红紫素-18 的化学修饰及其叶绿素类二氢卟吩衍生物的合成

刘红瑶^a 朱国华^a 刘冉冉^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 甲酯及其 *N*-甲氧基二酞亚胺甲酯为起始原料, 以氧化苯甲腈或者甲亚胺作为 1,3-偶极体, 与红紫素-18 的 3-位乙烯基进行偶极环加成反应, 在周环上建立了不同的五元杂环结构; 选择芳胺和芳醛缩合而成的含氮二烯与红紫素-18 二酞亚胺 C(3)-双键实施杂 Diels-Alder 反应(Povarov 反应), 得到了 3-位芳酰基或者芳烷基取代的开环重排产物; 利用 20-*meso*-氢和 C(12)-甲基的反应活性, 在红紫素-18 的二氢卟吩色基上分别完成了亲电取代、空气氧化和类羟醛缩合反应, 并在周环的 12-和 20-位上引进了不同的取代基团, 合成了一系列未见报道的叶绿素类二氢卟吩衍生物。其化学结构均经 UV, IR, ¹H NMR, MS 及元素分析予以证实。同时, 对所涉及的反应机理也进行了相应的讨论。

关键词 叶绿素-a; 二氢卟吩; 红紫素-18; 化学反应; 合成

Chemical Modifications of Purpurin-18 and Synthesis of Chlorophyllous Chlorins Derivatives

Liu, Hongyao^a Zhu, Guohua^a Liu, Ranran^b Jin, Yingxue^{*,a}Qi, Caixia^c Wang, Jinjun^{*,b,c}^(a) College of Chemistry & Chemical Engineering, Harbin Normal University, Harbin 150025)^(b) Wenjing College, Yantai University, Yantai 264005)^(c) Shandong Applied Research Centre of Gold Nanotechnology (Au-SDARC), Yantai 264005)

Abstract Purpurin-18 methyl ester and its imid ester were used as starting materials. The cycloaddition of the 3-vinyl group in purpurin-18 with nitril oxide or azomethine as 1,3-dipole was carried up to established different five-membered heterocyclic structures on the chlorin chromophore. Azadiene, prepared from the condensation of arylamine with aromatic aldehyde, with double bond at 3-position of purpurin-18 conducted hetero-Diels-Alder reaction (Povarov reaction) to generate ring-opening rearranged products substituted with aroyl or aralkyl group. The electrophilic substitution, allomerization and like-Aldol reaction were accomplished making use of the reactivity of C(12)-methyl or 20-*meso*-hydrogen to introduce various substitutes at 12- and 20-position on the periphery of purpurin-18. 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 reaction mechanisms involved were also discussed accordingly.

Keywords chlorophyll-a; chlorin; purpurin-18; chemical reaction; synthesis

红紫素-18 是叶绿素-a 多阶降解过程中所形成的一个重要的中间产物, 其多取代的芳香性二氢卟吩母环和六元环酞外接环结构形成了独特的活性反应区域, 同时也显示出优良的光物理和光化学性质^[1,2]。红紫素-18 可以顺利地转换成二氢卟吩-*e*₆、二氢卟吩-*p*₆、红紫素-7、

罗多二氢卟吩等多种具有叶绿素-a 基本环系的二氢卟吩衍生物; 作为新一代光动力肿瘤治疗(Photodynamic Therapy, PDT)药物的理想前体, 红紫素-18 为合成高效低毒的 PDT 药物(光敏剂)建立了有效的切入途径^[3]。因此, 探讨红紫素-18 及其衍生物的化学行为, 改善和优

* E-mail: wjj1955@163.com

Received October 6, 2014; revised December 22, 2014; published online January 9, 2015.

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。

化四吡咯大环分子的理化性质, 有益于拓展叶绿素的化学研究及其二氢卟吩衍生物的实际应用. 红紫素-18 的结构修饰主要是集中于外接环酐的胺解反应和 3-位乙烯基的氧化还原反应^[4]. 本文以红紫素-18 甲酯(**1**)为起始原料, 通过 1,3-偶极环加成、亲电取代、空气氧化和类羟醛缩合等反应对其周环结构的化学修饰, 完成了一系列具有红紫素-18 基本碳架的叶绿素类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具有应用前景的待选四吡咯大环化合物.

在碱性条件下, 以芳甲醛肟与 NBS 所形成的氧化苯甲腈与红紫素-18 (**1a**)发生 1,3-偶极环加成反应, 均得到中等产率的 C(3)-异噁唑啉基取代的红紫素-18 衍生物 (**2a~2c**), 同时, 每次反应都分离出少量的 3-甲酰基红紫素-18 (**3**); 选择 4-氯靛红在碱性条件下与肌氨酸缩合, 所得甲亚胺类 1,3-偶极体与起始原料 **1a** 进行相同的偶极环加成反应, 分离出两个产率相当的连有氮杂螺环结构的红紫素-18 衍生物 **4a** 和 **4b**. 参考 Povarov 反应的环合机理^[5], 在三氟化硼的催化下, 将 **1b**、芳胺和芳醛混合在一起于甲苯中共回流, 尝试采用一锅法完成相应的

杂-Diels-Alder 反应, 其反应结果并未给出预期产物, 分别得到了 3-位芳酰和芳烷基取代的紫红卟啉二酰亚胺 **5** (5%), **6** (7%)以及红紫素-18 二酰亚胺 **7** (25%).

红紫素-18 (**1a**)在吡啶中与氮甲基吡啶的缩合反应也以理想的产率给出 *N*-吡啶甲基红紫素-18 二酰亚胺(**8**, 69%); 在氢氧化锂促进下, 红紫素-18 二酰亚胺 **1b** 与空气中单线态氧发生反应, 12-位甲基氧化成甲酰基而转化成 31%的二氢卟吩醛(**9**); 在碱性条件下, 利用 12-位甲基的类 α -位氢的反应活性, 与苯甲醛进行羟醛缩合反应, 以 43%的产率分离出 12-羟苯乙基取代的红紫素-18 二酰亚胺(**10**), 然后在对甲苯磺酸的催化下, 于二氯乙烷溶液中室温脱水形成 12-苯甲叉基二酰亚胺(**11**, 65%). 在乙酸存在下, 选择发烟硝酸为硝化剂对二酰亚胺 **1b** 实施亲电取代反应, 选择性地在 20-位上引进了硝基, 并以 38%的产率得到 20-硝基红紫素-18 衍生物 **12**; 以 *N*-氯代琥珀酰亚胺(NCS)与二氢卟吩醛 **9** 进行氯代反应, 同样在 20-位上引进了新的取代基团, 以 49%的收率获得 20-氯-12-甲酰基红紫素-18 二酰亚胺(**13**).

Reagents and conditions: (a) RNOH/TEA/NBS; (b) 4-Cl-isatin/ $\text{CH}_3\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ /Toluene; (c) $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}_2/p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHO}$ / BF_3 , Et_2O /Toluene

图式 1 红紫素-18 甲酯 3-位乙烯基的环加成反应

Scheme 1 The cycloaddition of the vinyl group at 3-position in purpurin-18 ester

图式 2 红紫素-18 二酰亚胺周环上的化学反应

Scheme 2 The reactions along the periphery of purpurin-18 imide

1 结果与讨论

1.1 红紫素-18 及其二酰亚胺中 3-位乙烯基的环合反应

与其他叶绿素降解产物一样,作为活性反应区域,红紫素-18 的 3-位、12-位和 20-*meso*-位同样可以发生多种典型的化学反应,特别是 3-位乙烯基的 1,3-偶极环加成反应,为在二氢卟吩周环上构建新型杂环取代结构提供了一个非常重要的合成方法。由于 3-位乙烯基与红紫素-18 的芳香性氮杂轮烯基相连,因此,与苯乙烯环上双键的电荷分布相似,在亲偶极性双烯的 3a-和 3b-位上的组合系数不同,端烯碳原子上的组合系数相对更大;另一方面,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(HOMO)中,最大组合系数则落到端位杂原子上^[6]。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,即生成五元异噁唑啉基取代的二氢卟吩 **B** 而不是生成 **A**。靛红在与红紫素-18 进行环化时同样表现出良好的区域选择性,首先,靛红与肌氨酸相互作用形成亚胺盐 **a**,在碱性条件下脱去二氧化碳给出 1,2-偶极体 **b**,其共振杂化体 **c** 则是参与环加成反应的 1,3-偶极体。由于甲亚胺偶极体的两端均为碳原子,因此,在最低未占轨道(LUMO)和最高占有轨道

(HOMO)中端位原子的组合系数相似,而对环合的取向起决定性作用的则是 1,3-偶极体自身的立体结构,即带有吡啶酮结构一侧的偶极远离二氢卟吩色基而连接在

图 1 红紫素-18 与氧化苯甲腈或甲亚胺在 1,3-偶极环合反应中的区域选择性

Figure 1 The regioselectivity in 1,3-dipolar cycloaddition of purpurin-18 with nitril oxide or azomethine

3b-碳原子上,以规避两个环系之间形成更大的空间位阻。

除了区域选择性以外,红紫素-18 或者其二酰亚胺与 1,3-偶极环体的环加成反应也体现出相应的立体选择性。由于红紫素-18 的氢化吡咯环(D-子环)中两个 sp^3 杂化的 β -碳原子均具有手性,因而缺失环结构共平面的基本元素,上下两面的化学环境也存在着一定程度的区别。对于 3-位烯键而言,1,3-偶极体从上下两面都可以完成环合作用,形成过渡态所需要的活化能也有所不同,因此偶极体对环上碳碳双键的反应取向则有所选择。红紫素-18 与 1,3-偶极体的环加成都没有给出等同的差向异构体,与氧化苯甲腈和靛红甲亚胺的环加成产物中 *R/S*(或者 *S/R*)构型的产物比例都大约为 8:7。由于吡咯酮亚胺偶极体占有较大的空间,所生成的差向异构体之间存在着明显的立体差异,因此,分离出两个难以确定构型并且具有阻旋异构特征的立体异构体。

根据杂-Diels-Alder 反应(Povarov 反应)的作用机理和叶绿素类二氢卟吩色基的立体结构特性^[7],芳胺和芳醛缩合而成的亚胺具有氮二烯结构,与 **1b** 发生环合后,可以形成两个非对映异构体 **A1** 和 **A2**;如果继续沿循 Povarov 反应的步骤发展,则要通过碱的作用异构化,进而恢复芳环体系给出四氢喹啉取代的二氢卟吩 **B**。由于在 3-位上形成氢化喹啉环状结构将导致很大的空间位阻,因而在苯胺与三氟化硼共同促进下夺取 3b-位亚甲基质子,再经电子转移脱氢开环,在 3b-位上形成苯亚胺结构 **C**,其 α,β -不饱和亚胺与水分子首先发生迈克尔加成,先给出 β -羟亚胺 **D**(由此得到紫红卟啉 **5**),其 3c-位上的苯亚胺再经水解转化成醇酮成分 **E**(由此得到紫红卟啉 **6**),最后酸催化脱水构成芳甲酰乙基取代基团 **F**(由此得到紫红卟啉 **7**)。紫红卟啉碳架的形成原因主要

是由于芳胺和三氟化硼的酸碱协同作用,脱去 D-子环的两个 β -位氢原子而氧化成芳香性的吡咯环,图 2 框内标识了上述反应过程中的脱氢历程。

1.2 红紫素-18 及其衍生物的 12-位非甲基化反应

利用二氢卟吩色基上的 3-位乙烯基、3-位甲酰基和外接环羰基等取代基的各种化学反应是修饰叶绿素大环分子的重要方法^[8],但是关于 12-位甲基的结构转换却报道甚少,本文基于本研究室前期的研究工作^[9-11],选择红紫素-18 为研究对象,进一步扩展叶绿素降解产物的 12-位官能化的研究。红紫素-18 二酰亚胺的 C(12)-甲基与环上其它惰性甲基相比(如 2-, 7-和 18-位甲基),存在着潜在的化学反应活性,由于红紫素-18 及其二酰亚胺衍生物的基本碳架同样属于二氢卟吩环系,图 3 中 **1a** 是其众多芳香性氮杂轮烯共轭体系中的最为稳定的存在方式,即二氮杂-18-轮烯结构,其芳香性 π -体系的环电流分配均匀,中心氮上氢原子又相距最远,因而可以使得四吡咯大环分子的内能保持在最低状态。作为二氢卟吩大环的另一种存在方式三氮杂-17-轮烯(**1b**),虽然 π -体系也满足 $4n+2$ 规则而具有芳香性,但其氮杂轮烯缺少对称性,因而其芳香性程度相对较低,在大环分子芳香性氮杂轮烯中贡献也要低于 **1a**。三氮杂-17-轮烯(**1b**)离域区域并没有涵盖 C 环的 β -位,在碱性条件下,吡咯子环中的碳碳双键与外接环中两个羰基形成烯酮结构,其 12-位甲基可以通过插烯作用而表现出与羰基 α -位相似的反应活性。在碱性条件下,红紫素-18 甲酯或者其二酰亚胺的外接环羰基通过 C(12)-C(13)位或者 C(14)-C(15)位双键的插烯作用,活化了 12-位甲基的反应活性,使 12-位甲基上的氢原子呈现出与羰基 α -氢相类似的化学性质,即 12-位甲基质子在

图 2 *N*-甲氧基红紫素-18 二酰亚胺 **1b** 与 *N*-苯基亚胺的 Povarov 反应
Figure 2 The Povarov reaction of *N*-methoxycarbonyl purpurin imide with *N*-phenylimine

图3 红紫素-18 二酰亚胺芳香性氮杂轮烯结构及其 12-位甲基的化学反应活性

Figure 3 The aromatic aza-annulene structure of purpurin-18 imide and chemical activity on C(12)-methyl group

碱存在时能够发生电离, 所得负电荷通过 **a** 和 **b** 两条共轭途径转移. 所形成的两个烯醇式氧负离子 **A1** 和 **A2**, 在空气氧化或者羟醛缩合反应中, 首先对含氧双键实施亲核加成并转化成氧负离子中间体 **B**, 当 X 为氧原子的时候, 夺取反应体系中的质子构成含有过氧键的二氢卟吩中间体 **C**, 在碱的继续作用下脱去一分子水并转化成二氢卟吩醛(**9**). 在羟醛缩合反应中(X=C), 中间体 **B** 捕获质子后形成亲核加成的四面体中间体 **10**, 再经酸催化脱水得 12-苯甲叉基取代的红紫素-18 二酰亚胺(**11**).

2 结论

具有叶绿素基本碳架的红紫素-18 及其二酰亚胺的六元外接环的环上羰基对芳香性氮杂轮烯的环电流分布产生了明显的影响, 因而在一定程度上改变了大环分子的化学反应活性. 通过 3-位乙烯基的 1,3-偶极和杂 Diles-Alder 环加成反应, 在 3-位上建立芳杂环、芳酰基和芳烷基等取代结构; 利用 20-*meso*-位和 12-位甲基的多电子性, 可以在二氢卟吩色基上顺利完成亲电取代、空气氧化和类羟醛缩合等经典的化学反应, 并在周环的 12-和 20-位上引进了不同的取代基团, 扩展了叶绿素降解产物在 N²¹-N²³ 轴向实施官能团转化的范围, 为获取新型叶绿素类二氢卟吩衍生物提供了便利的合成途径.

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-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(**1a**)和红紫素-18 二酰亚胺甲酯(**1b**)按文献[12]制备.

3.2 3-[5'(*R/S*)-(3'-对氯苯基-4',5-二氢异噁唑基)]-3-去乙烯基红紫素-18 甲酯(**2a**)和 3-甲酰基-3-去乙烯基红紫素-18 甲酯(**3**)的合成

向含有 120 mg (0.680 mmol) NBS 的 2 mL 干燥二氯甲烷中一次性加入 106 mg (0.700 mmol)对氯苯甲醛肟, 室温搅拌反应 20 min 溴化结束, 将溶有 436 mg (0.754 mmol) **1a** 的 3 mL 干燥的二氯甲烷倒入上述混合液中, 在 15 min 内滴加溶解于 2 mL 干燥的二氯甲烷的 72 mg (0.717 mmol)三乙胺, 氮气保护, 室温搅拌 24 h, 加入 20 mL 二氯甲烷和 25 mL 水分层, 分出有机相后水洗两次, 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*(丙酮): *V*(苯)=1:10], 分别得到 254 mg 红色固体 **2a** (0.347 mmol, 46%) 和 13 mg 红色固体 **3** (0.023 mmol, 3%). **2a**: m.p. 218~221 °C; UV-vis (CHCl₃) λ_{max} [ε/(L·mol⁻¹·cm⁻¹): 410 (1.15×10⁵), 476 (4.79×10³), 505 (5.70×10³), 541 (1.87×10⁴), 698 (1.06×10⁵) nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: -2.49 (br s, 1H, NH), -0.05 (br s, 1H, NH), 1.68 (1.67) (t, *J*=7.6 Hz, 3H, 8b-CH₃), 1.87 (d, *J*=7.2 Hz, 3H, 18-CH₃), 2.25~2.43 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.68~2.84 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.69 (3.68) (q, *J*=7.6 Hz, 2H, 8a-H), 3.14, 3.53 (3.54), 3.59, 3.78 (3.76) (each s, each 3H, OCH₃+CH₃), 4.10 (4.09) (d, *J*=16.9 Hz, 1H, 3b-H), 4.36 (4.38) (dd, *J*=16.9, 10.2 Hz, 1H, 3b-H), 4.70 (q, *J*=7.2 Hz, 1H, 18-H), 5.14 (d, *J*=8.9 Hz, 1H, 17-H), 7.23 (7.24) (t, *J*=10.0 Hz, 1H, 3a-H), 7.52

(d, $J=8.4$ Hz, 2H, PhH), 7.89 (7.88) (d, $J=8.4$ Hz, 2H, PhH), 9.01, 9.75 (9.72), 9.83 (9.82) (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3389 (N—H), 2914 (C—H), 1734 (C=O), 1617 (C=C), 1547 (chlorin skeleton), 1480, 1345, 1215, 1024, 982 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 733.3 ($M+H^+$). Anal. calcd for $C_{41}H_{38}ClN_5O_6$: C 67.25, H 5.23, N 9.56; found C 67.47, H 5.06, N 9.29. **3**: 物理常数与分析数据均与文献[12]一致。

3.3 3-[5'(*R/S*)-(3'-对甲氧苯基-4',5'-二氢异噁唑基)]-3-去乙基红紫素-18 甲酯(2b)和 3-甲酰基-3-去乙基红紫素-18 甲酯(3)的合成

以对甲氧基苯甲醛替代对氯苯甲醛, 按照合成 **2a** 的方法合成得到 50% 的 **2b** 和 4% 的 **3**. **2b**: m.p. 221~224 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 409 (1.14×10^5), 478 (4.12×10^3), 504 (5.35×10^3), 541 (1.81×10^4), 698 (1.07×10^5) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -0.15 (br s, 1H, NH), -0.10 (br s, 1H, NH), 1.63 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8b- CH_3), 1.74 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.94~2.01 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.47~2.61 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.72~2.77 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.61 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.00, 3.40, 3.59, 3.79, 3.93 (each s, each 3H, OCH_3+CH_3), 4.28~4.32 (m, 2H, 3b-H), 4.40 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 7.00 (t, $J=10.0$ Hz, 1H, 3a-H), 7.04 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, PhH), 7.86 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, PhH), 8.59, 9.46, 9.62 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3434 (N—H), 2925, 2858 (C—H), 1739, 1701 (C=O), 1623 (C=C), 1562 (chlorin skeleton), 1463, 1373, 1228, 1168, 1029, 906, 732 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 728.4 ($M+H^+$). Anal. calcd for $C_{42}H_{41}N_5O_7$: C 69.31, H 5.68, N 9.62; found C 69.40, H 5.74, N 9.50.

3.4 3-[5'(*R/S*)-(3'-2"-吡啶基-4',5'-二氢异噁唑基)]-3-去乙基红紫素-18 甲酯(2c)和 3-甲酰基-3-去乙基红紫素-18 甲酯(3)的合成

以 2-吡啶醛替代对氯苯甲醛, 按照合成 **2a** 的方法合成得到 44% 的 **2c** 和 2% 的 **3**. **2c**: m.p. 224~227 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 400 (1.11×10^5), 474 (4.05×10^3), 504 (5.17×10^3), 542 (1.71×10^4), 638 (4.98×10^3), 698 (1.09×10^5) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -0.16 (br s, 1H, NH), -0.11 (br s, 1H, NH), 1.61 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8b- CH_3), 1.75 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.94~2.03 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.42~2.48 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.73~2.78 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.55 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 2.98, 3.37, 3.60, 3.73 (each s, each 3H, OCH_3+CH_3), 4.28~

4.32 (m, 2H, 3b-H), 4.41 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.20 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, 17-H), 7.02~7.08 (m, 1H, 3a-H), 7.90 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, PhH), 8.37 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, PhH), 8.61, 9.41, 9.54 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3409 (N—H), 2932, 2912 (C—H), 1734 (C=O), 1642 (C=C), 1522 (chlorin skeleton), 1432, 1383, 1249, 1165, 1039, 962 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 699.4 ($M+H^+$). Anal. calcd for $C_{40}H_{38}N_6O_6$: C 68.75, H 5.48, N 12.03; found C 68.80, H 5.61, N 12.21.

3.5 3-[2'(*S*),4'(*R*)-1'-甲基-2"-氧代-5"-氯-吡啶-3"-螺-2'-吡咯烷基]-红紫素-18 甲酯(4a/4b)和 3-[2'(*R*),4'(*R*)-1'-甲基-2"-氧代-5"-氯-吡啶-3"-螺-2'-吡咯烷基]-红紫素-18 甲酯(4b/4a)的合成

将 60 mg 红紫素-18 甲酯 **1a** (0.104 mmol) 溶解于 5 mL 干燥的甲苯中, 先后加入 11 mg 甲基甘氨酸 (0.124 mmol) 和 19 mg 对氯靛红 (0.104 mmol), 在 110 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌回流 7 h 后, 向反应体系中加入 10 mL 冷水并搅拌 10 min, 再加入 20 mL 二氯甲烷分层, 水层用二氯甲烷萃取 (15 mL $\times$ 2), 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析分离 [洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=4:1$], 分别得到 17 mg 红棕色固体 **4a/4b** (0.022 mmol, 21%) 和 20 mg 红棕色固体 **4b/4a** (0.026 mmol, 25%).

4a/4b: mp. 191~194 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 358 (4.75×10^4), 412 (1.08×10^5), 508 (4.54×10^2), 544 (2.59×10^4), 640 (1.07×10^4), 694 (6.37×10^4) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -0.18 (br s, 1H, NH), 0.07 (br s, 1H, NH), 1.62 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a- CH_3), 1.69 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.84~2.08 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.45 (s, 3H, NCH_3), 2.28~2.50 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.66~2.74 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.95~3.05 (m, 1H, 3'-H), 3.48~3.62 (m, 1H, 3'-H), 3.09, 3.33, 3.59 (3.58), 3.60 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.62 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8b-H), 3.65~3.80 (m, 1H, 5'-H), 4.33 (4.29) (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 5.13 (5.12) (d, $J=7.3$ Hz, 1H, 17-H), 4.07~4.18 (m, 1H, 5'-H), 5.25 (br s, 1H, 4'-H), 6.23 (6.19) (d, $J=8.3$ Hz, 1H, PhH), 6.78 (br s, 1H, PhH), 7.09 (7.05) (d, $J=8.3$ Hz, 1H, PhH), 7.89, 8.47, 9.42 (each s, each 1H, *meso*-H), 9.15 (br s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3431, 3135 (N—H), 2924, 2854 (C—H), 1695, 1736 (C=O), 1654, 1637 (C=C), 1560 (chlorin skeleton), 1508, 1400, 1267, 1070 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 788.3 ($M+H^+$). Anal. calcd for $C_{44}H_{44}ClN_6O_6$: C 67.12, H 5.51, N 10.67; found C 67.28, H 5.32, N 10.57.

4b/4a: m.p. 192~195 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max}

$[\varepsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})]$: 360 (4.66×10^4), 412 (9.88×10^4), 508 (4.45×10^2), 544 (2.54×10^4), 638 (9.63×10^4), 694 (6.21×10^4) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -0.11 (br s, 1H, NH), 0.15 (br s, 1H, NH), 1.60 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a- CH_3), 1.67 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.90~2.06 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.52 (s, 3H, NCH_3), 2.32~2.52 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.54~2.70 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.95~3.05 (m, 1H, 3'-H), 3.14~3.40 (m, 1H, 3'-H), 3.43 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8b-H), 3.09, 3.19, 3.59, 3.61 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.92~4.04 (m, 2H, 5'-H), 4.34 (4.33) (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 5.19 (5.14) (d, $J=7.7$ Hz, 1H, 17-H), 5.25 (br s, 1H, 4'-H), 6.30 (br s, 1H, PhH), 6.56 (6.54) (d, $J=8.2$ Hz, 1H, PhH), 6.80 (6.75) (d, $J=8.2$ Hz, 1H, PhH), 7.80, 8.43, 9.69 (each s, each 1H, *meso*-H), 9.29 (br s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3446, 3131 (N—H), 2900 (C—H), 1736, 1701 (C=O), 1655, 1611 (C=C) 1560, 1541 (chlorin skeleton), 1400, 1309, 1257, 1079 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 787.7. Anal. calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{ClN}_6\text{O}_6$: C 67.12, H 5.51, N 10.67; found C 67.37, H 5.70, N 10.60.

3.6 *N*-甲氧基-3-[1'(*R/S*)-1'-羟基-3'-对甲氧苯亚胺基-3'-对硝基苄基]-3-去乙烯基紫红卟啉二酰亚胺(5)、*N*-甲氧基-3-[1'(*R/S*)-1'-羟基-2'-对硝基甲酰基乙基]-3-去乙烯基紫红卟啉二酰亚胺甲酯(6)和 *N*-甲氧基-3b-对硝基苯甲酰基红紫素-18 二酰亚胺甲酯(7)的合成

将 89 mg *N*-甲氧基红紫素-18 酰亚胺甲酯(**1b**) (0.294 mmol)溶解于 4 mL 甲苯中, 加入 24 mg 对硝基苯甲醛(0.160 mmol)和 20 mg 对甲氧基苯胺(0.160 mmol)以后, 再加入 0.1 mL 三氟化硼乙醚溶液, 110 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌回流 10 h, 反应结束后向反应混合物中加入 15 mL 冷水, 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 14 mg 绿色固体 **5** (0.015 mmol, 5%)、16 mg 绿色固体 **6** (0.020 mmol, 7%) 和 55 mg 黑红色固体 **7** (0.073 mmol, 25%).

5: 256~259 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} [$\varepsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 434 (9.78×10^4), 492 (1.00×10^3), 559 (4.89×10^3), 617 (7.82×10^3), 667 (1.21×10^4) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -2.60 (br s, 1H, NH), -2.40 (br s, 1H, NH), 1.78 (1.76) (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a- CH_3), 2.81~2.90 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.32~3.40 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.22 (3.21), 3.26, 3.56, 3.57, 3.59, 3.77, 4.41 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.98 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, 8b-H), 4.25~4.36 (m, 2H, 3b-H), 5.59~5.70 (m, 2H, 3a-H+PhH), 6.77~6.82 (m, 1H, PhH), 6.99 (d, $J=$

8.1 Hz, 1H, PhH), 7.48~7.57 (m, 3H, PhH), 7.58~7.68 (m, 2H, PhH), 9.79 (9.75) 9.86 (9.83), 9.95 (9.92) (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3438 (N—H), 2936, 2912 (C—H), 1733, 1697 (C=O), 1608 (C=C), 1549 (chlorin skeleton), 1487, 1432, 1343, 1203, 1153, 1081, 981 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 878.5 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{49}\text{H}_{47}\text{N}_7\text{O}_9$: C 67.04, H 5.40, N 11.17; found C 67.11, H 5.26, N 11.29.

6: 241~243 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} [$\varepsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 434 (1.11×10^4), 490 (8.97×10^3), 557 (5.01×10^3), 615 (8.81×10^3), 664 (9.96×10^3) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -2.36 (br s, 1H, NH), -2.16 (br s, 1H, NH), 1.76 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a- CH_3), 2.33 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, 17b-H), 3.30 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, 17a-H), 3.33, 3.43, 3.57, 3.60, 3.88, 4.34 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.95 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, 8b-H), 4.27~4.36 (m, 2H, 3b-H), 5.50~5.70 (m, 1H, 3a-H), 7.20 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, PhH), 7.61 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, PhH), 9.90, 9.70, 9.97 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3398 (N—H), 2960, 2927 (C—H), 1737, 1709 (C=O), 1618 (C=C), 1552 (chlorin skeleton), 1456, 1222, 1164, 993, 729 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 773.3 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_9$: C 65.28, H 5.22, N 10.87; found C 65.49, H 5.11, N 11.01.

7: 205~208 $^{\circ}\text{C}$; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} [$\varepsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 420 (1.05×10^4), 427 (9.23×10^3), 556 (4.78×10^3), 667 (9.96×10^3), 714 (1.13×10^3) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.14 (br s, 1H, NH), 0.16 (br s, 1H, NH), 1.68 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a- CH_3), 1.74 (d, $J=7.2$ Hz, 18- CH_3), 1.90~2.06 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.42~2.56 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.77~2.87 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.66 (q, $J=7.5$ Hz, 2H, 8a-H), 3.19, 3.47, 3.60, 3.83, 4.36 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 4.39 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 5.29 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 7.54 (d, $J=16.1$ Hz, 1H, 3b-H), 7.58 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, PhH), 7.71 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, PhH), 8.47 (d, $J=16.1$ Hz, 1H, 3a-H), 8.80, 9.35, 9.63 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3456 (N—H), 2960, 2867 (C—H), 1743, 1703 (C=O), 1645, 1608 (C=C), 1535 (chlorin skeleton), 1461, 1402, 1309, 1143, 1074 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 757.4 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_8$: C 66.66, H 5.33, N 11.10; found C 66.80, H 5.18, N 11.20.

3.7 *N*-(吡啶-4-甲基)-红紫素-18 二酰亚胺甲酯(8)的合成

将 120 mg **1b** (0.198 mmol)溶解于 15 mL 吡啶中, 再加入 1 mL 4-氨基吡啶, 室温搅拌反应 5 h 后, 加入 200 mL 盐酸水溶液(20 mL 浓盐酸+180 mL 水), 然后用

二氯甲烷萃取(80 mL×2), 合并有机相并水洗除酸, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=4:1$], 得到 91 mg 红色固体 **8** (0.136 mmol), 产率 69%. m.p. 201~203 °C; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 420 (9.78×10^4), 511 (9.92×10^3), 551 (5.04×10^3), 650 (7.66×10^3), 707 (3.26×10^4) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -0.08 (br s, 1H, NH), 0.05 (br s, 1H, NH), 1.61 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a-CH₃), 1.71 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.90~2.00 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.33~2.43 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.64~2.76 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.08, 3.32, 3.54, 3.75 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.54 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, 8b-H), 4.37 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.33 (d, $J=9.2$ Hz, 17-H), 5.68 (s, 2H, NCH₂), 6.13 (dd, $J=11.5$, 1.2 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.25 (dd, $J=17.8$, 1.2 Hz, *trans*-3b-H), 7.58 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, Pyr-H), 7.83 (dd, $J=17.8$, 11.5 Hz, 3a-H), 8.60 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, Pyr-H), 8.54, 9.25, 9.49 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3477 (N—H), 2927, 2856 (C—H), 1741, 1712 (C=O), 1633 (C=C), 1556 (chlorin skeleton), 1467, 1380, 1261, 1101, 806 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 669.3 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_4$: C 71.84, H 6.03, N 12.57; found C 71.80, H 6.21, N 12.79.

3.8 *N*-甲氧基-12-甲酰基红紫素-18 二酰亚胺甲酯(9)的合成

将 79 mg 红紫素-18 衍生物 **1b** (0.130 mmol) 溶解于 20 mL 甲醇中, 搅拌下加入氢氧化锂水溶液(0.4 g LiOH + 5 mL 水), 室温条件下开口剧烈搅拌 4 h 后, 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, 振荡后(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 25 mg 红色固体 **9** (0.040 mmol, 31%). m.p. 253~256 °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-CH₃), 1.67 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.85~1.95 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.36~2.45 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.48~2.58 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.76~2.86 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.97, 3.22, 3.62, 4.35 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 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} ; EI-MS m/z : 622.3 ($\text{M}+\text{H}^+$). 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 67.79, H 5.50, N 11.14.

3.9 *N*-甲氧基-12-(2'-羟基-2'-苯基乙基)-红紫素-18 二酰亚胺(10)的合成

将 46 mg 金属钠溶解于 10 mL 甲醇中, 先后加入溶有 128 mg **1b** (0.211 mmol) 的 5 mL 甲醇和 0.4 mL 新蒸馏的苯甲醛, 氮气保护, 35 °C 下搅拌反应, 6 h 反应结束, 先后向反应体系加入 20 mL 水和 25 mL 二氯甲烷, 分出有机相, 用二氯甲烷萃取水相(15 mL×3), 合并有机层并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 将所得粘稠状混合物用硅胶柱层析[洗脱剂: $V(\text{苯}): V(\text{丙酮})=10:1$]分离, 得到 65 mg 红色固体 **10** (0.091 mmol). 产率 43%, m.p. 217~220 °C; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 410 (1.04×10^5), 513 (6.36×10^3), 554 (8.78×10^3), 640 (7.15×10^3), 706 (4.94×10^4) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.46 (br s, 1H, NH), 0.61 (br s, 1H, NH), 1.60 (1.59) (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.72 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.90~2.05 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.35~2.56 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.72~2.86 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.74~2.83 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.09, 3.30, 3.60 (3.59), 4.39 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.46 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.32 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.23 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, 17-H), 6.15 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.26 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.18~7.26 (m, 1H, PhH), 7.32 (7.29) (t, $J=7.3$ Hz, 2H, PhH), 7.60 (7.66) (d, $J=7.4$ Hz, 2H, PhH), 7.82 (dd, $J=17.8$, 11.6 Hz, 1H, 3a-H), 8.45, 9.19 (9.14), 9.20 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3454 (N—H), 2962 (C—H), 1728, 1693 (C=O), 1610 (C=C), 1552 (chlorin skeleton), 1450, 1222, 1153, 1039, 840 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 714.4 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_6$: C 70.67, H 6.07, N 9.81; found C 70.51, H 6.27, N 9.97.

3.10 *N*-甲氧基-12-苯甲叉基红紫素-18 二酰亚胺甲酯(11)的合成

将 40 mg **10** (0.056 mmol) 溶解于 10 mL 干燥的二氯甲烷中, 再加入研碎的 20 mg 对甲苯磺酸, 于 35 °C 下搅拌反应 24 h, 加入 15 mL 冷水再搅拌 5 min, 分出有机层, 再水洗一次, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 剩余物用硅胶柱层析[洗脱剂: $V(\text{苯}): V(\text{丙酮})=10:1$]

分离反应混合物, 得 25 mg 红色固体 **11** (0.036 mmol), 产率 65%. m.p. 212~215 °C; UV-vis (CH₂Cl₂) $\lambda_{\max}$ [ϵ /(L·mol⁻¹·cm⁻¹): 432 (1.21×10⁵), 545 (1.11×10⁴), 569 (1.38×10⁴), 656 (1.69×10⁴), 730 (6.23×10⁴) nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.47 (br s, 1H, NH), 0.53 (br s, 1H, NH), 1.55 (t, J =7.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.73 (d, J =7.3 Hz, 3H, 18-CH₃), 1.90~2.01 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.43~2.58 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.80~2.87 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.02, 3.26, 3.60, 3.62, 4.36 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.38 (q, J =7.6 Hz, 2H, 8a-H), 4.31 (q, J =7.4 Hz, 1H, 18-H), 5.25 (dd, J =9.6, 2.2 Hz, 1H, 17-H), 6.12 (d, J =11.5 Hz, *cis*-3b-H), 6.22 (d, J =17.5 Hz, *trans*-3b-H), 7.44 (t, J =7.3 Hz, 1H, PhH), 7.53 (t, J =7.3 Hz, 2H, PhH), 7.72 (d, J =16.5 Hz, 12b-H), 7.78 (dd, J =17.8, 11.5 Hz, 1H, 3a-H), 7.81 (t, J =7.3 Hz, 2H, PhH), 8.68 (d, J =16.5 Hz, 1H, 12a-H), 8.42, 9.32, 9.42 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3436 (N—H), 2924 (C—H), 1726, 1678 (C=O), 1622 (C=C), 1585 (chlorin skeleton), 1373, 1283, 1014, 912 cm⁻¹; EI-MS m/z : 696.3 (M—H⁺). Anal. calcd for C₄₂H₄₁N₅O₅: C 72.50, H 5.94, N 10.07; found C 72.77, H 6.05, N 10.19.

3.11 *N*-甲氧基-20-硝基红紫素-18 二亚酰胺甲酯(12)的合成

将 117 mg **1b** (0.193 mmol)溶解于 10 mL 三氯甲烷中, 滴加溶解于 2 mL 乙酸的 0.5 mL 发烟硝酸, 室温搅拌 5 h, 反应结束后倒入 150 g 碎冰中, 分层后用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机层, 水洗两次, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 用硅胶柱层析[洗脱剂: $V(\text{苯}):V(\text{丙酮})=10:1$]分离反应混合物, 得 48 mg 红色固体 **12**(0.073 mmol), 产率 38%. m.p. 202~205 °C; UV-vis (CH₂Cl₂) $\lambda_{\max}$ [ϵ /(L·mol⁻¹·cm⁻¹): 420 (1.17×10⁵), 535 (1.21×10⁴), 561 (1.40×10⁴), 646 (1.77×10⁴), 715 (5.23×10⁴) nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ : -1.78 (br s, 1H, NH), 0.04 (br s, 1H, NH), 1.75 (d, J =7.3 Hz, 3H, 18-CH₃), 1.76 (t, J =7.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 2.19~2.24 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.33~2.41 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.56~2.64 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.68~2.76 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.40, 3.60, 3.64, 3.65 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.81 (q, J =7.6 Hz, 2H, 8a-H), 4.91 (q, J =7.4 Hz, 1H, 18-H), 5.20 (dd, J =9.0, 2.5 Hz, 1H, 17-H), 6.25 (d, J =17.9 Hz, *trans*-3b-H), 6.39 (d, J =10.3 Hz, *cis*-3b-H), 7.99 (dd, J =17.9, 10.3 Hz, 1H, 3a-H), 9.62, 9.97 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3517 (N—H), 2966, 2883 (C—H), 1733, 1701 (C=O), 1616 (C=C), 1554 (chlorin skeleton), 1392, 1307, 1189, 1101, 1027, 925

cm⁻¹; EI-MS m/z : 653.3 (M+H⁺). Anal. calcd for C₃₅H₃₆N₆O₇: C 64.41, H 5.56, N 12.88; found C 64.36, H 5.40, N 12.79.

3.12 *N*-甲氧基-12-甲酰基-20-氯红紫素-18 二亚酰胺甲酯(13)的合成

将 80 mg **9** (0.129 mmol)溶解于 15 mL 二氯甲烷中, 搅拌下慢慢滴加含有 50 mg *N*-氯代丁二酰亚胺(0.374 mmol)的 5 mL 甲醇溶液, 1.5 h 滴加完毕, TLC 监测决定反应时间, 约 4 h 反应结束. 先后向反应体系加入 25 mL 水和 25 mL 二氯甲烷, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取(10 mL×2), 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 用硅胶柱层析[洗脱剂: $V(\text{苯}):V(\text{丙酮})=8:1$]分离反应混合物, 得 41 mg 红色固体 **13** (0.063 mmol), 产率 49%. m.p. 226~229 °C; UV-vis (CH₂Cl₂) $\lambda_{\max}$ [ϵ /(L·mol⁻¹·cm⁻¹): 424 (9.95×10⁴), 532 (1.01×10³), 576 (1.49×10³), 661 (2.13×10⁴), 722 (4.76×10⁴) nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.05 (br s, 1H, NH), 0.82 (br s, 1H, NH), 1.52 (d, J =7.0 Hz, 3H, 18-CH₃), 1.60 (t, J =7.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.89~1.02 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.25~2.37 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.52~2.63 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.77~2.87 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.99, 3.39, 3.60, 4.38 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.51 (q, J =7.6 Hz, 2H, 8a-H), 4.68 (q, J =7.0 Hz, 1H, 18-H), 5.12 (dd, J =9.2, 2.8 Hz, 1H, 17-H), 6.10 (dd, J =17.8, 1.4 Hz, *trans*-3b-H), 6.25 (dd, J =11.5, 1.4 Hz, *cis*-3b-H), 7.65 (dd, J =17.8, 11.5 Hz, 1H, 3a-H), 8.90, 10.22 (each s, each 1H, *meso*-H), 11.78 (s, 1H, CHO); IR (KBr) ν : 3409, 3303 (N—H), 2960, 2866 (C—H), 1726, 1703 (C=O), 1647 (C=C), 1550 (chlorin skeleton), 1460, 1380, 1271, 1205, 1143, 1070 cm⁻¹; EI-MS m/z : 657.4 (M+H⁺). Anal. calcd for C₃₅H₃₄ClN₅O₆: C 64.07, H 5.22, N 10.67; found C 64.16, H 5.30, N 10.74.

辅助材料(Supporting Information) 新化合物的核磁共振氢谱和质谱图. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sico-journal.cn/>)上下载.

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) 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.)
- [2] (a) Kozyrev, A.; Ethirajan, M.; Chen, P.; Ohkubo, K.; Robin-

- son, G. C.; Berkigia, K. M.; Fukuzumi, S.; Kadish, K. M.; Pandey, J. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10260.
- (b) Pavlov, V. Y.; Ponomarev, G. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 393.
- (c) Kozyrey, A. N.; Chen, Y.-H.; Goswami, L. N.; Tabaczynski, W. A.; Pandey, R. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1949.
- (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.)
- [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) Yin, J.-G.; Li, Y.-W.; Li, J.-Z.; Zhang, Q.; Pei, W.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1213 (in Chinese).
- (殷军港, 李韵伟, 李家柱, 张千, 裴文, 王进军, 有机化学, **2011**, *31*, 1213.)
- (d) Li, J.-Z.; Wang, J.-J.; Yoon, L.; Cui, B.-C.; Shim, Y.-K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1846.
- (e) Li, J.-Z.; Zhang, P.; Yao, N.-N.; Zhao, L.-L.; Wang, J.-J.; Shim, Y.-K. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1086.
- [4] (a) Wang, P.; Yang, Z.; Li, J.-Z.; Yao, N.-N.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 368 (in Chinese).
- (王朋, 杨泽, 李家柱, 姚楠楠, 王进军, 有机化学, **2012**, *32*, 368.)
- (b) Gryshuk, A.; Chen, Y.; Goswami, L. N.; Pandey, S.; Missert, J. R.; Qhulchanskyy, T.; Potter, W.; Prasad, P. P.; Oseroff, A.; Pandey, R. K. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1874.
- (c) Pandey, S. K.; Sajjad, M.; Chen, Y.; Pandey, A.; Missert, J. R.; Batt, C.; Yao, R.; Nabi, H. A.; Oseroff, A. R.; Pandey, R. K. *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 274.
- [5] Smith, C. D.; Gavriluk, J. I.; Lough, A. J.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 72.
- [6] (a) Houk, K. N.; Sins, J.; Duck, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7287.
- (b) Houk, K. N.; Sins, J.; Watts, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301.
- [7] (a) Glushkov, V. A.; Tolstikov, A. G. *Russ. Chem. Rev.* **2008**, *77*, 137.
- (b) Povarov, L. S. *Russ. Chem. Rev.* **1967**, *36*, 656.
- [8] (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) Tamiaki, H.; Monobe, R.; Koizumi, S.; Miyatake, T.; Kinoshita, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 966.
- (c) Srivatsan, A.; Wang, Y.-F.; Joshi, P.; Sajjad, M.; Chen, Y.-H.; Liu, C.; Thankeppan, K.; Missert, J. R.; Tracy, E.; Morgan, J.; Rigual, N.; Baumann, H.; Pandey, R. K. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6859.
- (d) 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.)
- [9] Wang, J.-J.; Wang, P.; Li, J.-Z.; Jakus, J.; Shin, Y.-K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 3473.
- [10] 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, 殷军港, 武进, 刘超, 张朋, 王进军, 有机化学, **2012**, *32*, 318.)
- [11] Liu, C. *M.S. Thesis*, Yantai University, Yantai, **2010** (in Chinese).
- (刘超, 硕士论文, 烟台大学, 烟台, **2010**.)
- [12] Han, G.-F.; Wang, J.-J.; Qu, Y.; Shin, Y.-K. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 43 (in Chinese).
- (韩光范, 王进军, 瞿燕, 沈荣基, 有机化学, **2006**, *26*, 43.)

(Lu, Y.)