红紫素-18 二酰亚胺的羟(酰)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 赵丽丽^b 姚楠楠^b 祁彩霞^c 王进军^{*,b,c}^(a) 通化师范学院化学系 通化 134002^(b) 烟台大学文经学院 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 以红紫素-18 甲酯为起始原料, 通过外接环的胺解反应转化成氮上连有含羟基或者酰基取代结构的红紫素-18 二酰亚胺, 利用其周环上的活性反应区域, 通过氧化、空气氧化、游离基取代和亲核取代反应, 在 3-, 12-和 20-*meso*-位上分别引进了羟基、酰基或者带有相应官能结构的取代基团, 完成了 12 个未见报道的具有红紫素-18 二酰亚胺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; 同时也讨论了不同位置的羟基化和酰基化对四吡咯大环所形成的不同影响。

关键词 叶绿素-a; 二氢卟吩; 红紫素-18 二酰亚胺, 化学修饰; 合成

Hydroxyla(acyla)tion of Purpurin-18 Imide and Synthesis of Chlorophyllous Chlorin Derivatives

Ji, Jianye^a Yin, Jungang^b Zhao, Lili^b Yao, Nannan^bQi, Caixia^c Wang, Jinjun^{*,b,c}^(a) Department of Chemistry, College of teachers, Tonghua 134002^(b) Wenjing College, Yantai University, Yantai 264005^(c) Shandong Applied Research Centre of Gold Nanotechnology (Au-SDARC), Yantai 264005

Abstract Purpurin-18 methyl ester, as a starting material, was converted into purpurin-18 imide linked substituted structures bearing hydroxyl or acyl group at nitrogen atom in the imide by aminolysis for exocyclic ring. The hydroxyl, acyl or substituted groups with relevant functional structures were introduced by oxidation, allomerization, radical substitution and nucleophilic substitution reaction making use of active reactive regions on the periphery. The syntheses of 12 unreported chlorophyllous chlorins with carbon skeleton of purpurin-18 imide were accomplished and their chemical structures were characterized by UV, IR, ¹H NMR and elemental analysis. The different effects on the tetrapyrrol macrocycle by hydroxylation and acylation are discussed.

Keywords chlorophyll-a; chlorin; purpurin-18 imide; chemical modification; synthesis

叶绿素类二氢卟吩衍生物所具有的优良光物理和光生物性质是作为新型光动力治疗(Photodynamic Therapy, 简称 PDT)药物前体的优势条件, 而四吡咯碳架上活性基团的结构转换则可以进一步改善和提高大环分子的各项基本性质^[1,2], 因此, 在叶绿素衍生物周环上建立新的活性反应区域是获取理想 PDT 药物的必要的前期工作. 红紫素-18 二酰亚胺是叶绿素-a 的重要降解产物, 与其它叶绿素衍生物一样, 二氢卟吩母环所具

有的氮杂轮烯结构属于非苯芳香性的共轭体系, 其标识性的环己酰亚胺外接环通过双边与大环色基相互耦合并有效地扩展了分子的 π -电子区域, 从而促成红紫素-18 二酰亚胺及其 *N*-取代衍生物的最大可见光吸收(Qy 值)均高于 700 nm, 在光动力肿瘤治疗的应用研究中已经受到人们广泛的关注^[3,4]. 在前期工作中, 我们报道了红紫素-18 甲酯及其衍生物的卤化^[5a]、氧化^[5b]、环丙基化^[5c]、苯酰氧化^[5d]、芳基化^[6]以及焦脱镁叶绿素 a

* E-mail: wjj1955@163.com

Received May 6, 2014; revised June 13, 2014; published online July 15, 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。

甲酯衍生物的羟基化、酰化和 20-*meso*-位的官能团化反应^[7], 鉴于红紫素-18 二酰亚胺稳定的光物理和光化学性质、强烈的近红外吸收(>700 nm)以及在光动力肿瘤治疗中的应用潜力, 本文从红紫素-18 甲酯开始, 通过其内酸酐的氨解反应首先制备出更稳定且最大吸收波长更长的红紫素-18 二酰亚胺, 然后利用周环上的活性反应区域进行化学修饰, 分别在不同位置上构建各种带有羟基或者酰基的活性官能结构, 完成了一系列具有红紫素-18 二酰亚胺碳架的叶绿素类二氢卟吩衍生物的合成。

作为起始原料的红紫素-18 甲酯(**1**)与盐酸羟胺在吡啶中室温搅拌, 再经乙酸酐酰化后得到 *N*-羟基红紫素-18 二酰亚胺(**2**, 67%), 氢氧化锂促进的空气氧化和随后的乙酸酐酰化, 使其分别转化为 16%的 C¹²-羟基、11%的 C¹²-甲氧甲基和 19%的 C¹²-甲酰基 **3a~3c**; 化合物 **1** 和 5-氨基-1 戊醇在干燥甲苯中于 110 °C 搅拌反应, 高产率地生成 *N*-羟烷基取代的红紫素-18 二酰亚胺(**4a**, 78%); 选择四氧化锇对其 3-位乙烯基实施氧化, 所得产物直接用高碘酸钠进行邻位二醇裂解, 分离出 81%的 3-甲酰基-*N*-羟烷基红紫素-18 二酰亚胺(**4b**); 红紫素-18 在甲苯中与对羟基苯胺的回流反应, 则给出 59%的 *N*-对羟苯基红紫素-18 二酰亚胺(**5**)。起始原料 **1** 在吡啶中

与盐酸羟胺的酰胺化形成 *N*-羟基红紫素-18 亚酰胺, 然后在苯中与过氧化苯甲酰发生游离基取代反应, 生成 40%的 20-苯甲酰氧基红紫素-18 二酰亚胺(**6**)。红紫素-18 经 *N*-氯代琥珀酰亚胺(NCS)氯化以后, 再与盐酸羟胺进行胺解并得到 *N*-羟基氯代二氢卟吩(**7**), 不经纯化, 直接与对甲氧基苯甲酰氯反应则分离出 57%的红紫素-18 二酰亚胺(**8**) (Scheme 1)。

为了在大环色基上构建更多的活性反应位点, 利用 **3a** 与乙酸酐的酰化反应得到二乙酰氧甲基取代的红紫素-18 二酰亚胺(**9**, 57%), 再与乙酰丙酮进行亲核取代而转化成 12-位连有 1,3-二酮结构的二酰亚胺(**10**, 35%)。红紫素-18 在吡啶中与氨基乙醛缩二甲醇缩合生成 43%的 *N*-甲酰甲基红紫素-18 二酰亚胺(**11a**), 接着对其进行空气氧化反应结果非常复杂, 只分离出 7%的红紫素-18 二酰亚胺二醛(**11b**) (Scheme 2)。

1 结果与讨论

1.1 红紫素-18 二酰亚胺周环上的羟(酰)基化反应

由于红紫素-18 中六元环酐的两个羰基均与芳香性色基共轭, 邻位的取代基团(12-位甲基和 17-位酯基)又在其周围形成一定程度的空间位阻, 因而增加了外接环

Reagents and conditions: (a) NH₂OH·HCl/Py/Ac₂O; (b) LiOH/MeOH/H₂O/O₂/Ac₂O; (c) NH₂(CH₂)₅OH/toluene; (d) OsO₄/NaIO₄/NaHSO₃; (e) NH₂CH₂C₆H₄OH/toluene; (f) NH₂OH·HCl/Py/CH₂N₂/(PhCO₂)₂/benzene; (g) NCS/CH₂Cl₂/NH₂OH·HCl/Py; (h) CH₃OPhCOCl/CH₂Cl₂

Scheme 1

Reagents and conditions: (a) Ac₂O; (b) CH₂Ac₂/NaOCH₃/HOCH₃; (c) NH₂CH₂CH(OCH₃)₂/toluene; (d) LiOH/O₂/MeOH/THF/CH₂N₂

Scheme 2

酞的化学稳定性, 尽管如此, 与 17-位末端酯羰基相比, 环酞羰基仍然具有更高的化学反应活性, 根据不同胺的化学结构来选择反应条件, 红紫素-18 的胺解反应可以选择性地发生在外接环酞上, 而 17-位酯基则保持不变。例如, 盐酸羟胺在吡啶中室温反应 3 h, 胺解反应的产率高达 93%, 而 4-羟基戊胺在相同的条件下反应 6 h, 外接环的胺解产物还不足 10%, 并且伴有大量的其它酞胺副产物。在与其他它具有较大空间位阻或者低活性的胺进行胺解反应, 则需要相对苛刻的反应条件, 氨基乙醛缩二甲醇和对甲氧基苄胺在室温条件下基本不与红紫素-18 作用, 只有在甲苯中长时间回流才能得到相对满意的反应结果。所以, 选择合适的反应条件, 利用带有羟基或者酞基结构的伯胺与红紫素-18 甲酯进行选择性的胺解反应, 可以直接在二酞亚胺氮上连带活性官能基团。

红紫素-18 二酞亚胺的基本碳架隶属于二氢卟吩环系, 除了 3-位乙烯基和 20-位 *meso*-氢的多电子活性反应区域以外, 12-位甲基与外接环中的两个酞亚胺羰基还存在着特殊的插烯结构, 因而成为另一潜在的活性反应位点^[8]。红紫素-18 亚酞胺 **2** 的 12-位甲基与 13¹-位羰基和 15¹-位羰基的插烯效应, 使其具有活泼 α -氢的化学反应活性。因而反应比较复杂, 产率也相对较低。在碱性条件下可以通过途径 a 或者途径 b 与外接环羰基形成互变异构, 所生成的烯醇负离子 **A** 与空气中的氧分子相互作用, 氧化成连有过氧烷基结构的红紫素-18 酞亚胺 **B**, 随后, 氢氧负离子作为亲核试剂进攻 12a-位碳原子, 离去氢过氧负离子后形成二氢卟吩醇 **3a**(途径 c); **3a** 中 12-位的羟甲基类似于苄醇结构, 其羟基与大环色基存在着同共轭效应(Scheme 3 中 **3a**), 因而其酸性相对较强, 并且显示出类同于酚羟基的反应特征。与一般的脂肪醇不能用重氮甲烷甲基化不同, **3a** 中 C¹²-羟甲基在甲基化过程中与重氮甲烷作用可先失去质子, 形成受到同共轭效应稳定的负氧离子 **C**, 然后再进攻质子化重氮甲烷, 脱去一分子氮气而转化成 **3b**。另一方面, 氢氧负离子还可

作为催化剂, 夺取中间体 **B** 中 12a-位亚甲基质子, 促成脱水过程而转化成二氢卟吩醛 **3c**(途径 d)。

根据 **3a** 中 12-位羟甲基的特定结构, 尝试在碱性条件下与乙酰丙酮进行亲核取代反应, 结果没有发生任何反应; 预先用乙酸酐对其 12-位羟基实施乙酰化, 虽然二酞亚胺 **9** 的 12 位乙酰氧基具有很好的离去能力, 但也只获得 20%产率的取代产物; 当加入少量的三氯化铁以后, 由于路易斯酸的进一步对化合物 **9** 的 12-位离去基团催化, 所以二乙酰甲基负离子较为容易地完成对 12a-位碳原子的亲核进攻, 将其转换成二乙酰乙基结构; 与此同时, 氮上乙酰氧基与甲醇钠的醇解以及重氮甲烷的甲基化而转化成甲氧基, 最后从反应混合物中分离出相对较高收率的期待产物 **10**。

红紫素-18 甲酯 **1** 的 20-位和外接二酞亚胺氮上的芳酞氧基化得到二氢卟吩 **6** 和 **8**, 其形成过程中分别包含着芳香性色基上的游离基和离子型取代反应, 虽然二者的反应机理有所不同, 但亲电性取代基团都选择性地进攻 20-*meso*-位。紫红卟啉的芳香性氮杂轮烯母环是由四个吡咯亚环环联而成, 而每个吡咯亚环依然存在着相对独立的芳香体系, 吡咯单元除了参与氮杂轮烯大环的 π -体系以外, 还要维持自身相对独立的亚环芳香性, 因此, 五元吡咯子环要比 *meso*-位亚甲基碳原子承载更大的电荷密度, 在吡咯子环与桥碳之间形成了正负交替的电荷分布(Scheme 4 中 **D**)。红紫素-18 二酞亚胺则隶属于二氢卟吩类化合物, 其基本碳架上嵌镶一个缺失芳香性的氢化吡咯亚环, 由于对邻接的 20-*meso*-位次甲基的电荷没有施加影响, 因此出现有别于紫红卟啉的间断性正负交替的电荷分布(Scheme 4 中 **E**)。与其它 *meso*-位相比, 20-位上积聚着相对较高的电荷密度, 因此, 无论是离子型氯代还是游离基型苯甲酞氧基化, 均选择发生在 20-*meso*-位上^[4,9]。20-*meso*-位的取代反应机理如 Scheme 4 所示: 亲电试剂或者游离基首先进攻 20-*meso*-位, 进而形成类似于芳基 σ -络合物的中间体 **F**; 其正电荷或者

Scheme 3

Scheme 4

单电子分布于氮杂轮烯和芳香性吡咯亚环的多层次离域体系中,再失去一个质子或者氢原子后恢复大环色基的芳香性并给出 20-位取代的二氢卟吩 **G**.

1.2 红紫素-18 二酰亚胺的羟(酰)基化与其电子光谱的变化

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^[10,11], 而红紫素-18 二酰亚胺周环上的羟(酰)基化对色基 π -电子体系能够产生一定程度的影响, 进而可以使得大环分子的电子光谱形成部分改变. 在周环不同位置上完成羟基或者酰基的引入, 为系统地探讨叶绿素降解产物的电子光谱变化规律建立了研究基础. 图 1 的红紫素-18 二酰亚胺 **H** 中沿着 N^{21} - N^{23} 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 12-位上引进羰基结构以后 (**4a**→**4b**, **2**→**3c**)分别使其最大可见光吸收波长(Qy)增加了 22 和 8 nm, 很显然, 电子光谱所形成的变化主要源自碳氧双键对大环 π -体系的有效扩展, 如果引进的羟基或者酰基距离红紫素-18 二酰亚胺的母环较远, 则不能与大环色基建立任何联系, 与其前体相比, ΔQy 基本不会发生任何变化. 例如, 12-位羟甲基取代的 **3a** 和氮上连有羟戊基的 **4a**, 活性基团引进前后的最大可见光吸

收波长的变化等于零.

除了引进基团自身的电子效应以外, 取代部分的空间结构及其构象对大环分子的电子光谱同样可以产生明显影响. *N*-甲酰甲基红紫素-18 酰亚胺 **11a** 的 Qy 吸收带出现在 715 nm 处, 与 *N*-羟乙基同系物的最大可见光的吸收波长相比(708 nm)^[12], 向长波方向推移了 7 nm. 虽然氮上醛基没有直接与大环共轭体系连接, 但其碳氧双键可以跨越所连亚甲基与大环 π -体系形成同共轭效应(图 1 中 **11a**), 也是造成 Qy 谱带发生红移的主要策动力; 相比之下, 化合物 **3a** 的氮上乙酰氧基似乎比 **12** 的甲酰甲基更容易与大环形成共轭, 但与 *N*-羟基-12-羟甲基红紫素二酰亚胺的 Qy 相比(713 nm)^[12], 酰基化后的最大可见光的吸收波长却蓝移了 5 nm, 其原因可以归结为氮上氧原子中 sp^2 轨道上的非键电子, 与酰亚胺羰基氧的非键电子间形成很大的空间拥挤, 结果使得所连乙酰基难于与大环形成共平面, 而是处于相互垂直的构象, 由于乙酰氧基平面环绕 N—O 键轴自由旋转, 所以形成了两个阻旋异构体 **3a(a)** 和 **3a(b)**, 无论乙酰氧基处在大环的上方还是下方, 不仅不能与大环形成任何电子离域, 同时也阻挠了氮上氧原子与大环的共轭联系, 因此 Qy 值要比其酰基化的前体还要低. 相反, 化合物 **6**

图1 红紫素-18 二酰亚胺的结构转换与其紫外-可见光谱的变化

Figure 1 The structural transforms of *N*-acetoxyl-purpurin-18 imides and the changes for their UV-Vis spectra

在 20-位上连有更大体积的苯甲酰氧基结构, 同样与大环色基处于相互垂直的构象, 其氢谱也明显地反映出存在着两个阻旋异构体(6a 和 6b), 但与化合物 3a 不同, 6 的最大可见光的吸收波长比其酰基化前体 *N*-羟基红紫素-18 二酰亚胺的最大可见光吸收红移了 5 nm. 参照化合物 3a 的光谱可以认定, 二氢卟吩 6 的 Qy 谱带向长波方向推移的原因不是来自新建基团的电子效应, 而是由于 20-*meso*-位的苯甲酰氧基与 2-位和 18-位两个甲基之间的空间位阻, 其相互间的排斥力对红紫素-18 酰亚胺大环平面起到拉直作用, 因此在一定程度上扩展了大环的共轭体系, 进而导致最高占有轨道(HOMO)的相应能级发生提升, 降低了与最低空轨道(LUMO)之间的能级差别, 最终使得 π -电子体系的电子跃迁变的更加容易.

2 结论

红紫素-18 甲酯与连有含有羟基或者酰基结构的各种伯胺进行胺解, 直接在红紫素-18 二酰亚胺外接环氮原子上引进活性反应基团, 利用红紫素-18 二酰亚胺的活性反应区域, 通过氧化、空气氧化、游离基取代和亲核取代等经典化学反应在周环上实施结构转换, 分别在 3-、12-和 20-*meso*-位上顺利地完羟基和酰基化, 合成了一系列新的具有红紫素-18 二酰亚胺碳架的叶绿素衍生物. 所引进的羟基、酰基或者带有相应活性的化学结构不仅形成了新的反应位点, 同时也有效地扩展大环分子的共轭体系, 促成大环分子的电子光谱产生规律性的变化, 进一步改善了叶绿素类二氢卟吩衍生物光物理和光生物性能.

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. 红紫素-18 甲酯(1)按文献[13]制备; *N*-甲氧基-12-羟甲基红紫素-18 二酰亚胺甲酯 9 按文献[14]制备.

3.2 *N*-乙酰氧基红紫素-18 二酰亚胺甲酯(2)的合成

将 212 mg 红紫素-18 甲酯(1, 0.366 mmol)溶解于 10 mL 吡啶中, 并向其中加入过量的盐酸羟胺(500 mg), 室温下搅拌反应 3 h, 得 202 mg *N*-羟基红紫素-18 二酰亚胺的粗产物(93%), 然后加入 15 mL 乙酸酐并搅拌过夜, 向反应体系加入 200 mL 水, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取(30 mL × 3), 合并有机相, 减压蒸除溶剂, 经硅胶柱层析分离[洗脱剂: *V*_{石油醚}:*V*_{乙酸乙酯} = 3:1], 得 143 mg 暗红色固体 2 (0.225 mmol), 产率 67%, 其物理常数与分析数据与文献[14]一致

3.3 *N*-乙酰氧基-12-羟甲基红紫素-18 二酰亚胺甲酯(3a)、*N*-乙酰氧基-12-甲氧甲基红紫素-18 二酰亚胺甲酯(3b)和 *N*-乙酰氧基-12-甲酰基红紫素-18 二酰亚胺甲酯(3c)的合成

在 35 mL 二氯甲烷中溶解 380 mg *N*-乙酰氧基红紫素 18 酰亚胺甲酯(2, 0.598 mmol), 加入预先制好的氢氧化锂溶液(先将 0.4 g LiOH 溶解于 5 mL 水中, 再加入 20 mL 甲醇), 室温条件下开口剧烈搅拌 4 h, 搅拌下用醋酸将反应液调至酸性(pH ≈ 3), 加入 40 mL 二氯甲烷和 80 mL 水分层, 分出有机相后用二氯甲烷萃取(100 mL × 3), 合并有机相并水洗至中性, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压除尽溶剂, 加入 10 mL 自制的重氮甲烷乙醚溶液, 搅拌反应 15 min, 用冰乙酸处理未反应的重氮甲烷, 再加入 80 mL 二氯甲烷和 50 mL 水分层, 水洗, 再用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 经硅胶柱层析分离[洗脱剂:

$V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 4 : 1$], 分别得到 62 mg 红色固体 12-羟甲基-12-去甲基-*N*-甲氧基红紫素-18 酰亚胺甲酯(**3a**) (0.066 mmol, 16%)、44 mg 红色固体 12-甲氧甲基-12-去甲基-*N*-甲氧基红紫素-18 二酰亚胺甲酯(**3b**) (0.070, 11%) 和 74 mg 红色固体 12-甲酰基-*N*-甲氧基红紫素-18 二酰亚胺甲酯(**3c**) (0.114 mmol, 19%)。

3a: m.p. 216~219 °C; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 367 (0.57), 419 (1.00), 556 (0.25), 651 (0.10), 708 (0.37) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.69 (br s, 1H, NH), 0.93 (br s, 1H, NH), 1.60 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.69 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.87~2.01 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.31~2.48 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.62~2.78 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.64, 3.04, 3.26, 3.58 (3.59) (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.51 (q, $J=7.5$ Hz, 2H, 8a-H), 4.28 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 5.17 (5.09) (d, $J=8.6$ Hz, 1H, 17-H), 5.90 (br s, 1H, 12a-H), 6.06 (br s, 1H, 12a-H), 6.15 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.24 (d, $J=17.9$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.76 (dd, $J=17.9$, 11.6 Hz, 1H, 3a-H), 8.37, 9.07, 9.41 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3430 (N—H), 2982~2888 (C—H), 1737~1696 (C=O), 1630 (C=C) 1548 (chlorin skeleton), 1512, 1412, 1023, 983 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 652.3 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_7$: C 66.35, H 5.72, N 10.75; found C 66.60, H 5.75, N 10.59.

3b: m.p. 192~195 °C; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 367 (0.49), 419 (1.00), 555 (0.22), 708 (0.37) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.62 (br s, 1H, NH), 0.80 (br s, 1H, NH), 1.65 (t, $J=7.7$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.69 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.86~2.01 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.26~2.46 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.59~2.67 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.62, 3.10, 3.29, 3.58 (3.57), 3.73 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.58 (q, $J=7.7$ Hz, 2H, 8a-H), 4.29 (q, $J=7.4$ Hz, 1H, 18-H), 5.20 (5.12) (d, $J=8.5$ Hz, 1H, 17-H), 6.09 (d, $J=14.0$ Hz, 1H, 12a-H), 6.15 (d, $J=14.0$ Hz, 1H, 12a-H), 6.16 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.28 (d, $J=17.9$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.82 (dd, $J=17.9$, 11.6 Hz, 1H, 3a-H), 8.42, 9.19, 9.51 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3428 (N—H), 2978 (C—H), 1695~1736 (C=O), 1638 (C=C), 1552 (chlorin skeleton), 1505, 1422, 1009 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 666.3 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_7$: C 66.75, H 5.90, N 10.52; found C 66.63, H 5.78, N 10.64.

3c: m.p. 218~221 °C; UV-vis (CH_2Cl_2) 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 : 0.80 (br s,

1H, NH), 0.89 (br s, 1H, NH), 1.53 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.65 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.27~2.39 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.41~2.51 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.63~2.77 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.63 (2.62), 2.89 (2.88), 3.16, 3.60 (3.61) (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.37 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.13 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 5.01 (4.93) (d, $J=7.2$ Hz, 1H, 17-H), 6.14 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.21 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.63 (dd, $J=17.8$, 11.6 Hz, 1H, 3a-H), 8.11, 8.66, 9.99 (each s, each 1H, *meso*-H), 11.64 (11.62) (s, 12-CHO); IR (KBr) ν : 3429 (N—H), 2977~2892 (C—H), 1741~1698 (C=O), 1632 (C=C), 1550 (chlorin skeleton), 1501, 1422, 1034 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 650.3 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_7$: C 66.55, H 5.43, N 10.78; found C 66.67, H 5.59, N 10.59.

3.4 *N*-羟戊基红紫素-18 二酰亚胺甲酯(**4a**)的合成

将 120 mg 红紫素-18 甲酯(**1**, 0.207 mmol)溶解于 10 mL 干燥的甲苯中, 再加入 80 mg 5-氨基-1-戊醇, 120 °C 回流搅拌反应 5 h, 减压除尽甲苯后, 剩余物经硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V_{\text{苯}} : V_{\text{丙酮}} = 3 : 1$], 得 107 mg 红色固体 **4a** (0.162 mmol), 产率 78%. m.p. 189~192 °C; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 418 (1.00), 482 (0.04), 510 (0.06), 648 (0.18), 708 (0.34) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -0.15 (br s, 1H, NH), -0.07 (br s, 1H, NH), 1.66 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.62~1.70 (m, 2H, N-5'-H), 1.76 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.71~1.82 (m, 2H, N-4'-H), 1.92~2.02 (m, 2H, N-3'-H), 1.95~2.07 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.30~2.49 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.66~2.74 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.16, 3.35, 3.56, 3.81 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.63 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.75 (t, $J=6.2$ Hz, 2H, N-6'-H), 4.35 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 4.49 (t, $J=7.4$ Hz, 2H, N-2'-H), 5.38 (dd, $J=8.6$, 2.4 Hz, 1H, 17-H), 6.15 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.26 (d, $J=17.9$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.90 (dd, $J=17.9$, 11.6 Hz, 1H, 3a-H), 8.57, 9.35, 9.84 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3436 (N—H), 2925 (C—H), 1704~1735 (C=O), 1674 (C=C), 1539 (chlorin skeleton), 1519, 1400, 1176, 1054, 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 70.68, H 6.59, N 10.49.

3.5 *N*-羟戊基-3-甲酰基-3-去乙烯基红紫素-18 二酰亚胺甲酯(**4b**)的合成

将 82 mg **4a** (0.128 mmol)溶解在 15 mL 四氢呋喃中, 加入 0.5 mL 吡啶, 冷却到 0 °C, 剧烈搅拌条件下加入含有 36 mg 四氧化钨(0.141 mmol)的 8 mL 四氢呋喃溶液, 保持 0 °C 搅拌 30 min, 然后升至室温, 再搅拌反应 2 h

后, 加入过量的在 50% 甲醇水溶液中饱和的 NaHSO_3 溶液, 搅拌 40 min, 过滤, 加入 60 mL 水和 30 mL 二氯甲烷分层, 水相用二氯甲烷萃取(30 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 再将浓缩物重新溶解于 30 mL 甲醇中备用; 另外, 将 400 mg NaIO_4 溶解于 20 mL 水中, 再加入 1 g 硅胶. 然后将两者合并, 反应体系的颜色迅速由墨绿色变为红棕色, 30 min 后反应完毕, 加入 150 mL 水和 180 mL 二氯甲烷, 过滤, 分出有机层, 干燥, 减压除尽溶剂, 用硅胶柱层析对剩余物进行分离[洗脱剂: $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=3:1$], 得 69 mg 暗红色固体 **4b** (0.104 mmol), 产率 81%. m.p. 215~218 °C; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 417 (1.00), 482 (0.05), 511 (0.06), 648 (0.18), 730 (0.35) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -2.11 (br s, 1H, NH), 0.15 (br s, 1H, NH), 1.74 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.60~1.85 (m, 6H, N-3'-5'H), 1.90 (d, $J=7.4$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.97~2.07 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.25~2.43 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.67~2.85 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.37, 3.60, 3.81, 3.84 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.68~3.77 (m, 2H, N-2'H), 3.76 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.22 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, N-6'H), 4.31 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, N-6'H), 4.69 (q, $J=7.4$ Hz, 1H, 18-H), 5.18 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, 17-H), 9.09, 9.81, 10.63 (each s, each 1H, *meso*-H), 11.54 (s, 1H, CHO); IR (KBr) ν : 3432 (N—H), 2921~2857 (C—H), 1740~1698 (C=O), 1623 (C=C), 1562 (chlorin skeleton), 1461, 1373, 1220, 1161, 1027, 908 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 666.3 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_6$: C 68.55, H 6.51, N 10.52; found C 68.39, H 6.68, N 10.61.

3.6 *N*-对羟基苄基红紫素-18 二酰亚胺甲酯(5)的合成

将 206 mg 红紫素-18 甲酯(**1**, 0.356 mmol)溶解于 15 mL 干燥的甲苯中, 加入 200 mg 对羟基苄胺, 120 °C 搅拌回流, TLC 检测反应进程, 7 h 反应结束, 减压除尽甲苯后, 剩余物经硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V_{\text{苯}}:V_{\text{丙酮}}=3:1$], 得 144 mg 红色固体 **5** (0.210 mmol), 产率 59%. m.p. 237~239 °C; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 382 (0.42), 437 (1.00), 530 (0.06), 569 (0.18), 716 (0.35) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -0.21 (br s, 1H, NH), -0.12 (br s, 1H, NH), 1.64 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.75 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.92~2.08 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.32~2.48 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.63~2.73 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.13, 3.34, 3.58, 3.80 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 4.35 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 3.63 (q, $J=7.6$, 2H, 8a-H), 5.41 (dd, $J=8.4$, 2.9 Hz, 1H, 17-H), 5.54 (d, $J=14.0$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 5.64

(d, $J=14.0$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 6.15 (dd, $J=11.5$, 1.0 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.27 (dd, $J=17.9$, 1.0 Hz, 1H, *trans*-3b-H), 6.70 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.62 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.88 (dd, $J=17.9$, 11.5 Hz, 1H, 3a-H), 8.56, 9.33, 9.57 (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 : 684.4 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_5$: C 72.02, H 6.04, N 10.24; found C 72.09, H 6.18, N 10.32.

3.7 *N*-甲氧基-20-苯甲酰氧基红紫素-18 二酰亚胺甲酯(6)的合成

将 105 mg 红紫素-18 甲酯(**1**, 0.181 mmol)溶解于 15 mL 吡啶中, 并向其中加入过量的盐酸羟胺(500 mg), 室温下搅拌反应 3 h, 先后向反应体系加入 6 mL 浓盐酸和 200 mL 水, 然后用二氯甲烷萃取(100 mL $\times$ 3), 合并有机相并水洗除酸, 减压除尽溶剂后重新溶解在 10 mL 二氯甲烷中, 加入过量的自制重氮甲烷乙醚溶液(5 mL), 减压蒸除溶剂, 再将剩余物溶解于 10 mL 干燥苯中, 加入 25 mg 过氧化苯甲酰(0.103 mmol), 90 °C 回流反应 4 h, 先后加入 30 mL 水和 20 mL 二氯甲烷分层, 水层用 15 mL 二氯甲烷萃取 1 次, 合并有机层并浓缩, 剩余物经硅胶柱层析[展开剂: $V_{\text{苯}}:V_{\text{丙酮}}=20:1$], 得 53 mg 极性较小的红色产物 **6** (0.072 mmol), 产率 40%. m.p. 205~207 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 420 (1.00), 518 (0.05), 558 (0.20), 657 (0.07), 715 (0.43) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -0.57 (br s, 1H, NH), -0.18 (br s, 1H, NH), 1.60 (1.59) (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a- CH_3), 1.71 (1.28) (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.95~2.12 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.28~2.38 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.54~2.66 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.79~2.89 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.16 (3.12), 3.18 (3.17), 3.40 (3.42), 3.85 (3.84), 4.37 (4.36) (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.53 (3.48) (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.09 (4.69) (q, $J=7.1$ Hz, 1H, 18-H), 5.40 (5.18) (dd, $J=8.0$, 2.8 Hz, 1H, 17-H), 6.14 (6.12) (dd, $J=17.9$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 6.19 (6.17) (dd, $J=11.3$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 7.84 (dd, $J=17.9$, 11.2 Hz, 1H, 3a-H), 7.68~7.77 (m, 2H, Ar-H), 7.84 (7.86) (t, $J=7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 8.61 (8.59) (d, $J=7.6$ Hz, 2H, Ar-H), 9.51 (9.46), 9.64 (9.58) (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3445 (N—H), 2958, 2835 (C—H), 1689~1736 (C=O), 1655 (C=C), 1527 (chlorin skeleton), 1400, 1286, 1189, 1094 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 728.4 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_7$: C 69.31, H 5.68, N 9.62; found C 69.39, H 5.48, N 9.78.

3.8 *N*-羟基-20-氯红紫素-18 二酰亚胺甲酯(7)和 *N*-对甲氧苯甲酰氧基-20-氯红紫素-18 二酰亚胺甲酯(8)的合成

200 mg 红紫素 18 甲酯(1, 0.346 mmol)溶于 300 mL 四氢呋喃, 加入 125 mg *N*-氯代丁二酰亚胺(NCS), 室温反应 5 h 后, 加入 100 mL 水和 150 mL 二氯甲烷分层, 水相用 30 mL 二氯甲烷萃取两次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压除尽溶剂, 再重新溶解于 15 mL 吡啶中, 加入过量的盐酸羟胺(500 mg), 室温下搅拌反应 5 h, 得化合物 7 的粗产物, 不经分离, 直接向反应体系滴加溶解于 2 mL 二氯甲烷中的 240 mg 对甲氧基苯甲酰氯, 继续搅拌反应 2 h, 先后向反应体系加入 6 mL 浓盐酸和 200 mL 水, 然后用二氯甲烷萃取(100 mL $\times$ 3), 合并有机相并水洗除酸, 减压除尽溶剂, 剩余物经硅胶柱层析[展开剂: $V_{\text{苯}}:V_{\text{丙酮}}=15:1$]分离, 得到 150 mg 紫红色固体 8 (0.197 mmol), 产率 57%. m.p. 225~227 °C; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 375 (0.32), 427 (1.00), 487 (0.06), 577 (0.28), 730 (0.49) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -0.31 (br s, 1H, NH), -0.18 (br s, 1H, NH), 1.60 (1.59) (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a- CH_3), 1.71 (d, $J=7.2$ Hz, 18- CH_3), 1.88~2.11 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.28~2.42 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.56~2.68 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.76~2.88 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.05 (3.03), 3.15 (3.42), 3.40 (3.60), 3.37 (3.39), 3.76 (3.74) (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.50 (3.48) (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.70 (4.72) (q, $J=7.1$ Hz, 1H, 18-H), 5.41 (5.21) (dd, $J=8.5, 2.6$ Hz, 1H, 17-H), 6.09 (dd, $J=17.8, 1.0$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 6.15 (6.14) (dd, $J=11.5, 1.5$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 7.73 (7.70) (dd, $J=17.8, 11.5$ Hz, 3a-H), 7.68~7.77 (m, 2H, ArH), 7.84 (7.86) (t, $J=7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 8.61 (8.59) (d, $J=7.0$ Hz, 1H, Ar-H), 9.38 (9.35), 9.46 (9.42) (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3448, 3180 (N—H), 2929, 2866 (C—H), 174~1708 (C=O), 1638 (C=C), 1528 (chlorin skeleton), 1400, 1173, 1071, 1040, 968, cm^{-1} ; EI-MS m/z : 763.3 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{ClN}_5\text{O}_7$: C 66.18, H 5.29, N 9.19; found C 66.29, H 5.08, N 9.30.

3.9 *N*-乙酰氧基-12-乙酰氧甲基红紫素-18 二酰亚胺甲酯(9)的合成

将 109 mg 化合物 3a (0.167 mmol)溶解于 10 mL 乙酸酐中, 室温搅拌反应 24 h, 减压除去溶剂, 剩余物经层析柱分离[$V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=4:1$], 得到 66 mg 紫色产物 9 (0.095 mmol), 产率 57%. m.p. 222~225 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 367 (0.57), 419 (1.00), 556 (0.25), 651 (0.10), 708 (0.37) nm; ^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ : -1.80 (-1.78) (br s, 1H, NH), 0.02 (br s, 1H, NH), 1.68 (d, $J=7.5$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.71 (1.70) (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.98~2.16 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.20~2.34 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.41~2.61 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.27, 3.43 (3.42), 3.62 (3.56), 3.65 (3.64), 3.74 (3.72) (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.71 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.43~4.52 (m, 1H, 18-H), 4.68 (4.15) (d, $J=8.5$ Hz, 1H, 17-H), 4.90 (br s, 1H, 12- CH_2), 5.52 (5.33) (br s, 1H, 12- CH_2), 6.21 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.31 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 8.02 (dd, $J=17.8, 11.6$ Hz, 1H, 3a-H), 8.63, 9.49 (9.46), 9.63 (9.63) (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3464 (N—H), 2948, 2906 (C—H), 1729~1697 (C=O), 1605 (C=C), 1505 (chlorin skeleton), 1441, 1258, 1166, 1174, 1082, 9039 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 694.1 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_8$: C 65.79, H 5.67, N 10.10; found C 65.88, H 5.78, N 9.96.

3.10 *N*-甲氧基-12-(2,2-二乙酰乙基)红紫素-18 二酰亚胺甲酯(10)的合成

将化合物 9 溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 然后搅拌下加入甲醇钠溶液(4.6 mg 金属钠+1 mL 甲醇)和 120 mg 三氯化铁, 再滴加 0.5 mL 的乙酰丙酮, 将混合物搅拌反应 5 h, 先后加入 20 mL 二氯甲烷和 35 mL 水, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取(15 mL $\times$ 3), 合并有机相并浓缩, 剩余物经层析柱分离[$V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=3:1$], 得到 26 mg 绿色固体 10 (0.037 mmol), 产率为 35%. m.p. 222~225 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 367 (0.50), 418 (1.00), 554 (0.23), 649 (0.08), 707 (0.40) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.56 (br s, 1H, NH), 0.70 (br s, 1H, NH), 1.70 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.72 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.89~1.98 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.38~2.54 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.75~2.84 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.29, 2.30, 3.11, 3.29, 3.58, 4.39 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.69 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.30 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 4.58 (dd, $J=13.6, 6.9$ Hz, 1H, 12a-H), 4.63 (dd, $J=13.6, 6.9$ Hz, 12a-H), 5.02 (t, $J=6.9$ Hz, 1H, 12b-H), 5.22 (dd, $J=9.6, 2.2$ Hz, 1H, 17-H), 6.17 (d, $J=11.8, 1.0$ Hz, *cis*-3b-H), 6.27 (dd, $J=17.8, 1.0$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.83 (dd, $J=17.8, 11.6$ Hz, 1H, 3a-H), 8.42, 9.20, 9.79 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3430 (N—H), 2980~2892 (C—H), 1691~1741 (C=O), 1649 (C=C), 1550 (chlorin skeleton), 1503, 1457, 1010 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 706.4 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_7$: C 68.07, H 6.14, N 9.92; found C 68.20, H 5.98, N 9.99.

3.11 *N*-甲酰甲基红紫素-18 二酰亚胺甲酯(11a)的合成

将 186 mg 红紫素-18 甲酯(**1**, 0.321 mmol)溶解于 15 mL 干燥的甲苯中, 加入 210 mg 氨基乙醛缩二甲醇, 120 °C 搅拌回流 5 h, 减压除尽甲苯, 剩余物经硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V_{\text{苯}}:V_{\text{丙酮}}=4:1$], 得 86 mg 红色固体 **11a** (0.138 mmol), 产率 43%. m.p. 234~236 °C; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 413 (1.00), 514 (0.11), 545 (0.12), 613 (0.06), 715 (0.42) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.07 (br s, 1H, NH), 0.21 (br s, 1H, NH), 1.68 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a- CH_3), 1.74 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.99 (dd, $J=19.2, 9.8$ Hz, 1H, 17b-H), 2.41 (dd, $J=21.4, 11.5$ Hz, 2H, 17a+17b-H), 2.69 (dd, $J=21.4, 10.9$ Hz, 1H, 17a-H), 3.64 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.16, 3.35, 3.59, 3.81 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 4.33 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 5.27 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, 17-H), 5.29 (s, 2H, NCH_2CHO), 6.18 (d, $J=11.4$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.30 (d, $J=17.9$, 1H, *trans*-3b-H), 7.89 (dd, $J=17.9, 11.4$ Hz, 1H, 3a-H), 8.55, 9.34, 9.60 (each s, each 2H, *meso*-H), 9.95 (s, 1H, NCH_2CHO); IR (KBr) ν : 3377 (N—H), 2954~2862 (C—H), 1728~1700 (C=O), 1650, 1620 (C=C), 1554 (chlorin skeleton), 1433, 1346, 1168, 1005, 910 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 620.3 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_5$: C 69.77, H 6.02, N 11.30; found C 69.54, H 6.13, N 11.43.

3.12 *N*-甲酰甲基-12-甲酰基红紫素-18 二酰亚胺甲酯(11b)的合成

将 179 mg 化合物 **11a** (0.274 mmol)溶解于 15 mL 二氯甲烷中, 搅拌下加入预先备好的氢氧化锂溶液(先将 0.4 g LiOH 溶解于 5 mL 水中, 再加入 20 mL 甲醇), 室温条件下开口剧烈搅拌 4 h, 反应结束后用醋酸将反应液调 pH 至 2, 加入 20 mL 二氯甲烷 30 mL 水分层, 分出有机相后用二氯甲烷萃取(15 mL $\times$ 3), 合并有机相并水洗至中性, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=4:1$], 分别得到 12 mg 红色固体 **11b** (0.019 mmol), 产率 7%. m.p. 243~246 °C; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (relative intensity): 418 (1.00), 479 (0.04), 517 (0.06), 556 (0.18), 715 (0.34) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.74 (br s, 1H, NH), 0.05 (br s, 1H, NH), 1.62 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.67 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.85~1.95 (m, 1H, 17a+17b-H), 1.98~2.09 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.28~2.50 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.63~2.75 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.99, 3.20, 3.61 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.52 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.17 (q, $J=7.0$ Hz, 1H, 18-H), 5.06 (dd, $J=9.0, 2.8$ Hz, 1H, 17-H), 5.27 (s, 2H, NCH_2CHO), 6.16

(d, $J=11.6$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.24 (d, $J=17.6$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.70 (dd, $J=17.6, 11.6$ Hz, 3a-H), 8.20, 8.84, 10.27 (each s, each 1H, *meso*-H), 9.92 (s, NCH_2CHO), 11.78 (s, 12-CHO); IR (KBr) ν : 3469 (N—H), 2962, 2869 (C—H), 1737~1696 (C=O), 1664 (C=C), 1564 (chlorin skeleton), 1444, 1240, 1172, 1074, 908 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 634.4 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_6$: C 68.23, H 5.67, N 11.05; found C 68.11, H 5.78, N 11.12.

References

- [1] (a) Chen, Y. H.; Li, G. L.; Pandey, R. K. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1105.
(b) Pavlov, V. Y.; Ponomarev, G. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 393.
- [2] Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 1353 (in Chinese). (王进军, 有机化学, **2005**, *25*, 1353.)
- [3] Gil, M.; Bieniasz, M.; Seshadri, M.; Fisher, D.; Ciesielski, M. J.; Chen, Y.; Pandey, R. K.; Kozbor, D. *British J. Cancer* **2011**, *103*, 1.
- [4] Goswami, L. N.; Ethirajan, M.; Dobhal, M. P.; Zhang, M.; Missert, J. R.; Shibata, M.; Kadish, K. M.; Pandey, R. K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 568.
- [5] (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) 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) Li, J.-Z.; Zhang, P.; Yao, N.-N.; Zhao, L.-L.; Wang, J.-J.; Shim, Y. K. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1086.
- [6] (a) Yu, S.-S.; Xu, 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.)
(b) Li, J.-Z.; Wang, J.-J.; Yoon, L.; Cui, B.-C.; Shim, Y.-K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1846.
(c) Wang, J. J.; Liu, C.-L.; Li, J.-J. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 487.
- [7] (a) Yin, Y.-F.; Zhang, 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*, 581.)
(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) Wang, J.-J.; Zhao, Y.; Wu, X.-R.; Han, G.-F.; Shen, R.-K. *Chin. J. Org. Chem.* **2002**, *22*, 565 (in Chinese). (王进军, 赵岩, 邬旭然, 韩光范, 沈容基, 有机化学, **2002**, *22*, 565.)

- [8] Zheng, G.; Potter, W. R.; Camacho, S. H.; Missert, J. R.; Wang, G.-S.; Bellnier, D. A.; Henderson, B. W.; Rodgers, M. A. J.; Dougherty, T. J.; Pandey, R. K. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1540.
- [9] Wu, J. *M.S. Thesis*, Yantai University, Yantai, **2011** (in Chinese). (武进, 硕士论文, 烟台大学, 烟台, **2011**.)
- [10] (a) Tamiaki, H.; Shibata, R.; Mizoguchi, T. *Photochem. Photobiol.* **2007**, *83*, 152.
(b) Goswami, L. N.; Ethirajan, M.; Dobhal, M. P.; Zhang, M.; Missert, J. R.; Shibata, M.; Kadish, K. M.; Pandey, R. K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 568.
- [11] Hooper, J. K.; Eggink, L. L.; Chen, M. *Photosynth. Res.* **2007**, *94*, 387.
- [12] Wang, P. *M.S. Thesis*, Yantai University, Yantai, **2009** (in Chinese). (王朋, 硕士论文, 烟台大学, 烟台, **2009**.)
- [13] Wang, J.-J.; Han, G.-F.; Wu, X.-R.; Wang, L.-M.; Shim, R.-K. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 537 (in Chinese). (王进军, 韩光范, 邬旭然, 王鲁敏, 沈容基, 有机化学, **2004**, *24*, 537.)
- [14] Han, G.-F.; Wang, J.-J.; Qu, Y.; Shim, Y. K. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 43 (in Chinese). (韩光范, 王进军, 瞿燕, 沈容基, 有机化学, **2006**, *26*, 43.)

(Zhao, C.)