氰化叶绿素类二氢卟吩衍生物的合成及其光动力活性的研究

高娜^a 王振^b 武进^b 刘超^b 王进军^{*,a,b}^(a) 烟台大学文经学院食品与生物工程系 烟台 264005)^(b) 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, 选择硝酸铈和空气为氧化剂对其进行氧化, 分别在二氢卟吩周环上的 3, 12 和 15 位上引进了甲酰基和甲酰甲基, 与盐酸羟胺腈化后, 在 *N,N*-二甲基甲酰胺和三氯三嗪的促进下脱水并顺利地转化为氰基; 利用丙二腈与二氢卟吩环上羰基的璜文格尔反应建立了二氰亚甲基结构, 进一步的结构修饰则在色基上完成了多氰基取代. 通过叶绿素降解产物周环上的不同位置实施氰基化, 合成了一系列未见报道的氰基取代的叶绿素类二氢卟吩衍生物, 其化学结构均经 UV、IR、¹H NMR 及元素分析予以证实; 同时也讨论了叶绿素类二氢卟吩氰基化的反应机理, 并对部分新化合物的体外光动力活性进行了测试.

关键词 叶绿素-a; 二氢卟吩; 化学修饰; 氰基化反应; 光动力活性

Synthesis of Cyanided Chlorophyllous Chlorin Derivatives and Study on Their Photodynamic Activities

Gao, Na^a Wang, Zhen^b Wu, Jin^b Liu, Chao^b Wang, Jinjun^{*,a,b}^(a) Department of Food & Biological Engineering, Wenjing College, Yantai University, Yantai 264005)^(b) College of Chemistry and Chemical Engineering, Yantai University, Yantai 264005)

Abstract Pyropheophorbide-a methyl ester was used as a starting material, and its oxygenations were carried out by thallium nitrate and air as oxidizing agent to introduce the formyl group and the formylmethyl group at 3-, 12- or 15-position of chlorin periphery, respectively. After oximation these aldehyde groups were converted into cyano group under the reaction mediated from *N,N*-dimethylformamide and 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine. Dicyanomethylene moiety was established by Knoevenagel reaction of malononitrile with formyl group and 13¹-carbonyl group on the exocyclic ring. Mulcyano-substitutions on the chromophore were accomplished by further structure modifications. A series of unreported chlorins related to chlorophyll substituted with cyano-group were synthesized making use of cyanation at different positions on the periphery of chlorophyll degradation products. Their chemical structures were characterized by elemental analysis, UV, IR and ¹H NMR spectra. The reaction mechanisms on the cyanation for the chlorophyllous chlorins were discussed and *in vitro* photodynamic activities of some new compounds were determined.

Keywords chlorophyll-a; chlorin; chemical modification; cyanation reaction; photodynamic activity

在叶绿素类光动力治疗(photodynamic therapy, 简称 PDT)药物的合成研究中, 许多定量构效关系(QSAR)的研究表明, 叶绿素类二氢卟吩环上取代基的几何形状、电荷密度以及连接的位置对 PDT 活性都将产生深刻的影响, 特别是特定的官能结构往往对四吡咯大环分子的理化、光物理和光生物性质起到至关重要的作用, 而这些数据正是表征光动力抗癌活性的重要参数^[1,2].

因此, 在叶绿素周环上引进和建立活性反应区域是设计理想 PDT 光敏剂的基本合成策略和重要的先期工作^[3,4]. 根据碳氮叁键的直线结构特征、非对称的电荷密度以及活泼的化学反应性质, 无论从空间结构、电子效应还是结构转换上考虑, 氰基单元的存在都有可能使得四吡咯大环发生不同程度的变化. 本文基于课题组和他人的前期研究基础^[5~7], 选择焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(MPPa, **1**)为

* E-mail: wjj1955@163.com

Received June 30, 2015; revised June 1, 2015; published online November 16, 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.

起始原料, 通过化学转换, 在四吡咯周环上的不同位置上构建了碳氮叁键, 合成出一系列未见报道的氰基取代的焦脱镁叶绿酸-a 甲酯衍生物, 为寻找新型 PDT 光敏剂提供了具有更多反应位点的合成前体。

选择硝酸铈和空气对焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1**)实施氧化, 分别得到 3-甲酰甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**2**)、15-甲酰基二氢卟吩-f 二酯(**3**)和 12-甲酰基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**4**)。在室温条件下, 二氢卟吩醛 **2** 在甲醇溶液中与盐酸羟胺搅拌反应 1 h, 以 72% 的产率得到二氢卟吩肟(**5**); 选择 *N,N*-二甲基甲酰胺作为反应溶剂, 并与三氯三嗪(TCT)协同促成脱水反应, 将 3-位肟基转变为氰基, 分离出 48% 的 3-氰甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**6**)。3 成肟后不经分离, 直接进行相应的脱水反应, 以 26% 的总收率得到 15-氰基二氢卟吩-f 二酯(**7**); 二氢卟吩醛 **4** 与盐酸羟胺在 *N*-甲基吡咯烷酮中相互作用, 一步完成肟基转换, 并收集到 29% 的 12-氰基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**8**) (Scheme 1)。

在含有三乙胺的四氢呋喃溶液中, 二氢卟吩醛 **4** 与丙二腈顺利地发生璩文格尔反应(Knoevenagel reaction), 以理想的产率生成二氰基取代的叶绿素衍生物 **9** (75%); 尝试在含有甲醇钠的甲醇溶液中对外接环羰基继续实

施二氰亚甲基化, 结果分离出四氰基取代的二氢卟吩 **10** (28%) 和二氰基取代的二氢卟吩 **11** (8%); 如果先行将外接环羰基与丙二腈进行缩合, 很容易得到 13¹-二氰亚甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**12**), 直接在碱性条件下对其进行空气氧化, 期望在周环上建立新的甲酰基结构, 但只从复杂的混合物中分离出少量的二氰基取代的叶绿素衍生物 **13** (18%) 和 **14** (4%) (Scheme 2)。

1 结果与讨论

1.1 叶绿素降解产物周环上的氰基形成过程

肟基的贝克曼重排经常作为合成腈类化合物的经典方法, 其结构转换需要脱去一分子水, 因此, 如何促进羟基的离去则是完成碳氮叁键形成的关键。霍夫曼重排一般需要较高的反应温度、较强的酸性和无水的反应介质, 因而该反应往往导致大量的副产物生成, 极大地受限于在敏感性反应底物中的应用。所以, 寻找温和的反应条件完成贝克曼重排, 一直是有机合成领域中的热点研究内容。考虑到叶绿素衍生物对酸、热和光等环境的敏感性, 基于本室与他人有关贝克曼重排的前期工作^[8-10], 选择三氯三嗪和 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)共同

图式 1 单腈基取代叶绿素 a 衍生物的合成

Scheme 1 Synthesis of mono-nitrile substituted chlorophyll a derivatives

Reagents and conditions: (a) LiOH/THF/O₂/CH₂N₂; (b) TEA/CH₂(CN)₂/CH₂Cl₂; (c) NaOMe/MeOH/CH₂(CN)₂; d) CH₂(CN)₂/EtOH/80 °C

图式 2 双腈基取代叶绿素 a 衍生物的合成

Scheme 2 Synthesis of di-nitrile substituted chlorophyll a derivatives

促进的反应条件, 在室温条件下, 对叶绿素降解产物的醛或酮肟实施重排, 以期得到相应的酰胺基或者氰基取代的新型叶绿素衍生物。

以二氢卟吩 5 为例, 三氯三嗪和 DMF 共同促进肟基转换的反应过程如图 1 所示: 首先, DMF 与三氯三嗪发生亲核取代反应生成亚胺盐三嗪醚 **a**, 所取代的氯负离子再进攻 **a** 中的碳氮双键形成中间体 **b**, 再经电子转移裂分成氯代亚胺盐 **c** 和三嗪氧负离子 **d**。如果遵循贝克曼的重排过程, 醛肟 **5** 与 **c** 随即发生亲核加成, 生成质子化 *O*-取代肟中间体 **A**, 离去质子后形成 **B**, 处于反位的羟基迁移后给出亚胺碳正离子 **C**, 再与水分子作用得到贝克曼重排产物 **D**。然而, 本反应并未形成大环色基参与重排的 C(3)-甲酰氨基甲基取代的二氢卟吩, 而是得到氢原子发生迁移的 3-氰甲基焦脱镁叶绿素-a 甲酯(**6**)。由于氢迁移时大环色基与重排部分一直保持着 π -体系共轭, 因而占有较大空间的四吡咯大环没有参与迁移。所以, 氰基的形成应该是质子化 *O*-取代肟中间体 **A** 经历了脱水过程, 即三嗪氧负离子 **d** 捕获中间体 **A** 中的 3a-位质子转化成三嗪 **e**, 再经电子转移形成碳氮叁键; 与此同时, *O*-取代肟结构中的氮氧键断裂, 离去一分子 DMF 和 HCl 而生成化合物 **6** (图 1 框格中所示)。

12-甲酰基向氰基转换则起始于二氢卟吩醛 **4** 在

NMP 中与盐酸羟胺的缩合反应, 形成的醛肟 **E** 和 *N*-甲基吡咯酮季铵盐互变异构体 **f**, 其氢质子迁移至醛肟氧原子上实施质子化, 而氯负离子则俘获质子化醛肟 **F** 中亚胺碳上的质子并促成脱水, 分别给出 12-氰基取代的焦脱镁叶绿素 **8** 和 *N*-甲基吡咯烷酮。

1.2 二氢卟吩中 C-吡咯子环所连酰基的氰基化

羰基与丙二腈的璁文格缩合可以有效地建立一个二氰亚甲基结构, 作者也曾利用 3-位甲酰基和 *E*-环酮基得到具有特殊光物理性质的二氰基和四氰基取代的叶绿素衍生物^[9]。本文基于相同的反应, 在 12-位上同样引进了二氰亚甲基, 并尝试与丙二腈继续反应来进一步实施氰基化, 结果意外地得到四氰基取代和二氰基取代的二氢卟吩 **10** 和 **11**, 其形成过程如图 2 所示: 在含有丙二腈的甲醇钠/甲醇溶液中, 化合物 **9** 部分地完成 *E*-环 13'-位二氰亚甲基化的同时, 12-位上的二氰亚甲基与丙二腈发生了迈克尔加成, 生成的加成物 **G** 脱去一分子氢氰酸后转化成中间体 **H**, 再异构成 12-位上三氰基取代的更为稳定的中间体 **I**, 最后与甲氧负离子发生亲核取代反应而分别给出 **10** 和 **11**。

为了获取多氰基取代的叶绿素类二氢卟吩, 选择氢氧化钾催化的反应条件, 对化合物 **12** 实施空气氧化以期在 13'-位和 12-位上建立新的羰基结构。与 MPPa 相

图1 焦脱镁叶绿酸的周环上醛基向氰基的转化过程

Figure 1 The transformation process of the peripheral formoyl to cyano-group linked with methyl pyropheophorbide

比, 化合物 **12** 的空气氧化需要较长的反应时间, 反应结果也比较混杂, 最后, 从难于分离的混合物中只得到 13²-氧代焦脱镁叶绿酸 **13** 和 12-甲氧甲酰基焦脱镁叶绿酸 **14**. 其碳氧双键的形成过程如前文所述^[1], 首先, 在碱性条件下形成负碳离子 **J** 和 **K**, 再与空气氧分子相互作用氧化成 **13** 和二氢卟吩醛 **L**, 其 12-位甲酰基受到氢氧负离子的亲核进攻后形成四面体中间体 **M**, 离去氢负离子并与体系中的羰基化合物 **N** 继续发生反应(类似于坎尼查罗反应(Cannizzaro reaction)), 再经酸化和甲基化而形成化合物 **15**.

1.3 氰基化叶绿素类二氢卟吩衍生物的体外光动力活性

卟啉类光敏剂的 PDT 抗癌疗效在某种程度上决定于周环上不同取代基的空间和电子效应. 考虑到碳氮叁键结构的特殊性, 氰基化对叶绿素类二氢卟吩的光动力活性势必形成一定的影响, 分别选择 **1**, **4**, **6**~**12** 为待测化合物. 以中位 *meso*-四羟苯基二氢卟吩(mTHPC)和临床光动力抗癌药物光敏素(Photofrin)为对照品, 在光

照条件下, 采用噻唑蓝(MTT)比色法对上述化合物对小鼠肉瘤 S-180 细胞的体外光动力活性进行测定. 以所测化合物浓度的对数为因变量, 以细胞抑制率为应变量求得半抑制率(IC₅₀).

从表 1 可以看出, 所有测试的二氢卟吩对小鼠肉瘤 S-180 细胞都具有较强的光动力活性, 其 IC₅₀ 值均低于 0.600 μmol/L, 对病毒细胞的抑制能力远高于第一代临床的光动力抗癌药物 Photofrin. 除了化合物 **12** 以外, 其他二氢卟吩的 PDT 活性均高于作为叶绿素最初降解产物的焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1**). 尽管大部分测试化合物的 PDT 活性低于目前临床应用效果最好光敏药物 mTHPC, 但 12-位二氰亚甲基焦脱镁叶绿酸 **9** 的相应活性与其较为接近, 而 15-位连有氰基的二氢卟吩 **7** 和四氰基取代的化合物 **10** 的相应抑制效力甚至高于 mTHPC.

当在周环上引进氰基以后, 所得大环分子对小鼠肉瘤 S-180 细胞的抑制率形成不同的变化趋势. 与 **1** 相比, 13¹-二氰亚甲基二氢卟吩 **12** 的光动力活性有所下降, 而

图2 焦脱镁叶绿酸外接环上和 12-位的氰基化和空气氧化历程

Figure 2 The cyanation and allomerization process on the exocyclic ring and at 12-position of pyropheophorbide

12-位二氰亚甲基叶绿素衍生物对小鼠肉瘤 S-180 细胞的则表现出较高的抑制力; 结合四氰基二氢卟吩 **10** 所具显示出的较高 PDT 活性, 反映出 12-位氰基化比 13²-位氰基化更有益于提高大环分子的 PDT 活性. 参比 E-环开链结构的 15-氰基二氢卟吩-*f* 二甲酯 **7** 和具有较大极性的多氰基取代焦脱镁叶绿酸 **10** 所表现出的较高光动力活性, 外接环结构保持不变的二氢卟吩(**1**、**4**、**8** 和 **12**)的半抑制率 IC₅₀ 则相对较低. 测试结果表明, 所连接的取代基团的极性越高, 其光动力抗癌活性越强. 例如, 13¹-二氰亚甲基焦脱镁叶绿酸 **12** 的 IC₅₀ 值为 0.596 μmol/L, 而具有更大极性的氧化同系物 **10** 的相应测定值则降至 0.048 μmol/L; 二氢卟吩醛 **4** 的极性要高于其二氰亚甲基化产物 **8**, 前者的 PDT 肿瘤抑制活性也比后者要高.

2 结论

利用不同氧化剂氧化和空气氧化反应, 在叶绿素降

解产物周环的不同位置上引进甲酰基团, 与盐酸羟胺腈化后, 在不同的反应条件下可以顺利地将环上醛基转化为氰基; 通过 C-吡咯子环所连带的碳氧双键与丙二腈的璁文格尔缩合, 在 12-位和五元外接环上建立了二氰亚甲基结构, 其进一步的结构转换能够形成新的多氰基取代的四吡咯大环产物. 氰基结构的引入对大环分子的光动力活性能产生明显的影响, 同时, 利用所连带氰基的结构转换, 为获取新型叶绿素类二氢卟吩衍生物提供了更加广泛的合成途径.

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-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. 焦脱镁叶绿

表1 叶绿素类二氢卟吩对小鼠肉瘤-180 细胞的半抑制率(IC₅₀)Table 1 IC₅₀ results of chlorophyllous chlorins on mouse sarcoma S-180 cell line

Comd.	Photofin	mTHPD	1	4	6	7	8	9	10	11	12
IC ₅₀ /(μmol·L ⁻¹) ^a	0.776	0.061	0.389	0.239	0.187	0.052	0.328	0.072	0.048	0.247	0.596

^a 所测光敏剂及对照在只加光敏剂无光照以及只光照无光敏剂条件下对小鼠肉瘤-180 细胞的半抑制率(IC₅₀)均大于所测最高浓度(10 μmol·L⁻¹).

酸-a 甲酯(1)按文献[12]制备.

3.2 15-甲酰基二氢卟吩-f 二酯(3)和 12-甲酰基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(4)的合成

将 536 mg (0.978 mmol)焦脱镁叶绿酸甲酯-a (1)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 3 h; 加入 200 mL 冰水, 搅拌下滴加浓盐酸, 调节 pH 为 2~3, 加入 200 mL 二氯甲烷分层, 用二氯甲烷萃取水相(40 mL×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 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, 将剩余物通过柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{乙酸乙酯}): V(\text{正己烷})=1:4$]从较大极性色带中分离出 46 mg 黄色固体 3 (0.078 mmol, 8%) 和 104 mg 绿色固体 4 (0.186 mmol, 19%). 化合物 3 和 4 的分析数据和物理常数与文献[11]一致.

3.3 (E/Z)-3-羟胺亚乙基-3-去乙烯基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(5)的合成

在 50 mL 二氯甲烷和 25 mL 甲醇混合液中溶解 198 mg MPPa 1 (0.361 mmol), 在 0 °C 下将溶解于 30 mL 甲醇的 150 mg 三水硝酸铈迅速加入到反应液中, 并在此温度下搅拌反应 15 min, 然后加入 30 mL 亚硫酸氢钠甲醇饱和溶液, 室温下搅拌 20 min, 滴加 2 mL 浓盐酸酸化, 将大量的白色沉淀过滤, 滤液用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 分出有机层水洗, 干燥后减压浓缩至干, 然后重新溶解于 15 mL 80%的甲酸溶液中, 室温搅拌 6 h, 加入 20 mL 水和 35 mL 二氯甲烷, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取(15 mL×3), 合并有机层并用水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 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 148 mg 暗红色固体 2 (0.260 mmol, 72%). 将所得固体溶解于 10 mL 甲醇中, 再加入溶有 40 mg 盐酸羟胺的 10 mL 甲醇, 搅拌下滴加 0.1 mL 浓盐酸, 常温搅拌反应 1 h, 先后加入 20 mL 二氯甲烷和 20 mL 水分层, 水相用二氯甲烷萃取(15 mL×3), 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[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=2:1$], 得到 53 mg 黑绿色固体 5, 产率 42%. m.p. 188~191 °C; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 408 (1.87×10^4), 503 (1.50×10^3), 533 (1.31×10^3), 603 (1.12×10^3), 660 (7.11×10^3) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -1.11 (br s, 1H, NH), 0.65 (br s, 1H, NH), 1.59 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.79 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.98~2.08 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.23~2.35 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.42~2.60 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.97, 3.19, 3.28, 3.66 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.57 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.05 (d, $J=9.4$ Hz, 1H, 17-H), 4.34 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 4.83 (d, $J=1.5$ Hz, 2H, 3a-H), 4.99 (d, $J=20.8$ Hz, 1H, 13²-H), 5.15 (d, $J=20.8$ Hz, 1H, 13²-H), 8.41 (s, 1H, 3b-H), 8.85, 8.95, 10.15 (each s, each 1H, meso-H); ^{13}C NMR (400 Hz, CDCl_3) δ : 195.86, 173.43, 170.28, 169.00, 161.68, 154.89, 152.11, 150.92, 150.87, 148.65, 144.65, 138.82, 136.58, 133.27, 131.34, 125.00, 106.66, 103.55, 99.08, 93.83, 99.83, 93.89, 52.00, 51.75, 49.67, 48.11, 31.00, 29.79, 23.24, 19.91, 19.23, 17.28, 11.96, 10.84; IR (KBr) ν : 3324 (N—H), 2925 (C—H), 1739, 1696 (C=O), 1602 (C=C), 1500 (chlorin skeleton), 1451, 1263, 1089, 1041, 903 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 580.4 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4$: C 70.45, H 6.43, N 12.08; found C 70.39, H 6.32, N 12.20.

3.4 3-氰甲基-3-去乙烯基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(6)的合成

在 2 mL DMF 中溶解 480 mg 三氯三嗪, 室温搅拌 30 min(体系的颜色由无色逐渐变为乳红色), 然后与含有 133 mg 二氢卟吩醛 5 (0.230 mmol)的 5 mL DMF 合并, 室温搅拌 24 h. 先后加入 15 mL 水和 25 mL 二氯甲烷促使反应体系分层, 分出有机相, 水相用二氯甲烷萃取(15 mL×3), 合并有机相并水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=4:1$], 得 62 mg 黑色固体 6 (0.106 mmol), 产率 48%. m.p. 188~191 °C, UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 316 (1.84×10^3), 406 (1.53×10^4), 504 (9.18×10^2), 534 (8.35×10^2), 608 (7.65×10^2), 664 (1.19×10^4) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -1.88 (br s, 1H, NH), 0.16 (br s, 1H, NH), 1.69 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.81 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18-CH₃), 2.25~2.33 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.53~2.61 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.66~2.74 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.25, 3.39, 3.62, 3.65 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.66 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.31 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, 17-H), 4.53 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 4.81 (s, 2H, 3a-H), 5.12 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13²-H), 5.27 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13²-H), 8.59, 9.20, 9.51 (each s, each 1H, meso-H); ^{13}C NMR (400 Hz, CDCl_3) δ : 200.09, 173.61, 170.95, 160.83, 155.21, 150.58, 148.565, 145.07, 141.45, 138.10, 136.38, 136.09, 135.88, 131.72, 130.59, 129.31, 129.22, 122.63, 112.32, 104.15, 93.13, 53.31, 50.99, 31.88, 31.78, 29.86, 23.50, 19.58, 17.92, 17.54, 12.23, 11.68; 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 : 561.7

(M+H⁺). Anal. calcd for C₃₄H₃₅N₅O₃: C 72.71, H 6.28, N 12.47; found C 72.59, H 6.32, N 12.30.

3.5 15-氨基二氢吡吩-f二甲酯(7)的合成

在 10 mL 甲醇中溶解 70 mg 二氢吡吩醛 **3** (0.118 mmol), 搅拌下加入研成粉末的 40 mg 盐酸羟胺, 继续搅拌 5 min, 滴加 0.1 mL 浓盐酸后常温搅拌反应 1 h; 先后加入 20 mL 二氯甲烷和 20 mL 水, 分出有机相并水洗两次, 减压除去溶剂, 剩余物重新溶解于 5 mL DMF 中, 然后倒入溶有 480 mg 三氯三嗪的 2 mL DMF 中, 室温搅拌 24 h. 先后加入 15 mL 水和 25 mL 二氯甲烷促使反应体系分层, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取(15 mL×3), 合并有机相并水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用硅胶柱层析分离[洗脱剂: *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=4:1], 得 18 mg 黑色固体 **7** (0.031 mmol), 产率 26%. m.p. 191~194 °C; UV-Vis (CH₂Cl₂) λ_{max} [ε/(L·mol⁻¹·cm⁻¹)]: 385 (5.23×10³), 422 (1.07×10⁴), 512 (9.42×10²), 561 (5.01×10³), 688 (9.34×10³) nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ: -1.15 (br s, 2H, NH), 1.65 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, 8a-CH₃), 1.79 (d, *J*=7.2 Hz, 3H, 18-CH₃), 2.24~2.32 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.53~2.62 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.67~2.75 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.18, 3.40, 3.57, 3.59, 4.37 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.64 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, 8a-H), 4.51 (q, *J*=7.2 Hz, 1H, 18-H), 4.75 (dd, *J*=9.0, 3.0 Hz, 1H, 17-H), 6.14 (d, *J*=11.6 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.28 (d, *J*=17.8 Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.94 (dd, *J*=17.8, 11.6 Hz, 3a-H), 8.71, 9.52, 9.63 (each s, 2H, *meso*-H); IR (KBr) ν: 33419 (N—H), 2915, 2847 (C—H), 1733, 1691 (C=O), 1604 (C=C), 1497 (chlorin skeleton), 1437, 1365, 1199, 1111, 981 cm⁻¹; EI-MS *m/z*: 592.3 (M+H⁺). Anal. calcd for C₃₅H₃₇N₅O₄: C 71.05, H 6.30, N 11.84; found C 71.21, H 6.19, N 11.69.

3.6 12-氰基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(8)的合成

在 8 mL *N*-甲基吡咯烷酮中溶解 179 mg 二氢吡吩醛 **4** (0.319 mmol), 搅拌下加入预先研细的 51 mg 盐酸羟胺 (0.739 mmol), 120 °C 下搅拌 8 h. 先后加入 15 mL 水和 25 mL 二氯甲烷促使反应体系分层, 分出有机相, 水相用二氯甲烷萃取(15 mL×3), 合并有机相并水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用硅胶柱层析分离[洗脱剂: *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=4:1], 得 52 mg 黑色固体 **6** (0.093 mmol), 产率 29%. m.p. 188~191 °C; UV-Vis (CH₂Cl₂) λ_{max} [ε/(L·mol⁻¹·cm⁻¹)]: 401 (1.48×10⁴), 518 (9.02×10²), 564 (8.66×10²), 614 (8.68×10²), 670 (1.32×10⁴) nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ: -0.49 (br s, 1H, NH), 0.72 (br s, 1H, NH), 1.43 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.81 (d, *J*=7.2 Hz, 3H, 18-CH₃), 2.13~2.23 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.33~

2.43 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.54~2.68 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.80, 3.25, 3.66 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.16 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, 8a-H), 4.03 (td, *J*=9.4, 2.0 Hz, 1H, 17-H), 4.29 (dq, *J*=7.4, 2.0 Hz, 1H, 18-H), 4.85 (d, *J*=19.8 Hz, 1H, 13²-H), 5.01 (d, *J*=19.8 Hz, 1H, 13²-H), 6.15 (d, *J*=11.6 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.19 (d, *J*=17.8 Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.70 (dd, *J*=17.8, 11.6 Hz, 1H, 3a-H), 8.18, 8.51, 8.63 (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, 23.59, 22.68, 19.47, 17.44, 14.10, 12.21, 12.11, 11.22; 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; EI-MS *m/z*: 560.3 (M+H⁺). Anal. calcd for C₃₄H₃₃N₅O₃: C 72.97, H 5.94, N 12.51; found C 72.82, H 6.02, N 12.37.

3.7 12-二氰亚甲基-12-去甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(9)的合成

将 80 mg 12-甲酰基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**4**) (0.142 mmol) 溶解于 10 mL 四氢呋喃中, 加入 0.3 mL 三乙胺后, 再慢慢滴加溶解于 5 mL 四氢呋喃的 40 mg 丙二腈, 5 min 内加完, 避光条件下室温搅拌, TLC 监测反应进程, 20 min 反应结束, 向反应体系加入 20 mL 水和 20 mL 二氯甲烷, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取(15 mL×3), 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*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=4:1], 得到 65 mg 绿色固体 **9** (0.107 mmol), 产率 75%. m.p. 241~242 °C; UV-Vis (CH₂Cl₂) λ_{max} [ε/(L·mol⁻¹·cm⁻¹)]: 401 (9.91×10⁴), 504 (7.93×10³), 624 (8.92×10⁴), 658 (1.19×10⁴), 699 (2.48×10⁴) nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.09 (br s, 1H, NH), 0.68 (br s, 1H, NH), 1.48 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.78 (d, *J*=7.2 Hz, 3H, 18-CH₃), 2.11~2.21 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.28~2.40 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.51~2.62 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.94, 3.23, 3.66 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 4.03 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, 8a-H), 4.23 (q, *J*=7.2 Hz, 1H, 18-H), 4.05 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, 17-H), 4.90 (d, *J*=20.0 Hz, 1H, 13²-H), 5.05 (d, *J*=20.0 Hz, 1H, 13²-H), 6.15 (d, *J*=11.6 Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.20 (d, *J*=17.8 Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.72 (dd, *J*=17.8, 11.6 Hz, 1H, 3a-H), 8.53 (s, 1H, 12-H), 8.21, 8.64, 8.69 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν: 3443 (N—H), 2957 (C—H), 1731, 1698 (C=O), 1623 (C=C), 1560 (chlorin skeleton), 1462, 1232, 1170, 1031, 916

cm^{-1} ; EI-MS m/z : 611.3 ($M+H^+$). Anal. calcd for $C_{37}H_{34}N_6O_3$: C 72.77, H 5.61, N 13.76; found C 72.81, H 5.51, N 13.59.

3.8 13²-二氰亚甲基-12-(1'-甲氧甲基-2',2'-二氰基乙烯基)-13²-去氧-12-去甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(10)和 12-(1'-甲氧甲基-2',2'-二氰基乙烯基)-12-去甲基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(11)的合成

将 129 mg 12- β,β -二氰亚甲基焦脱镁叶绿酸(9) (0.211 mmol)溶解于 15 mL 含有 20 mg 甲醇钠的甲醇中, 搅拌下加入 130 mg 丙二腈(0.002 mol), 于 35 °C 氮气保护下避光搅拌, 3 h 反应结束, 加入 25 mL 二氯甲烷和 15 mL 水, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱层析[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=3:1$]分离, 得 42 mg 绿色固体 10 (0.059 mmol, 28%) 和 11 mg 墨绿色固体 11 (0.017 mmol, 8%).

10: m.p. 241 ~ 244 °C; UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 389 (8.53×10^4), 433 (1.04×10^5), 454 (9.46×10^4), 590 (2.81×10^4), 646 (3.74×10^4), 706 (1.04×10^5) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.28 (br s, 1H, NH), 0.70 (br s, 1H, NH), 1.58 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a- CH_3), 1.77 (1.73) (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.18~2.42 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.55~2.70 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.45 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 2.78 (2.75), 3.10, 3.29, 3.69 (3.65) (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 4.19 (4.17) (d, $J=9.0$ Hz, 1H, 17-H), 4.33 (q, $J=7.4$ Hz, 1H, 18-H), 5.41 (5.36) (s, 2H, 12-1'- CH_2), 5.70 (5.64) (d, $J=20.0$ Hz, 1H, 13²-H), 5.80 (5.55) (d, $J=20.0$ Hz, 1H, 13²-H), 6.17 (d, $J=11.6$, 1H, *cis*-3b-H), 6.24 (d, $J=18.0$, 1H, *trans*-3b-H), 7.84 (dd, $J=18.0$, 11.6 Hz, 1H, 3a-H), 8.32 (8.31), 8.88 (8.87), 9.02 (each s, each 1H, *meso*-H); ^{13}C NMR (400 Hz, CDCl_3) δ : 173.62, 148.71, 143.43, 135.80, 135.37, 132.46, 131.90, 130.77, 130.25, 129.39, 129.36, 128.80, 126.40, 123.81, 121.88, 104.92, 101.43, 93.40, 51.85, 51.40, 48.75, 31.01, 30.09, 23.66, 23.60, 19.27, 17.41, 14.13, 11.90, 10.98; IR (KBr) ν : 3409 (N—H), 2960 (C—H), 1729, 1700 (C=O), 1647 (C=C), 1550 (chlorin skeleton), 1462, 1376, 1211, 1143, 1053 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 703.3 ($M+H^+$). Anal. calcd for $C_{42}H_{38}N_8O_3$: C 71.78, H 5.45, N 15.94; found C 71.89, H 5.39, N 16.06.

11: m.p. 237 ~ 239 °C; UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 410 (1.27×10^5), 505 (3.31×10^4), 556 (2.54×10^4), 617 (2.16×10^4), 674 (6.73×10^4) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.73 (br s, 1H, NH), 0.50 (br s, 1H, NH), 1.63 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8a- CH_3), 1.78 (d, $J=7.2$ Hz,

3H, 18- CH_3), 2.23~2.38 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.51~2.71 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.52 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 2.76, 3.14, 3.33, 3.64 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 4.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 4.39 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.08 (d, $J=18.4$ Hz, 13²-H), 5.24 (d, $J=18.4$ Hz, 1H, 13²-H), 5.44 (s, 2H, 12-1'- CH_2), 6.17 (d, $J=11.4$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.26 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.89 (dd, $J=17.8$, 11.4 Hz, 1H, 3a-H), 8.39, 9.12, 9.20 (each s, each 1H, *meso*-H); ^{13}C NMR (400 Hz, CDCl_3) δ : 203.01, 197.56, 173.51, 171.36, 161.10, 155.49, 150.74, 148.98, 145.07, 141.51, 137.84, 136.41, 136.09, 135.86, 131.76, 131.09, 130.04, 129.15, 128.31, 128.09, 126.41, 122.57, 109.10, 104.08, 97.20, 93.11, 56.67, 51.70, 50.96, 50.13, 39.12, 31.02, 30.00, 25.82, 23.43, 19.45, 17.44, 12.11, 11.21; IR (KBr) ν : 3454 (N—H), 2858 (C—H), 1739, 1700 (C=O), 1618 (C=C), 1461 (chlorin skeleton), 1448, 1380, 1253, 1172, 1083, 1010, 801 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 656.2 ($M+H^+$). Anal. calcd for $C_{39}H_{38}N_6O_4$: C 71.54, H 5.85, N 12.84; found C 71.41, H 5.69, N 12.89.

3.9 13¹-二氰亚甲基-13²-氧代-13¹-去氧焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(13)和 13¹-二氰亚甲基-12-甲氧甲酰基-12-去甲基-13¹-去氧焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(14)的合成

取 220 mg MPPa (1) (0.401 mmol)溶解于 20 mL 无水乙醇中, 加入过量的丙二腈(200 mg)和 0.5 mL 三乙胺, 氮气保护下于 80 °C 条件下搅拌反应 4 h, 减压除去大部分溶剂后加入 100 mL 水, 用二氯甲烷萃取(100 mL $\times$ 3), 合并有机层, 水洗后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱层析[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=3:1$]分离出作为主要产物 12 的蓝绿色色带, 浓缩后重新溶解在 20 mL 四氢呋喃中, 将反应体系温度降低至 0 °C, 加入氢氧化锂溶液(400 mg LiOH 溶解在 20 mL 甲醇和 5 mL 水中), 室温搅拌 6 h, 用 25% 的硫酸溶液调至 Ph 值为 2, 用 CH_2Cl_2 萃取反应液(15 mL $\times$ 3), 合并有机层, 水洗后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱层析[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=3:1$]分离, 得 43 mg 黄绿色固体 13 (0.072 mmol, 18%) 和 10 mg 墨绿色固体 14 (0.016 mmol, 4%).

13: m.p. 252 ~ 255 °C; UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 397 (1.13×10^5), 483 (2.94×10^3), 553 (1.02×10^3), 654 (2.13×10^4), 716 (3.84×10^4) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -1.98 (br s, 1H, NH), 0.51 (br s, 1H, NH), 1.70 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.88 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.95~2.07 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.18~2.43 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.67~2.80 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.35, 3.50, 3.51, 3.62 (each s, each 3H, CH_3+

OCH₃), 3.75 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 5.11 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, 17-H), 4.63 (q, $J=7.6$ Hz, 1H, 18-H), 6.30 (dd, $J=11.6, 1.0$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.36 (dd, $J=17.8, 1.0$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 8.08 (dd, $J=17.8, 11.6$ Hz, 1H, 3a-H), 8.94, 9.50, 9.80 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3429 (N—H), 2914 (C—H), 1742, 1700 (C=O), 1604 (C=C), 1529 (chlorin skeleton), 1422, 1388, 1304, 1126, 1010, 975 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 612.4 ($M+H^+$). Anal. calcd for C₃₇H₃₄N₆O₃: C 72.77, H 5.61, N 13.76; found C 72.61, H 5.41, N 13.59.

14: m.p. 227 ~ 229 °C; UV-Vis (CH₂Cl₂) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 410 (9.87×10^4), 505 (2.08×10^4), 556 (1.58×10^4), 617 (3.95×10^3), 674 (4.24×10^3) nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.05 (br s, 1H, NH), 0.70 (br s, 1H, NH), 1.65 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.74 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-CH₃), 1.98~2.06 (m, 1H, 17a+17b-H), 2.15~2.36 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.50~2.67 (m, 1H, 17a+17b-H), 3.56 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.07, 3.25, 3.63, 4.35 (each s, each 3H, OCH₃+CH₃), 4.08 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, 17-H), 4.27 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 4.97 (d, $J=20.0$ Hz, 1H, 13²-H), 5.13 (d, $J=20.0$ Hz, 1H, 13²-H), 6.14 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.22 (d, $J=17.6$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.79 (dd, $J=17.6, 11.6$ Hz, 1H, 3a-H), 8.20, 8.87, 10.08 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3436 (N—H), 2924, 2854 (C—H), 1738, 1698 (C=O), 1622 (C=C), 1585 (chlorin skeleton), 1483, 1373, 1283, 1014, 912, 804 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 640.7 ($M+H^+$). Anal. calcd for C₃₅H₃₆N₆O₄: C 71.23, H 5.66, N 13.12; found C 71.37, H 5.81, N 13.07.

3.10 体外光动力药理活性的测定

3.10.1 待测样品和对照品

分别选择化合物**1**、**4**、**6~12**和**14**为待测化合物, 选择临床光动力抗癌药物光敏素(Photofrin)和中位 *meso*-四羟基二氢卟吩(mTHPC)为对照品. 将待测样品和对照品用含 20%增溶剂聚氧乙烯蓖麻油的水溶液溶解.

3.10.2 测定方法(MTT 比色检测法)

在 37 °C、5% CO₂、饱和湿度下, 小鼠肉瘤 S-180 细胞贴壁培养于含 10 mL 完全培养液(α -MEM, 含 10% 新生牛血清, *L*-谷氨酸盐, 青霉素以及链霉素)的细胞培养瓶中. 细胞接种于含完全培养基的 96 孔细胞培养板中, 每孔细胞密度为 5×10^3 个/孔. 37 °C 恒温培养过夜后各孔分别加入不同浓度的光敏剂, 使其最终浓度分别为 10, 1, 0.1, 0.05 以及 0.01 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 在暗处 37 °C 继续恒温培养 24 h. 在光处理前用不含药物的完全培养基替换孔中的培养基, 然后用 670~700 nm 的光照射细胞 20

min, 总光剂量为 8.4 J. 细胞在暗处 37 °C 继续恒温培养 48 h. 在培养结束前 4 h, 分别在每孔中加入 10 μL 4.0 mg/mL 的 3-[2'-(4',5'-二甲基噻唑)]-2,5-二苯基四唑溴化物(MTT)磷酸缓冲溶液. 4 h 后移除培养基和 MTT, 加入 100 μL DMSO 溶解甲型结晶. 用酶标仪(Titertek Multiscan Plus MK II; Miles Inc.)测定各孔在 560 nm 的吸光度. 每组实验重复三次, 标准误差均值(SEMs)小于 10%, 每次实验设 5 个重复孔. 以不加光敏剂和非光照条件下的细胞为空白对照, 以光敏剂三次重复实验所得吸光度平均值对光敏剂浓度作图得到各光敏剂的 IC₅₀ 值. 结果分析及各化合物的 IC₅₀ 值见表 1.

辅助材料(Supporting Information) 所有新化合物的核磁共振氢谱数据. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] (a) Liu, C.; Dobhal, M. P.; Ethirajan, M.; Missert, J. R.; Pandey, R. K.; Balasubramanian, S.; Sukumaran, D. K.; Zhang, M.; Kadish, I. M.; Ohkubo, K.; Fukuzumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14311. (b) Machida, S.; Isoda, Y.; Kunieda, M.; Tamiaki, H. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6277. (c) Fajer, J. *Photosynth. Res.* **2004**, *80*, 165. (d) Bruckner, C.; McCarthy, J. R.; Daniell, H. W.; Pendon, Z. D.; Iliagan, R. P.; Francis, T. M.; Ren, L.; Birge, R. R.; Frank, H. A. *Chem. Phys.* **2003**, *294*, 285.
- [2] (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) Gil, M.; Bieniasz, M.; Seshadri, M.; Fisher, D.; Ciesielski, M. J.; Chen, Y.; Pandey, R. K.; Kozbor, D. *Brit. J. Cancer* **2011**, *103*(10), 1. (d) Ethirajan, M.; Joshi, P.; William, W. H.; Ohkubo, K.; Fukuzumi, S.; Pandey, R. K. *Org. Lett.* **2011**, *8*, 1956. (e) Bellnier, D. A.; Greco, W. R.; Loewen, G. M.; Nava, H.; Oseroff, A. R.; Pandey, R. K.; Tsuchida, T.; Dougherty, T. J. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 1806.
- [3] (a) Ethirajan, M.; Joshi, P.; William, W. H.; Ohkubo, K.; Fukuzumi, S.; Pandey, R. K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1956. (b) Pavlov, V. Y.; Ponomarev, G. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 393. (c) Li, J.-Z.; Zhang, P.; Zhang, S.-G.; Yin, J.-G.; Wang, J.-J. *Org. Biol. Chem.* **2015**, *13*, 1992.
- [4] (a) Pandey, S. K.; Zheng, X.; Morgan, J.; Missert, J. R.; Liu, T.-H.; Shibata, M.; Bellnier, D. A.; Oseroff, A. R.; Henderson, B. W.; Dougherty, T. J.; Pandey, R. K. *Mol. Pharm.* **2007**, *4*, 448. (b) Kozyreva, A. N.; Chen, Y.-H.; Goswami, L. N.; Tabaczynski, W. A.; Pandey, R. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1949. (c) Li, J.-Z.; Zhang, P.; Yao, N.-N.; Zhao, L.-L.; Wang, J.-J.; Shim, Y.-K. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1086.
- [5] (a) Xu, X.-S.; Yao, N.-N.; Liu, Y.; Yin, J.-G.; Qi, C.-X.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 938 (in Chinese). (徐希森, 姚楠楠, 刘洋, 殷军港, 祁彩霞, 王进军, 有机化学, **2014**, *34*, 938.) (b) 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.)
- (c) Sasaki, S.; Mizutani, K.; Kunieda, M.; Tamiaki, H. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6065.
- [6] (a) Wang, J.-J.; Wang, P.; Li, J.-Z.; Jakus, J.; Shin, Y.-K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 3473.
(b) Wang, J.-J.; Yin, Y.-F.; Yang, Z. *J. Iran. Chem. Soc.* **2013**, *10*, 583.
(c) Wang, J.-J.; Ji, J.-Y.; Han, G. F.; Wu, X.-R.; Wang, L.-M.; Shin, Y.-K. *Acta Chim. Sinica* **2004**, *62*, 302 (in Chinese).
(王进军, 纪建业, 韩光范, 邬旭然, 王鲁敏, 沈荣基, 化学学报, **2004**, *62*, 302.)
(d) Luca, A. R.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6272.
- [7] (a) Ji, J.-Y.; Wang, L. M.; Jing, J.-R.; Han, G.-F.; Wang, J. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 493 (in Chinese).
(纪建业, 王鲁民, 荆济荣, 韩光范, 王进军, 有机化学, **2007**, *27*, 493.)
(b) Wang, J.-J.; Li, J.-Z.; Li, Y.-W.; Jakus, J.; Shim, Y.-K. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2010**, *14*, 859.
(c) Wang, J.-J.; Li, J.-Z.; Jakus, J.; Shim, Y. K. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2012**, *16*, 122.
(d) Anilkumar, R.; Chandrasekhar, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5427.
- [8] Zhang, Q. *M.S. Thesis*, Yantai University, Yantai, **2011** (in Chinese).
(张千, 硕士论文, 烟台大学, 烟台, **2011**.)
- [9] Liu, Y. *M.S. Thesis*, Yantai University, Yantai, **2014** (in Chinese).
(刘洋, 硕士论文, 烟台大学, 烟台, **2014**.)
- [10] (a) Arisawa, M.; Yanaguchi, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 311.
(b) Kikugawa, Y.; Tsuji, C.; Miyazawa, E.; Sakamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2337.
- [11] (a) 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, 祁彩霞, 王进军, 有机化学, **2014**, *34*, 2047.)
(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.)
- [12] Smith, K. M.; Gogg, D. A.; Simpson, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4946.

(Li, L.; Fan, Y.)