脱镁叶绿酸的 C(17)-尾端酯基的化学反应及其二氢卟吩衍生物的合成

李晶华^a 程建军^a 张朋^c 武进^c 金英学^{*,a} 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) 烟台大学化学化工学院 烟台 264005)

摘要 以焦脱镁叶绿酸-a 甲酯为起始原料, 通过化学修饰在五元外接环上构筑活性反应区域, 经分子内的酯交换、Michael 加成和 Claisen 缩合等经典化学反应, 使得 13²-与 17-位通过不同的碳链相互连接, 在 C-D 环端向上形成了双环和螺环结构. 同时, 利用 17-位尾端酯基的化学活性进行胺解和酰化反应, 在二氢卟吩色基的最远端建立了不同的化学结构, 完成了 9 个未见报道的具有新颖碳架结构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.

关键词 叶绿素-a; 焦脱镁叶绿酸; 二氢卟吩; 化学反应; 合成

Chemical Reaction of C(17)-End Ester Group in Pyropheophorbide and Synthesis of Chlorin Derivatives

Li, Jinghua^a Cheng, Jianjun^a Zhang, Peng^c Wu, Jin^c Jin, Yingxue^{*,a}Wang, Jinjun^{*,b,c}^(a) College of Chemistry and Chemical Engineering, Harbin Normal University, Harbin 150025)^(b) Wenjing College, Yantai University, Yantai 264005)^(c) College of Chemistry and Chemical Engineering, Yantai University, Yantai 264005)

Abstract Pyropheophorbide-a methyl ester was used as a starting material. The active reaction regions were constructed by chemical modifications on the five-membered exocyclic ring, and the interconnections through different carbon chain between 13²- and 17-position were carried out by classic reaction, such as intramolecular interesterification, Michael addition and Claisen condensation, to form bicyclic or spirocyclic structures in the side of C-D ring. The aminolysis and acylation were performed making use of chemical activity of end ester group at 17-position to establish the different chemical structures in the far end of chlorin chromophore. The syntheses of 9 unreported chlorins related to chlorophyll with novel carbon skeleton were accomplished and their chemical structures were characterized by elemental analysis, UV, IR and ¹H NMR spectra.

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

所有叶绿素降解产物在 17-位上都连有一个三碳直链的尾端酯基, 其结构转换和官能化对大环分子的理化、光物理和光生物等诸多性质均能产生深刻的影响, 特别是在合成新型光动力治疗(photodynamic therapy, 简称 PDT)药物的研究中, 17-位线型碳链的化学修饰对 PDT 药效的改善经常显现出特殊的作用^[1,2]. 根据定量构效关系(QSAR)的研究结果, 改变叶绿素碳架的化学结构(包括碳链长短、几何形状、官能团种类以及相应

的取代位置)是筛选和发现具有广泛应用前景的新型四吡咯大环化合物的基本合成策略^[3~6]. 与直接连接于二氢卟吩色基上的刚性取代基团不同, 17-位碳链的柔顺性促成其端位酯基在分子内发生多位点的化学反应, 既可以与邻位(18-位)羟基进行酯交换形成 δ -内酯, 也能够通过多边跨越和外接环连接建立双环体系结构^[7]. 为了深入研究叶绿素尾端酯基的化学行为, 扩展其二氢卟吩类大环化合物的化学反应区域和新的合成方法, 本文以

* E-mail: wjj1955@163.com

Received October 31, 2014; revised January 20, 2015; published online February 2, 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.

焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(MPPa, **1**)为研究对象, 利用 17-位酯基的化学反应活性和五元外接环的结构修饰, 在二氢卟吩大环的 C-D 环端向上, 引进和构建了不同的官能基团和新的环系结构, 完成了 9 个未见报道的具有新颖碳架结构的叶绿素类二氢卟吩衍生物的合成。

在脯氨酸存在下, MPPa (**1**)于 80 °C 甲苯中和多聚甲醛发生羟醛缩合反应, 分别以 21% 和 9% 的产率给出 13²-亚甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**2**)和双羟甲基取代的同系物 **3**。前者与氨基硫脲的环合分离出两个并有硫代二酰亚胺大环结构的二氢卟吩 **4** (17%) 和 **5** (5%); 后者在对甲苯磺酸催化下发生分子内环化, 分别得到 33% 的二氢卟吩内酯 **6** 和 7% 的含有螺原子外接环结构的二氢卟吩

吩 **7**。在含有甲醇钠的甲醇/四氢呋喃混合溶液中, 起始原料 **1** 发生分子内的克莱森缩合和空气氧化反应, 生成 22% 的脱镁叶绿酸酮 **8** (Scheme 1)。

为了改善和提高二氢卟吩大环分子的水脂溶性和生物利用度, 尝试对化合物 **1** 的 17-位尾端酯基实施官能团转换。考虑到 13¹-位酮羰基对酯基的化学修饰可能产生负面影响, 在三甲基氯硅烷的催化下, 先行用乙二醇对其进行保护, 所得二氢卟吩缩酮 **9** 与水合肼作用, 以 57% 的收率获得胺解的焦脱镁叶绿酸衍生物 **10**, 再选择呋喃甲酰氯对其进行酰基化, 高产率地得到 17-位尾端上连有二酰亚胺结构的焦脱镁叶绿酸 **11** (Scheme 2)。

图式 1 具有双环或者螺环结构的叶绿素类二氢卟吩的合成

Scheme 1 The synthesis of chlorophyllous chlorins with bicyclic or spirocyclic ring

图式 2 焦脱镁叶绿酸-a 甲酯 17-位尾端酯基的结构转换

Scheme 2 The conversion for the end ester at 17-position of pyropheophorbide-a ester

1 结果与讨论

1.1 焦脱镁叶绿酸-a 甲酯的双官能区域的建立

焦脱镁叶绿酸-a 甲酯的四吡咯大环上含有多处活性反应区域. 除了周环上连带的 3-位乙烯基、五元 E-环的环酮基以及 17-位的长链酯基以外, 还存在着 C(7)-C(8)两个 β -碳之间的烯键和 12-位甲基这样的隐性官能基团. 如图 1 所示: **1a** 和 **1b** 是焦脱镁叶绿酸的众多芳香性多氮杂轮烯中的两个较为稳定的 π -电子离域体系(两个氮上氢原子处于对位), 其中, **1a** 和 **1b** 中 B 环的两个 β -位碳之间的双键均游离于二氮杂-18-轮烯之外, 因而还保留着独立烯键的化学性质, 如果选用四氧化锇对其进行深度氧化时, 除了把 3-位乙烯基被氧化成邻位二醇以外, 在 B-子环上也建立了另外两个相邻的环上羟基^[8]; 在 **1b** 的三氮杂-17-轮烯的芳香性大环上, E-环酮羰基与 C(12)—C(13)双键也不包括在芳香体系之内, 在酸性或者碱性条件下, E-环羰基通过 C-环的 β -位双键与 12-位甲基可以异构成烯醇式结构 **c**, 再与不同的双键(O=O 或者 C=O)发生加成反应, 进而得到 12-位非甲基取代的新型叶绿素类二氢卟吩 **d**^[9].

环合反应是构建新颖碳架结构的最为有效的方法之一, 在有机分子上建立两个活性反应位点则是完成环联的必要条件. 焦脱镁叶绿酸的 3-位乙烯基和 17-位长链酯基以及 13¹-位羰基分别处于大环的两侧, 基本不能在分子内形成化学反应; 虽然 17-位末端酯基与 E-环羰基都是处于大环色基的 C-D 环一侧, 但是二者的空间取向却限制了两个官能团的相互作用. 如果利用环酮基的 α -位碳的反应活性, 或者通过结构修饰在 13²-位上建立新的官能结构, 无论是从反应位点的相互距离还是官能基团的空间取向, 都有助于在 17-位和 13²-位形成长链

联接. 为此, 选择脯氨酸为催化剂与甲醛进行羟醛缩合反应, 在 13²-位上延长碳链并建立新的官能团, 以便能与 17-酯基形成有效的连接. 首先, 脯氨酸的羧基质子对 **1a** 的 E-环羰基发生类似于质子化的作用, 氢化吡咯中的氮原子与 13¹-位碳氧双键发生亲核加成, 生成的内盐 **e** 经过质子转移转化成烯胺 **f**; 与甲醛的羟醛缩合反应策动于 13¹-位的氮上非键电子, 开裂的碳氧双键夺取羧基质子而给出亚胺内盐 **g**, 酸根负氧离子捕获 13²-位 α -氢原子后经历 **a** 和 **b** 两个反应途径, 前者直接脱水形成烯胺正离子离子 **h**, 水解后生成 12-位亚甲基焦脱镁叶绿酸 **2**; 后者则将负电荷转移至氮离子上而形成烯胺 **i**, 重复与甲醛的羟醛缩合并在 13²-位上引进第二个羟甲基, 所得亚胺中间体 **j** 再水解成二氢卟吩二醇 **3**.

1.2 焦脱镁叶绿酸的分子内环合反应

焦脱镁叶绿酸-a 甲酯的 17-位手性碳具有 S-构型, 末端酯基的伸展方向偏离大环的平面, 如果与 13²-位碳或者碳上的取代基相互连接, 其酯基只能从一个方向接近外接 E-环, 从而也可以确定环合产物的立体结构, 即与 13²-位键连方向与 17-位甲氧甲酰乙基的空间取向都处于大环色基的同一平面上.

如图 2 所示, 在碱性条件下, 氨基硫脲与二氢卟吩 **2** 的迈克尔加成首先形成烯醇氧负离子 **k**, 在异构成酮式结构的同时与空气中的氧分子作用, 转变成 13²-位连有氨基硫脲结构的焦脱镁叶绿酸衍生物 **l**, 然后, 体系中的氢氧负离子或者夺取 13²-位胺甲基质子(**a** 途径)并离去氢过氧负离子, 在 13²-位上引进长链的氨甲硫酰肼甲基, 17c-位酯基再与外延的甲硫酰肼基实施酰胺化, 进而转化成含有氮杂双环结构的二氢卟吩 **4**; 或者像脱镁叶绿酸外接环的空气氧化历程一样^[8b], 13²-位的过氧

图 1 焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1**)的外接环的化学反应活性及其活性反应区域的建立

Figure 1 The reactivities of the exocyclic ring in methyl pyropheophorbide-a (**1**) and establishing for active reactive regions

图2 焦脱镁叶绿酸中17-位尾端酯基的分子内环合反应

Figure 2 The intramolecular cyclization of the end ester group at 17-position of pyropheophorbide

键首先断裂成游离基中间体 **m** (b 途径), 再捕获反应体系中的氢原子而在 13²-位上构成相似的长链结构, 其端位氨基与 17-位酯基的相互作用则导致另一氮杂双环化合物 **5** 的形成. 起始原料 **1** 的外接环酮在碱性条件下可以形成烯醇氧负离子 **n**, 并且可以直接与 17-位的端位酯基进行克莱森缩合反应. 中间体 **o** 在其 1,3-二酮的活泼次甲基上也很容易与单线态氧相互作用, 与上述的空气氧化反应一样, 于两个酮羰基之间引进羟氧基并转化成中间体 **p**; 由于 17-位碳原子以 *S*-构型存在, 因此过氧键的空间取向应该与 17 位尾端酯基的方向相反^[10], 均裂后离去氢氧游离基, 留在 13²-位的氧游离基则从反应体系中捕获氢原子而形成双环二氢卟吩 **8**. 二氢卟吩醇 **3** 在 13²-位的羟甲基与 17-位的端位酯基更为接近, 因而在酸性条件下能够顺利地完成分子内的酯交换, 其质子化中间体 **r** 中外接环上的羟甲基通过 **a** 和 **b** 两条途径参与反应, 前者与酯羰基发生亲核加成形成内酯得到二氢卟吩 **6**; 后者与二氯甲烷进行亲核加成环连成螺环结构而生成化合物 **7**. 如果反应改为苯中酸催化反应, 则仅得到二氢卟吩内酯 **6**.

2 结论

焦脱镁叶绿酸五元外接环中 13²-位具有鲜明的 α -氢化学特征, 在脯氨酸存在下能与甲醛顺利地发生羟醛缩合反应, 并在 E-环上引进活性官能团和构建烯酮结构, 选用连接体或者直接与 17-位的尾端酯基发生胺解、醇解和克莱森缩合反应, 在二氢卟吩色基的 C-D 环端向

形成不同碳链的双环和螺环结构; 同时, 通过 17-位酯基的官能团转换, 可以在远离大环碳架的位置上建立新的化学结构. 利用 17-位长链取代基团的化学反应性质对叶绿素衍生物实施化学修饰, 不仅改变了四吡咯大环的水脂溶性和生物利用度等物理性质, 同时也拓展了叶绿素系列二氢卟吩的反应区域, 为合成具有新颖结构的 PDT 抗癌药物提供了新的切入途径.

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-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[11]制备; 化合物 **9** 按文献[12]制备.

3.2 13²-亚甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**2**)和 13²,13²-二羟甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**3**)的合成

在 40 mL 干燥的甲苯中先后加入 220 mg 焦脱镁叶绿酸 **1** (0.401 mmol)、40 mg 脯氨酸和 40 mg 多聚甲醛, 氮气保护下回流反应 6 h, 减压除去甲苯, 再加入 10 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), 合并有机层, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂, 剩余物经硅胶柱层析分离[洗脱剂: *V*(丙酮): *V*(甲苯)=1:10], 分别得到 47 mg 黄绿色的固体 **2** (0.084 mmol, 21%) 和 22 mg 绿色固体 **3** (0.036 mmol,

9%).

2: m.p. 176~179 °C; UV-vis (CHCl₃) $\lambda_{\max}$ [ϵ /(L·mol⁻¹·cm⁻¹)]: 411 (1.21×10⁵), 432 (8.95×10³), 524 (2.82×10⁴), 558 (5.12×10³), 615 (1.12×10⁴), 673 (6.61×10⁴) nm; ¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) 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, 13²=CH), 6.81 (s, 1H, 13²=CH), 8.01 (dd, J =17.8, 11.6 Hz, 3a-H), 8.71, 9.47, 9.58 (each s, each 1H, *meso*-H); ¹³C NMR (400 Hz, CDCl₃) δ : 187.07, 173.45, 170.94, 150.82, 149.68, 144.92, 141.16, 137.38, 136.39, 135.73, 131.36, 129.19, 128.97, 128.93, 122.64, 112.90, 106.88, 104.43, 99.83, 93.89, 51.65, 51.59, 31.92, 31.23, 29.64, 29.35, 29.29, 23.59, 22.68, 19.47, 17.44, 14.10, 12.21, 12.11, 11.22; IR (KBr) ν : 3463 (N—H), 2966, 2929 (C—H), 1741, 1697 (C=O), 1616 (C=C), 1517 (chlorin skeleton), 1456, 1361, 1228, 1101, 910 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₅H₃₆N₄O₃: C 74.98, H 6.47, N 9.99; found C 74.80, H 6.39, N 10.17.

3: m.p. 183~186 °C; UV-vis (CHCl₃) $\lambda_{\max}$ [ϵ /(L·mol⁻¹·cm⁻¹)]: 412 (1.001.12×10⁵), 508 (1.12×10⁴), 539 (1.01×10⁴), 610 (8.96×10³), 668 (4.71×10⁴); ¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ : -1.30 (br s, 1H, NH), 0.50 (br s, 1H, NH), 1.64 (d, J =7.5 Hz, 1H, 18-CH₃), 1.66 (t, J =7.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 2.02~2.26 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.33~2.48 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.71 (d, J =4.5 Hz, 1H, 13²-OH), 3.09 (d, J =4.5 Hz, 1H, 13²-OH), 3.61 (q, J =7.6 Hz, 2H, 8a-H), 2.75, 3.17, 3.37, 3.62 (each s, each 3H, OCH₃+CH₃), 4.17 (dd, J =8.3, 3.1 Hz, 1H, 17-H), 4.53 (d, J =11.3 Hz, 1H, 13²-CH₂), 4.67 (q, J =7.2 Hz, 1H, 18-H), 4.73 (d, J =11.3 Hz, 1H, 13²-CH₂), 4.83 (d, J =11.5 Hz, 1H, 13²-CH₂), 5.05 (dd, J =11.5, 4.5 Hz, 1H, 13²-CH₂), 6.15 (d, J =11.5 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.27 (d, J =17.8 Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.93 (dd, J =17.8, 11.5 Hz, 1H, 3a-H), 8.49, 9.25, 9.41 (each s, each 1H, *meso*-H); ¹³C NMR (400 Hz, CDCl₃) δ : 11.23, 12.02, 12.06, 17.40, 17.40, 19.48, 22.06, 29.63 (2C), 29.69 (2C), 30.94, 36.66, 38.49, 50.08, 51.17, 51.58, 93.05, 97.32, 104.07, 122.58, 129.01, 129.26, 131.68, 135.95, 136.15, 136.37, 137.87, 141.68, 145.06,

149.63, 161.51, 168.18, 171.74, 173.58, 191.85; IR (KBr) ν : 3449 (N—H), 2924 (C—H), 1742, 1708 (C=O), 1686 (C=C), 1560 (chlorin skeleton), 1457, 1341, 1082, 1040, 971 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₆H₄₀N₄O₅: C 71.03, H 6.62, N 9.20; found C 71.18, H 6.74, N 9.45.

3.3 13²-甲叉肼甲硫酰氨基环 17³-焦脱镁叶绿酸-a (4) 和 13²(*R/S*)-13²-羟基-13²-甲叉肼甲硫酰氨基环 17³-焦脱镁叶绿酸-a (5)的合成

将 234 mg 二氢卟吩烯酮 **2** (0.417 mmol)溶解于 8 mL 无水乙醇中, 先后加入 40 mg 氨基硫脲(0.439 mmol)和 5 mL 溶有 20 mg 金属钠的无水乙醇溶液, 60 °C 下避光搅拌, TLC 监测反应进程, 1.5 h 后反应结束. 冷却至室温后加入 15 mL 水和 15 mL 二氯甲烷分层, 水相用二氯甲烷萃取(15 mL×3), 合并有机相, 先后用 5%的乙酸溶液和水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 剩余物经硅胶柱层析分离[洗脱剂: *V*(丙酮): *V*(甲苯)=1:10], 得到 44 mg 橙色固体 **4** (0.071 mmol, 17%) 和 16 mg 绿色固体 **5** (0.023 mmol, 5%).

4: m.p. 225~229 °C; UV-vis (CHCl₃) $\lambda_{\max}$ [ϵ /(L·mol⁻¹·cm⁻¹)]: 418 (9.89×10⁴), 506 (1.09×10⁴), 555 (2.57×10³), 634 (2.08×10³), 674 (2.97×10⁴) nm; ¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ : -1.06 (br s, 1H, NH), 0.46 (br s, 1H, NH), 1.60 (t, J =7.7 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.71 (d, J =7.2 Hz, 3H, 18-CH₃), 1.92~2.07 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.18~2.30 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.55~2.77 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.13, 3.28, 3.44 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.60 (q, J =7.7 Hz, 2H, 8a-H), 4.14 (q, J =7.1 Hz, 1H, 18-H), 4.32 (br s, 15d-NH), 4.35 (d, J =6.9 Hz, 1H, 17-H), 6.07 (d, J =11.6, 1.0 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.18 (d, J =17.8 Hz, 1H, *trans*-3b-H), 6.80 (br s, 15c-NH), 7.90 (dd, J =17.8, 11.6 Hz, 1H, 3a-H), 8.26 (br s, 15f-NH), 8.35 (s, 15b-H), 9.29, 9.21, 8.87 (each s, each 1H, *meso*-H); ¹³C NMR (400 Hz, CDCl₃) δ : 11.14, 15.40, 15.94, 16.38, 16.93, 19.39, 20.53, 21.19, 29.73, 29.82, 30.97, 48.54, 49.46, 51.65, 51.75, 96.89, 104.92, 106.65, 118.92, 131.67, 131.80, 132.61, 134.00, 135.93, 138.94, 139.59, 144.65, 144.81, 146.54, 148.90, 150.68, 159.61, 171.77, 173.38, 196.32; IR (KBr) ν : 3443 (N—H), 2832 (C—H), 1736, 1688 (C=O), 1653 (C=C), 1527 (chlorin skeleton), 1400, 1287, 1189, 793 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₅H₃₅N₇O₂S: C 68.05, H 5.71, N 15.87; found C 68.18, H 5.64, N 15.65;

5: m.p. 242~245 °C; UV-vis (CHCl₃) $\lambda_{\max}$ [ϵ /(L·mol⁻¹·cm⁻¹)]: 405 (1.01×10⁴), 422 (1.17×10⁴), 508 (8.19×10³), 542 (2.46×10³), 667 (3.63×10³) nm; ¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ : -1.26 (br s, each 1H, NH),

0.70 (br s, each 1H, NH), 1.77 (1.66) (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 2.00~2.12 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.13 (2.08) (d, $J=6.6$ Hz, 3H, 18-CH₃), 2.21~2.40 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.49~2.77 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.15, 3.35, 3.63 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.42 (br s, 1H, 15c-NH), 4.16 (br s, 1H, 15d-NH), 3.60 (3.68) (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.20~4.27 (m, 1H, 17-H), 4.42 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 4.86 (br s, 1H, NH), 5.14 (5.10) (d, $J=14.9$ Hz, 1H, 15b-CH₂N), 5.29 (5.26) (d, $J=14.9$ Hz, 1H, 15b-CH₂N), 6.14 (d, $J=11.4$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.24 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 6.40 (br s, 1H, NH), 7.90 (dd, $J=17.8$, 11.4 Hz, 3a-H), 8.44, 9.16, 9.35 (9.33) (each s, each 1H, *meso*-H); ¹³C NMR (400 Hz, CDCl₃) δ : 11.20, 12.06, 12.15, 17.43, 19.41, 21.25, 22.65, 31.88, 31.89, 50.69, 50.84, 51.74, 52.66, 68.00, 93.41, 97.41, 104.66, 112.78, 122.72, 128.99 (2C), 131.75, 136.12, 137.23, 137.80, 142.77, 145.30, 149.12, 152.53, 156.74, 162.10, 171.96, 172.54, 173.37, 194.37; IR (KBr) ν : 3409 (N—H), 2929 (C—H), 1726, 1689 (C=O), 1647 (C=C), 1550 (chlorin skeleton), 1460, 1380, 1271, 1205, 1143, 1070 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₅H₃₇N₇O₃S C 66.12, H 5.87, N 15.42; found C 66.18, H 5.76, N 15.34.

3.4 13²(S)-羟甲基-13²-甲氧基环 17³-焦脱镁叶绿酸-a (6)和 13²-螺[5(3',5'-二氧六环)]焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(7)的合成

向溶有 156 mg 二氢卟吩二醇 **3** (0.256 mmol)的 5 mL 二氯甲烷溶液加入 10 mg 对甲苯磺酸(0.112 mmol)并搅拌 5 min, 再加入 10 mL 干燥的甲苯, 于 110 °C回流反应 3 h, 冷却后先后加入 10 mL 水和 10 mL 二氯甲烷. 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 水洗除酸, 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*(丙酮): *V*(甲苯)=1:10], 分别得到 34 mg 绿色固体产物 **6** (0.084 mmol, 33%) 和 12 mg 暗绿色固体产物 **7** (0.018 mmol, 7%).

6: m.p. 182~185 °C; UV-vis (CHCl₃) $\lambda_{\max}$ [ϵ /(L·mol⁻¹·cm⁻¹)]: 412 (1.25×10⁵), 508 (1.25×10⁴), 509 (1.88×10⁴), 597 (1.51×10⁴), 667 (5.25×10⁴) nm; ¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ : -0.44 (br s, 1H, NH), 0.50 (br s, 1H, NH), 1.39 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.64 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8b-CH₃), 1.88~2.01 (each m, 1H, 17a+17b-H), 2.22~2.31 (each m, 1H, 17a+17b-H), 2.54~2.61 (each m, 1H, 17a+17b-H), 2.76~2.84 (each m, 1H, 17a+17b-H), 3.12 (br s, 1H, 13²-OH), 3.13, 3.29, 3.55 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.59 (qd, $J=7.6$, 2.5 Hz,

2H, 8a-H), 4.18 (q, $J=7.0$ Hz, 1H, 18-H), 4.23 (d, $J=11.1$ Hz, 1H, 13²-CH₂OC=O), 4.88 (d, $J=11.1$ Hz, 1H, 13²-CH₂OC=O), 5.05 (d, $J=10.3$ Hz, 1H, 17-H), 4.72 (d, $J=11.2$ Hz, 1H, 13²-CH₂OH), 5.50 (d, 1H, $J=11.2$ Hz, 13²-CH₂OH), 6.13 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.25 (d, $J=17.9$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.86 (dd, $J=17.9$, 11.6 Hz, 1H, 3a-H), 8.21, 9.05, 9.29 (each s, each 1H, *meso*-H); ¹³C NMR (400 Hz, CDCl₃) δ : 12.30, 14.22, 17.58, 17.91, 19.67, 23.42, 29.50, 29.84, 29.92, 30.11, 50.15, 51.77, 53.36, 93.37, 93.39, 97.35 (2C), 104.22, 112.55, 112.57, 122.72, 129.41 (2C), 131.86, 136.04, 136.11, 136.54, 138.23, 141.58, 145.10, 148.77, 161.11, 171.06, 173.57, 199.96; IR (KBr) ν : 3423 (N—H), 2925 (C—H), 1739, 1689 (C=O), 1612 (C=C), 1550 (chlorin skeleton), 1450, 1361, 1259, 1175, 1066, 985 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₅H₃₆N₄O₄ C 72.90, H 6.29, N 9.72; found C 72.78, H 6.26, N 9.57.

7: m.p. 165~168 °C; UV-vis (400 Hz, CHCl₃) $\lambda_{\max}$ [ϵ /(L·mol⁻¹·cm⁻¹)]: 411 (9.91×10⁴), 508 (1.98×10⁴), 519 (8.92×10³), 603 (1.78×10³), 667 (5.15×10⁴); ¹H NMR (CDCl₃) δ : -0.97 (br s, 1H, NH), 0.55 (br s, 1H, NH), 1.67 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8b-CH₃), 1.71 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.82~1.93 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.32~2.48 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.61~2.69 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.18, 3.36, 3.50, 3.61 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.64 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.36 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 18-H), 4.52 (d, $J=11.4$ Hz, 1H, 13²-CH₂O), 4.77 (d, $J=11.4$ Hz, 1H, 13²-CH₂O), 4.86 (d, $J=11.8$ Hz, 1H, 13²-CH₂O), 4.98 (d, $J=11.8$ Hz, 1H, 13²-CH₂O), 5.11 (d, $J=9.1$ Hz, 1H, 17-H), 5.53 (d, $J=6.3$ Hz, 1H, 13²-OCH₂O), 5.59 (d, $J=6.3$ Hz, 1H, 13²-OCH₂O), 6.15 (d, $J=11.5$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.28 (d, $J=18.1$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.93 (dd, $J=18.1$, 11.5 Hz, 1H, 3a-H), 8.47, 9.19, 9.41 (each s, each 1H, *meso*-H); ¹³C NMR (400 Hz, CDCl₃) δ : 11.13, 12.04, 12.11, 17.20, 19.34, 20.96, 23.48, 29.75, 30.39, 33.47, 50.26, 50.78, 51.92, 53.39, 93.03, 97.42, 104.56, 106.43, 113.25, 113.28, 122.93, 128.84, 132.20, 136.24, 136.28, 136.98, 137.69, 142.20, 145.36, 148.75, 150.94, 156.24, 160.81, 172.07, 172.37, 197.27; IR (KBr) ν : 3443 (N—H), 2951 (C—H), 1730, 1688 (C=O), 1651, 1637 (C=C), 1560 (chlorin skeleton), 1537, 1437, 1082, 904 cm⁻¹; Anal. calcd for: C₃₇H₄₀N₄O₅ C 71.59, H 6.50, N 9.03; found C 71.48, H 6.58, N 9.17.

3.5 13²(S)-羟基脱镁叶绿酸酮-a (8)的合成

将 117 mg 焦脱镁叶绿酸-a 甲酯 **1** (0.213 mmol)溶解

于 10 mL 由四氢呋喃溶液中, 再加入 10 mL 溶有 24 mg 金属钠的甲醇溶液, 50 °C 搅拌反应 6 h, 向反应体系加入 15 mL 水和 15 mL 二氯甲烷, 分出有机层, 水相用二氯甲烷萃取(50 mL $\times$ 3), 合并有机相, 水洗除酸, 干燥, 减压除去溶剂, 剩余物经硅胶柱层析分离 [洗脱剂: $V(\text{丙酮}): V(\text{甲苯})=1:10$], 得到 25 mg 暗红色固体产物 **7** (0.047 mmol), 产率 22%. m.p. 198~201 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 430 (9.89×10^4), 476 (1.92×10^4), 550 (2.31×10^3), 585 (2.61×10^3), 666 (4.17×10^4) nm; ^1H NMR (400 Hz, CDCl_3) δ : -2.06 (br, 1H, NH), 0.65 (br, 1H, NH), 1.62 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 2.20 (d, $J=7.4$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.15~2.24 (m, 2H, 17a-H), 2.79 (td, $J=12.4, 3.2$ Hz, 1H, 17b-H), 2.86 (td, $J=12.4, 3.2$ Hz, 1H, 17b-H), 3.19, 3.31, 3.60 (each s, each 3H, CH_3), 3.56 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.32 (qd, $J=7.3, 3.2$ Hz, 1H, 18-H), 4.34 (s, 1H, 13^2-OH), 4.91 (td, $J=12.7, 3.2$ Hz, 1H, 17-H), 6.19 (d, $J=11.5$ Hz, *cis*-3b-H), 6.28 (d, $J=17.9$ Hz, *trans*-3b-H), 7.98 (dd, $J=17.9, 11.5$ Hz, 3a-H), 8.63, 9.33, 9.39 (each s, each 1H, *meso*-H); ^{13}C NMR (400 Hz, CDCl_3) δ : 10.97, 11.91, 17.05, 19.01, 23.96, 31.76, 32.24, 49.38, 51.78, 52.64, 95.27, 101.05, 102.21, 103.25, 115.84, 123.19, 127.19, 128.41, 128.56, 131.28, 134.77, 136.27, 137.05, 137.10, 142.83, 143.70, 152.41, 166.66, 173.83, 175.48, 182.28, 192.14; IR (KBr) ν : 3434 (N—H), 2858 (C—H), 1739, 1689 (C=O), 1623 (C=C), 1562 (chlorin skeleton), 1460, 1343, 1218, 1160, 1027, 905 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$: C 74.41, H 6.06, N 10.52; found C 74.30, H 6.01, N 10.79

3.6 13^1 -1,4-二氧环戊基- 13^1 -去氧焦脱镁叶绿酸-a 酞肼(**10**)的合成

在 50 mL 干燥的二氯甲烷中溶解 168 mg 化合物 **1** (0.306 mmol), 然后加入 7 mL 乙二醇和 0.15 mL 三甲基氯硅烷. 所得混合物在室温下避光搅拌 24 h 后倒入 5% 的氨水中, 分出水层, 水洗, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后用过量的重氮甲烷处理, 除去溶剂后再溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 氮气保护, 加入 0.5 mL 80% 的水合肼, 室温搅拌反应 6 h, 先后向反应体系中加入 30 mL 水和 15 mL 二氯甲烷, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取 (15 mL $\times$ 3), 合并有机相, 水洗除酸, 干燥, 减压除去溶剂, 剩余物经硅胶柱层析分离 [洗脱剂: $V(\text{丙酮}): V(\text{甲苯})=1:4$], 得到 103 mg 暗红色固体产物 **10** (0.175 mmol), 产率 57%. m.p. 151~154 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 402 (9.79×10^4), 500 (1.02×10^4), 550 (2.31×10^3), 596 (2.01×10^3), 653 (3.17×10^4) nm; ^1H NMR (400 Hz, CDCl_3) δ : -3.60 (br, 1H, NH), -1.77

(br, 1H, NH), 1.37 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.52 (d, $J=7.4$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.88~2.06 (m, 2H, 17a-H+17b-H), 2.10~2.50 (m, 2H, 17a-H+17b-H), 3.02, 3.06, 3.11 (each s, each 3H, CH_3), 3.32 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.99~4.56 (m, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}+17\text{-H}+18\text{-H}$), 4.66 (d, $J=15.4$ Hz, 1H, 13^2-H), 4.76 (d, $J=15.4$ Hz, 1H, 13^2-H), 5.66 (d, $J=11.5$ Hz, *cis*-3b-H), 5.85 (d, $J=17.8$ Hz, *trans*-3b-H), 7.66 (dd, $J=17.8, 11.5$ Hz, 1H, 3a-H), 7.59 (br s, 1H, 17b-CONH), 8.37, 9.14, 9.27 (each s, each 1H, *meso*-H); ^{13}C NMR (400 Hz, CDCl_3) δ : 11.27, 12.19, 12.89, 17.52, 19.49, 20.10, 23.45, 29.66, 30.78, 39.91, 49.67, 51.61, 52.11, 93.03, 97.71, 102.12, 105.27, 122.13, 127.37, 129.09, 129.46, 130.45, 134.49, 135.23, 136.14, 138.98, 140.05, 144.25, 144.92, 150.52, 153.00, 160.44, 162.92, 169.33, 170.60; IR (KBr) ν : 3445 (N—H), 2926 (C—H), 1745, 1689 (C=O), 1668 (C=C), 1500 (chlorin skeleton), 1259, 1022, 801 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_3$: C 70.92, H 6.80, N 14.18; found C 71.10, H 6.71, N 14.29

3.7 *N*-呋喃甲酰氨基焦脱镁叶绿酸-a 酞胺(**11**)的合成

将 89 mg 化合物 **10** (0.150 mmol) 溶解于 10 mL 干燥的吡啶溶液中, 0 °C 下滴加 0.1 mL 呋喃甲酰氯, 然后升温至室温, 继续搅拌反应 4 h, 将反应混合物倒入 50 g 碎冰中, 加入 20 mL 二氯甲烷后分层, 有机相水洗两次, 用无水硫酸钠干燥后减压除去溶剂, 剩余物经硅胶柱层析分离 [洗脱剂: $V(\text{丙酮}): V(\text{甲苯})=1:5$], 得 69 mg 棕色固体 **11** (0.107 mmol), 产率为 71%. m.p. 213~216 °C; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 365 (7.68×10^4), 419 (1.20×10^5), 557 (2.64×10^4), 649 (3.60×10^3), 708 (4.32×10^4) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -2.02 (br s, 1H, NH), 0.07 (br s, 1H, NH), 1.59 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a- CH_3), 1.62 (d, $J=7.2$ Hz, 18- CH_3), 1.95~2.38 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.40~2.61 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.60~2.76 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.05, 3.15, 3.32 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.50 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.05 (br s, 1H, 17-H), 4.34 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 4.90 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13^2-H), 5.00 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13^2-H), 5.97 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.09 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 6.22 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Fu-H), 6.85 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Fu-H), 7.27 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Fu-H), 7.70 (dd, $J=17.8, 11.5$ Hz, 1H, 3a-H), 8.25 (br s, 1H, CONH), 8.40 (br s, 1H, CONH), 8.35, 9.07, 9.15 (each s, each 1H, *meso*-H); ^{13}C NMR (400 Hz, CDCl_3) δ : 11.22, 12.10, 12.29, 17.43, 19.42, 22.64, 31.09, 31.38, 50.27, 51.75, 53.44, 88.93, 93.61, 97.93, 104.22, 107.58, 122.86 (2C), 126.90, 128.31, 129.00 (2C),

129.38, 131.74, 136.17, 136.28, 136.47, 137.76, 142.01, 145.17, 149.81, 150.99, 155.30, 162.30, 172.35, 172.82, 173.95, 191.93; IR (KBr) ν : 3344 (N—H), 2927 (C—H), 1747, 1703 (C=O), 1629 (C=C), 1591 (chlorin skeleton), 1491, 1263, 1087, 1041 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_4$: C 71.01, H 5.96, N 13.08; found C 71.17, H 5.79, N 13.19.

辅助材料(Supporting Information) 产物的核磁共振谱图。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Gupta, A.; Goswami, L. N.; Ethirajana, M.; Missert, J.; Ohulchansky, T. Y.; Roy, I.; Morgan, J.; Prasad, P. N.; Pandey, R. K. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2011**, *15*, 1.
- [2] (a) Jamesl, N. S.; Ohulchansky, T. Y.; Chen, Y.-H.; Joshi, P.; Zheng, X.; Goswami, L.; Pandey, R. K. *Theranostics* **2013**, *3*(9), 703.
(b) Srivatsan, A.; Ethirajan, M.; Pandey, S. K.; Dubey, S.; Zheng, X.; Liu, T.-H.; Shibata, M.; Missert, J.; Morgan, J.; Pandey, R. K. *Mol. Pharmaceutics* **2011**, *8*, 1186.
- [3] (a) Ethirajan, M.; Joshi, P.; William, W. H.; Ohkubo, K.; Fukuzumi, S.; Pandey, R. K. *Org. Lett.* **2011**, *8*, 1956.
(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.
(d) 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.)
- [4] (a) Chen, Y. H.; Li, G. L.; Pandey, R. K. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1105.
(b) Joshi, P.; Ethirajan, M.; Goswami, L. N.; Srivatsan, A.; Missert, J. R.; Pandey, R. K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8629.
(c) Pavlov, V. Y.; Ponomarev, G. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 393.
- [5] (a) Mennenga, A.; Wolfgang Gartner, W.; Lubitz, W.; Gerner, H. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 5444.
(b) Wang, J. J.; Li, J.-J.; Wu, X.-R.; Shim, Y.-K. *Chin. J. Chem.* **2006**, *24*, 933.
(c) 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.
- [6] Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 1353 (in Chinese).
(王进军, 有机化学, **2005**, *25*, 1353.)
- [7] (a) Sasaki, S.; Tamiaki, H. *Tetrahedron. Lett.* **2006**, *47*, 4965.
(b) Mironov, A. F.; Efremov, A. V.; Efremova, O. A.; Bonnett, R. J. *Chem. Soc., Perkin trans. 1* **1998**, 3601.
- [8] (a) Kunieda, M.; Mizoguchi, T.; Tamiaki, H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11349.
(b) Wang, J.-J.; Han, G.-F.; Wu, X.-R.; Shin, R.-K. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 101 (in Chinese).
(王进军, 韩光范, 郭旭然, 沈荣基, 有机化学, **2005**, *25*, 101.)
- [9] (a) Wang, J. J.; Wang, P.; Li, J.-J.; Jakus, J.; Shim, Y.-K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 3473.
(b) Yu, S.-S.; Xu, X.-S.; Liu, Y.; Li, J.-Z.; Jin, Y.-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.)
(c) Ji, J.-Y.; Yin, J.-G.; Zhang, Q.; Liu, C.; Qi, C.-X.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 2047 (in Chinese).
(纪建业, 殷军港, 张千, 刘超, 王进军, 有机化学, **2014**, *34*, 2047.)
- [10] Ma, L.; Dolphin, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2501.
- [11] Smith, K. M.; Gogg, D. A.; Simpson, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4946.
- [12] Wang, J.-J.; Zhao, Y.; Wu, X.-R.; Han, G.-F.; Shim, Y.-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.)

(Zhao, X.)