17~4.25 (m, 1H, 4'-H), 4.20~4.56 (m, 2H, 17-H+18-H), 4.86 (q, $J=7.0$ Hz, 1H, 18-H), 5.19 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, 17-H), 5.23~5.44 (m, 1H, 4'-H), 7.72 (7.31) (t, $J=10.4$ Hz, 1H, 5'-H), 7.35~7.53 (m, 3H, Ar-H), 7.56 (t, $J=7.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.62~7.89 (m, 2H, Ar-H), 7.96 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 8.01 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 8.56, 9.25 (9.21), 9.92 (9.88) (each s, 3H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3421 (N—H), 2958 (C—H), 1739~1704 (C=O), 1612 (C=C), 1553 (chlorin skeleton), 1401, 1248, 1051, 1002 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 754.6 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_3$: C 74.88, H 5.75, N 13.01; found C 74.79, H 5.55, N 12.89.

16: m.p. 199~202 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CHCl_3) λ_{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 : -0.17 (br, 1H, NH), 0.07 (br, 1H, NH), 1.64 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8b- CH_2), 1.82 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.95~2.17 (m, 1H, 17a-H+17b-H), 2.30~2.54 (m, 2H, 17a-H+17b-H), 2.70~2.83 (m, 1H, 17a-H+17b-H), 3.57, 3.66, 3.62, 3.78

(each s, 12H, CH₃+OCH₃), 3.57 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.37 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.19 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 8.69 (dd, $J=7.5$, 4.3 Hz, 1H, Ph-H), 7.81 (dd, $J=7.5$, 4.3 Hz, 1H, Ph-H), 7.42 (dd, $J=7.5$, 4.3 Hz, 2H, Ph-H), 8.68, 9.29, 9.95 (each s, 3H, *meso*-H), 11.31 (s, 1H, CHO); IR (KBr) ν : 3427, 3348 (N—H), 2958 (C—H), 1733~1700 (C=O), 1637 (C=C), 1544 (chlorin skeleton), 1440, 1307, 1261, 1199, 1066, 985 cm⁻¹; EI-MS m/z : 637.6 (M+H⁺). Anal. calcd for C₃₉H₃₆N₆O₃: C 73.56, H 5.70, N 13.20; found C 73.49, H 5.59, N 13.10.

References

- [1] (a) Gil, M.; Bieniasz, M.; Seshadri, M.; Fisher, D.; Ciesielski, M. J.; Chen, Y.; Pandey, R. K.; Kozbor, D. *British J. Cancer* **2011**, 103(10), 1.
(b) Mizoguchi, T.; Kim, T.-Y.; Sawamura, S.; Tamiaki, H. *J. Phys. Chem. B* **2008**, 112, 16759.
(c) 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.
- [2] (a) Callot, H. J. In *The Chlorophylls*, Ed.: Scheer, H., CRC Press, Boca Raton, FL, **1991**, p. 339.
(b) Gryshuk, A. L.; Chen, Y.-H.; Potter, W.; Ohulchansky, T.; Oseroff, A.; Pandey, R. K. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 1874.
(c) Srivatsan, A.; Ethirajan, M.; Pandey, S. K.; Dubey, S.; Zheng, X.; Liu, T.-H.; Shibata, M.; Missert, J.; Morgan, J.; Pandey, R. K. *Mol. Pharm.* **2011**, 8, 1186.
- [3] (a) Gryshuk, A. L.; Graham, A.; Pandey, S. K.; Potter, W. R.; Missert, J. R.; Oseroff, A.; Dougherty, T. J.; Pandey, R. K. *Photochem. Photobiol.* **2002**, 76, 194.
(b) Gryshuk, A.; Chen, Y.-H.; Goswami, L. N.; Pandey, S.; Missert, J. R.; Ohulchansky, T.; Potter, W.; Prasad, P. N.; Oseroff, A.; Pandey, R. K. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1754.
(c) Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, 25, 1353 (in Chinese).
(王进军, 有机化学, **2005**, 25, 1353.)
- [4] Wang, J.-J.; Li, J.-Z.; Li, Y.-W.; Jakus, J.; Shim, Y.-K. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2010**, 14, 859.
- [5] (a) Wang, J.-J.; Liu, C.-L.; Li, J.-J. *Synth. Commun.* **2012**, 42, 487.
(b) 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.)
(d) 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.)
- [6] (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.; Li, J.-Z.; Jakus, J.; Shin, K. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2012**, 16, 122.
(c) Wang, J.-J.; Yin, Y.-F.; Tang, Z. *J. Iran Chem. Soc.* **2013**, 10, 583.
(d) Li, J.-Z.; Zhang, P.; Yao, N.-N.; Zhao, L.-L.; Wang, J.-J.; Shim, Y.-K. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1086.
- [7] (a) Liu, R.-R.; Yin, J.-G.; Li, J. Z.; Wu, J.; Chen, G.-L.; Jin, Y.-X.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 544 (in Chinese).
(刘冉冉, 殷军港, 李家柱, 武进, 金英学, 王进军, 有机化学, **2012**, 32, 544.)
(b) Ji, J. Y.; Xia, S.-W.; Zhao, L.-L.; Li, J.-Z.; Qi, C.-X.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 1457 (in Chinese).
(纪建业, 夏尚文, 赵丽丽, 李家柱, 祁彩霞, 王进军, 有机化学, **2013**, 33, 1457.)
(c) Yin, Y.-F.; Zang, Q.; Liu, Y.; Xu, X.-S.; Qi, C.-X.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 581 (in Chinese).
(殷一樊, 张千, 刘洋, 徐希森, 祁彩霞, 王进军, 有机化学, **2013**, 33, 1457.)
- [8] (a) Houk, K. N.; Sins, J.; Duck, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95(22), 7287.
(b) Houk, K. N.; Sins, J.; Watts, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95(22), 7301.
- [9] (a) 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.)
(b) Wang, P.; Yang, J.; 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.)
(c) Liu, Y.; Xu, X.-S.; Li, J.-Z.; Yin, J.-G.; Qi, C.-X.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 552 (in Chinese).
(刘洋, 徐希森, 李家柱, 殷军港, 祁彩霞, 王进军, 有机化学, **2014**, 34, 552.)
(d) Yu, S.-S.; Xu, X.-S.; Lu, 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, 552.)
- [10] Wang, P. *M.S. Thesis*, Yantai University, Yantai, **2009** (in Chinese).
(王朋, 硕士论文, 烟台大学, 烟台, **2009**.)
- [11] (a) 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.)
(b) Andrei Kozyrev, A.; Ethirajan, M.; Chen, P.; Ohkubo, K.; Robinson, B. C.; Barkigia, K. M.; Fukuzumi, S.; Kadish, K. M.; Pandey, R. K. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10260.
(c) Tamiaki, H.; Komada, J.; Kunieda, M.; Fukai, K.; Yoshitomi, T.; Harada, J.; Mizoguchi, T. *Photosynth. Res.* **2011**, 107, 133.
- [12] Smith, K. M.; Gogg, D. A.; Simpson, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4946.
- [13] 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.)
- [14] Yang, Z.; Wang, Z.; Xu, X.-S.; Liu, Y.; Qi, C.-X.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 2099 (in Chinese).
(杨泽, 王振, 徐希森, 刘洋, 祁彩霞, 王进军, 有机化学, **2012**, 32, 2099.)

(Cheng, F.)