

焦脱镁叶绿酸的炔化反应及其叶绿素类二氢卟吩的合成

殷军港^a 王 振^a 杨 泽^a 金英学^b 王进军^{*,a,c}^(a) 烟台大学化学化工学院 烟台 264005^(b) 哈尔滨师范大学化学化工学院 哈尔滨 150025^(c) 山东省黄金工程技术研究中心(工业应用) 烟台 264005

摘要 以焦脱镁叶绿酸-a 甲酯为起始原料, 利用加成和氧化反应将其转化成 3-甲酰基或者 3-乙酰基取代和 E-环保护的 反应前体, 通过 Grignard 反应在 3-位上引进炔基并构建了叔醇或者仲醇结构, 再经脱水 and 氧化反应生成端位烯炔和炔 酮取代的二氢卟吩衍生物. 3-甲酰基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯与癸基溴化镁的 Grignard 反应、E-保护和 C(3)-羟基的氧化反 应得到 C(3)-长链烷酰基取代的焦脱镁叶绿酸-a 甲酯, 再经酸催化脱水则得到含有链间烯炔结构的二氢卟吩. 首次报道 的叶绿素类二氢卟吩衍生物均经 UV, IR, ¹H NMR 及元素分析确定其化学结构, 对相应的化学反应也提出了可能的反 应机理.

关键词 叶绿素-a; 焦脱镁叶绿酸; 二氢卟吩; 炔化反应; 化学修饰

Alkynylation of Pyropheophorbide-a and Synthesis of Chylorophyllous Chlorin Derivatives

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

Abstract Methyl pyropheophorbide-a was used as starting material and converted into 3-formyl or 3-acetyl substituted and E-ring protected reactive precursors. The Grignard reactions of these carbonyl groups introduced alkynyl groups at 3-position to build the *tert*-alcohol or *sec*-alcohol structures. Further dehydrations and oxidations produced terminal eneyne and ketyne substituted chlorins, respectively. The pyropheophorbide-a with long chain alkyl group at 3-position was obtained by Grignard reaction with decyl magnesium bromide, protection for E-ring and oxidation of C(3)-hydroxyl group from 3-formylpyropheophorbide-a, converted into chlorin containing eneyne moiety in chain by acid-catalyzed dehydration. The structures of all new chlorin derivatives were characterized by elemental analysis, UV, IR and ¹H NMR spectra. The possible mechanisms about corresponding reactions were tentatively proposed.

Keywords chlorophyll-a; pyropheophorbide; chlorin; alkynylation; chemical modification

在光动力治疗(photodynamic therapy, 简称 PDT)药物的合成研究中, 叶绿素降解产物一直占据着相当重要的位置, 除了自身所具有的非对称性结构和良好的生物利用度等诸多原因以外, 其 N²¹-N²³ 轴向的结构修饰还可以有效地改善大环分子的光物理和光生物性质, 也为设计理想的 PDT 光敏剂提供了重要的合成策略和实施方法^[1~4]. 许多相关内容的定量构效关系(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 C(3)-位的连带结构往往对四吡咯大环分子的光动力疗效起到至关重要的作用^[5~9]. 尽管人们已经合成出 C(3)-位上连有不同取代基团的众多叶绿素二氢卟吩衍生物, 但是含有炔基结构的同系物却少之又少. 根据碳碳三键的直线结构特征和相对密集的电荷密度, 无论

* E-mail: wjj1955@163.com

Received May 2, 2012; revised May 29, 2012; published online June 5, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundations of China (No. 20972036) and the Natural Science Foundation of Shandong Province of China (No. Y2008B49).

国家自然科学基金(No. 20972036)和山东省自然科学基金(No. Y2008B49)资助项目.

从空间结构还是电子效应上考虑, 炔键单元都有可能使得四吡咯大环发生不同程度的变化. 本文基于前期的研究工作^[10,11], 选择焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(MPPa, **1**)为起始原料, 利用其 C(3)-乙烯基的化学转换, 在 3-位上构建了由炔键和其他基团组成的双官能团结构, 合成出一系列未见报道的含有碳碳叁键结构的焦脱镁叶绿酸-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.

经过 3-位乙烯基与溴化氢的亲电加成、E-环羰基的保护和 3a-位新形成羟基的氧化的三步反应, MPPa (**1**)转化成二氢卟吩酮 **2**, 再与丙炔基溴化镁的格氏反应以 56%的产率生成二氢卟吩叔醇 **3**, 在对甲苯磺酸催化下于苯中回流, 一步得到脱水重排和去保护的具有烯炔结构的二氢卟吩衍生物 **4** (75%). 选择四氧化锇和高碘酸钠对起始原料 **1** 进行氧化, 高产率地得到焦脱镁叶绿酸-d 甲酯(MPPd, **5**). 在 0 °C 条件下直接与炔丙基溴化镁作用, 格氏反应选择性地发生在 C(3)-甲酰基上并分离出 61%的二氢卟吩仲醇 **6**. 以由 *N*-甲基吗啉氮氧化物和四正丙基过钨酸胺(TPAP)组成的混合氧化剂对其 3-位羟基进行氧化, 顺利地得到 68%的二氢卟吩炔醇 **7**. 乙炔基溴

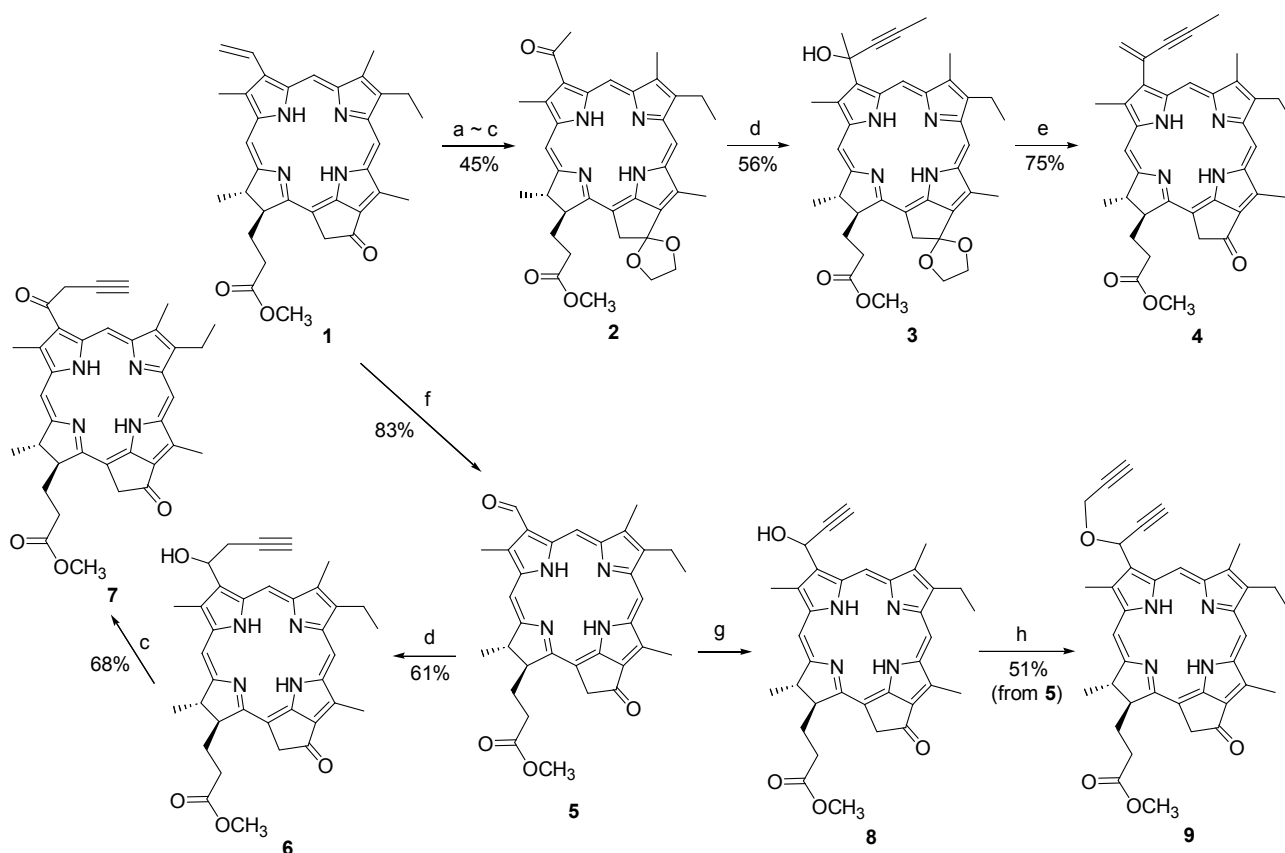
化镁与 MPPd (**5**)的格氏反应给出 67%的加成产物 **8**, 在碱性条件下与炔丙基溴的取代反应给出 51%的含有两个炔键的二氢卟吩衍生物 **9** (Scheme 1).

MPPd (**5**)与癸基溴化镁的格氏反应给出 49%的长链烷基取代的二氢卟吩醇 **10**, 为了避免 E-羰基对后续的格氏反应产生干扰, 利用乙二醇将其先行保护而得到缩酮 **11**, 与 *N*-甲基吗啉氮氧化物和四正丙基过钨酸胺的氧化反应得到 68%的二氢卟吩酮 **12**. 继续与丙炔基溴化镁进行格氏反应而转化成 E-环酮保护的二氢卟吩叔醇 **13** (63%), 经酸催化脱水得到 58%的正常脱水产物 **14** 和微量的脱水重排产物 **15** (Scheme 2).

1 结果与讨论

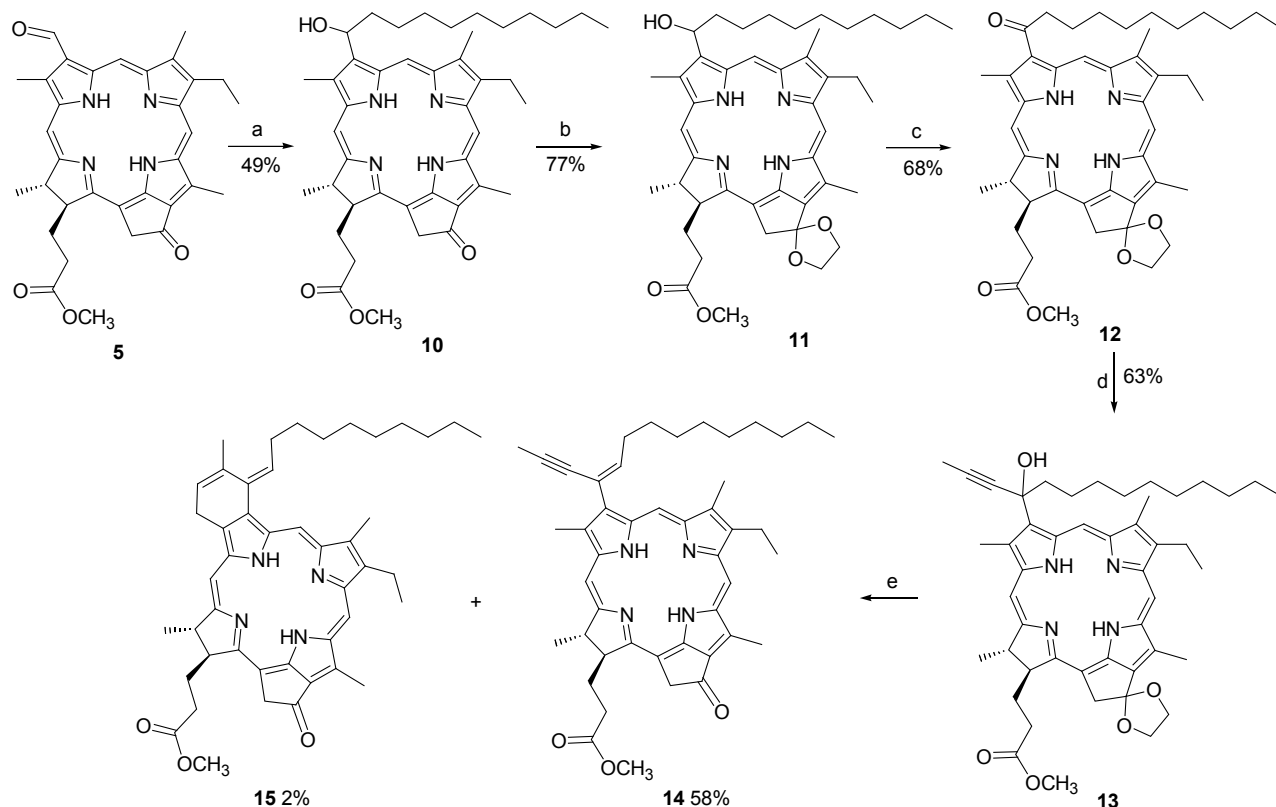
1.1 焦脱镁叶绿酸的 Grignard 反应及其产物的脱水反应

焦脱镁叶绿酸的基本碳架上的 13¹ 位和 17-位尾端酯基上分别含有一个环酮羰基和一个酯羰基, 二者均具备与相应官能团一致的化学反应性质. 如果于 3-位上再引进其他的羰基结构并进行 Grignard 反应, 在多处反应



Reagents and conditions: (a) HBr/AcOH; (b) $(\text{HOCH}_2)_2/\text{TMSCl}$; (c) $n\text{-Pr}_4\text{RuO}_4\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{O})\text{Me}$; (d) $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CMgBr}/\text{THF}$; (e) TsOH/Benzene; (f) $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$; (g) $\text{HC}\equiv\text{CMgBr}/\text{THF}$; (h) $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$

Scheme 1



Reagents and conditions: (a) $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{MgBr/THF}$; (b) $(\text{CH}_2\text{OH})_2/\text{TMSCl}$; (c) $n\text{-Pr}_4\text{RuO}_4\text{-O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{O})\text{Me}$; (d) $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CMgBr/THF}$; (e) $\text{TsOH/C}_6\text{H}_6$

Scheme 2

位点中如何确保区域选择性则至关重要。因此, 我们根据不同位置羰基的化学活性来选择反应条件。在冰水浴条件下, 短时期内 17-位酯基不与格林试剂发生任何反应, 而与其共存的 E-环酮基则转化成相应的环醇^[13]。相对而言, C(3)-烷酰基与 E-环羰基之间则缺乏选择性, 在进行 Grignard 反应时两个酮基都将参与反应, 因此, 必须预先对 E-环氧双键实施保护, 才能保证其对 C(3)-羰基的反应不能形成干扰。当 3-位甲酰基与 E-环羰基共存时, 后者不用先前保护, 在低温条件下只有 C(3)-位的醛基与格林试剂反应, 而 E-环结构则保持不变。从反应的结果来看, 尽管焦脱镁叶绿酸的周环上连带多个羰基官能团, 但选择合适的反应条件和羰基保护, 均可以选择性地完成特定羰基的 Grignard 反应。

当 C(3)-位的羰基转化成羟基后, 在酸催化条件下很容易脱水形成与二氢卟吩大环共轭的双键结构, 化合物 3 的脱水反应没有选择性, 在脱水反应的同时也脱去 E-环羰基的保护基团, 生成具有端烯结构的单一产物 4; 而化合物 13 的相同反应则比较复杂, 即存在着立体选择性也存在着区域选择性。二氢卟吩衍生物 13 可以转换成互变异构体 13', 在对甲苯磺酸的催化下形成质子化二氢卟吩 A, 进一步的脱水过程经历了两种反应途径, 在途径 a 中, 路易斯碱进攻长链烷基上的 α -氢直接

生成 C(3)-烯炔取代的二氢卟吩衍生物 14; 而磺酸根负离子夺取处于 δ -位的 C(2)-甲基氢原子则策动了另一脱水途径 b, 经过插烯结构的电子转移失去水分子形成二氢卟吩异构体 B, 环外炔基与质子发生加成反应后转化成正离子 C, 3c-位甲基的迁移重排成中间体 D, 通过分子内的 Diels-Alder 反应环合成碳正离子 E, 最后去质子得到重排的脱水产物 15。化合物 14 和 15 在完成脱水反应的同时, E-环的羰基保护基团也一并被消除(图 1)。

在 3a-位上脱水反应存在着形成 E-式或者 Z-式结构的碳碳双键, 在脱水反应过程中, 质子化羟基和 α -位质子能够以两种构象处于有利于脱水的反向位置, 一种是 3a-位上最大取代基团距离二氢卟吩色基较远的对交叉式构象 A, 另一种是 3a-位上长链烷基与四吡咯大环相距很近的邻交叉式构象 B (图 2)。交叉构象 A 中长链烷基与四吡咯大环相距较远, 空间位阻相比邻交叉式构象 B 则大大降低, 显然构象 A 为优势构象。因此, 应该通过构象 A 来完成其脱水反应, 立体选择性地生成单一的 E-式脱水产物 14 和 15 的反应也印证了上述的分析。

1.2 焦脱镁叶绿酸的 C(3)-结构转换及其光谱变化

周环上的质子在较低场发生共振的原因主要来自于氮杂轮烯的环电流所施加的去屏蔽效应, 而靠近二氢卟吩色基的氢原子则能够承受到更为明显的磁场变化。

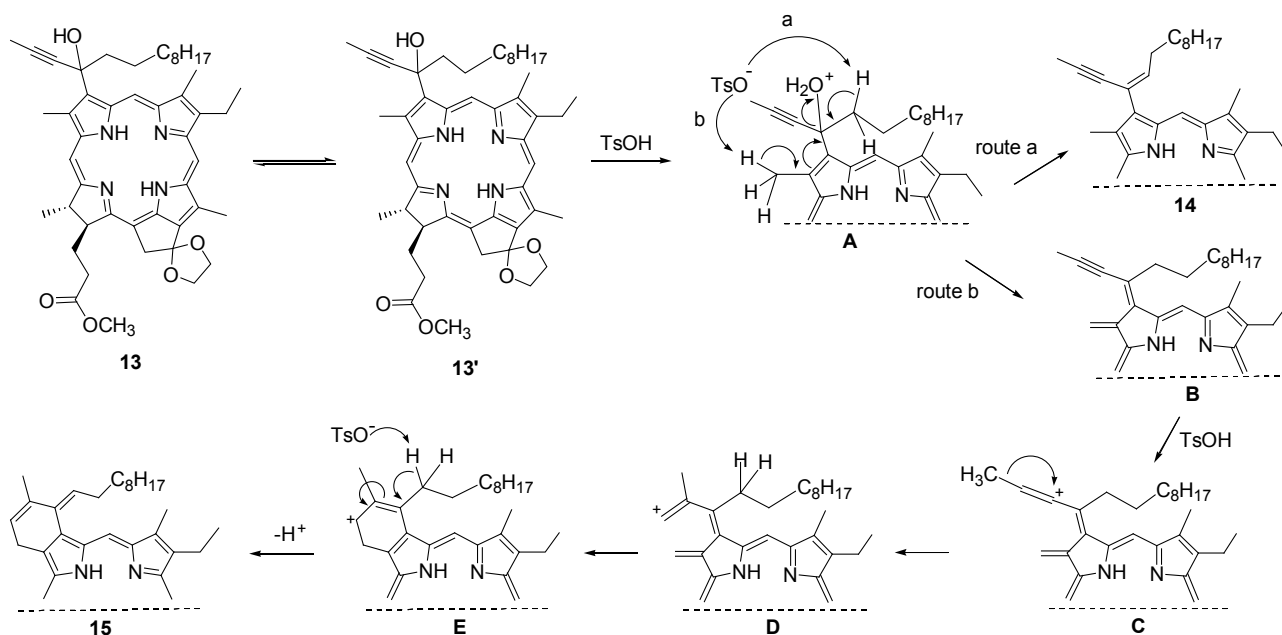


图 1 酸性条件下二氢卟吩 13 的脱水反应历程

Figure 1 Dehydration process of chlorin 13 under acid condition

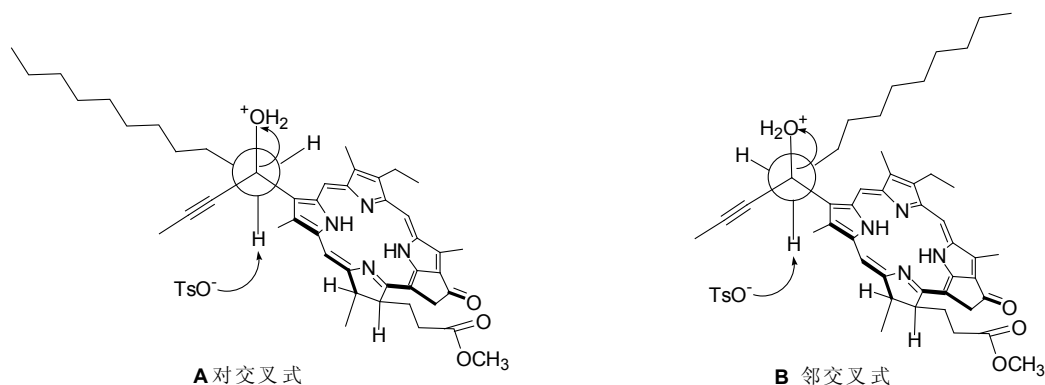


图 2 二氢卟吩 13 在脱水过程中的反式共平面构象

Figure 2 Anti-coplanar conformation of chlorin 13 in the dehydration process

由化合物 **13** 脱水而成的二氢卟吩 **14** 在 δ 6.40 处出现一个以 $J=6.6$ Hz 耦合的三重峰, 该吸收信号可以将 3b-位单质子归属为 E-式构型. 如果 C(3)-双键是以 Z-式结构的形式存在, 其相应质子的化学位移一般不超过 δ 6.0^[14]. 脱水重排产物 **15** 的两个连于烯键的质子吸收信号也都出现在较低场(δ 6.66 和 6.34), 这些数据进一步说明化合物 **13** 的脱水过程是通过对交叉式 **A** 的构象而完成的.

脱镁叶绿酸的 N^{21} - N^{23} 轴向的芳香性共轭体系是大环分子中最大的电子离域区域, MPPa (**1**) 的最大可见光吸收波长(Qy)为 668 nm, 当 C(3)-乙烯基转换成单键形成化合物 **6** 或者 **10** 以后, 其最大可见光的吸收波长分别比 MPPa (**1**) 蓝移了 7 和 6 nm; 当化合物 **3** 和 **13** 的 3-位羟基脱水形成双键时, 所得二氢卟吩 **4** 和 **14** 的最大可见

光吸收波长达到 664 和 664 nm. 由于 3-位乙烯基在 3a 和 3b 上分别连有两个取代基团, 与大环间的空间位阻促使烯炔平面发生偏移, 因而二者的 Qy 波长均低于 MPPa 的相应吸收. 与化合物 **1** 相比, MPPd (**5**) 和化合物 **7** 的 3-位碳碳双键转化成碳氧双键, 因此其最大可见光吸收都发生明显的红移($\Delta Qy=26$ 和 14 nm).

2 结论

通过对焦脱镁叶绿酸-a 甲酯的化学修饰, 在其四吡咯大环上形成各种酰基结构, 利用酰基的不同反应活性或者采用羰基保护的方法, 可以选择性地完成 Grignard 反应, 在 3-位上引进烷基并形成不同的醇结构, 进一步的脱水或者氧化反应则顺利地生成烯炔和炔酮取代的二氢卟吩. 在 N^{21} - N^{23} 轴向构建具有较高反应活

性的双官能团, 不仅仅改善了叶绿素类二氢卟吩衍生物的光物理性质, 也为合成具有新颖结构的 PDT 光敏剂建立了重要的反应位点。

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. 脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1**)按文献[12]制备; 焦脱镁叶绿酸-d 甲酯(**5**)按文献[11]制备。

3.2 3-乙酰基-13¹-乙二醇缩酮-3-去乙烯基-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**2**)的合成

将 337 mg (0.614 mmol) 化合物 **1** 溶解于 35 mL 含有 30% 溴化氢的乙酸溶液, 氮气保护, 室温下搅拌反应 24 h. 将反应液倒入 200 mL 水中, 用二氯甲烷萃取(100 mL $\times$ 3), 合并有机相, 干燥后除尽溶剂, 剩余物重新溶解在 80 mL 干燥的二氯甲烷中, 再加入 7 mL 乙二醇和 0.2 mL 三甲基氯硅烷, 所得混合物在室温下避光搅拌 24 h, 加入 15 mL 5% 的氨水, 分出水层, 水洗有机层并用无水硫酸钠干燥, 减压除尽反应溶剂后再度溶解于 50 mL 干燥的二氯甲烷中, 迅速加入 20 mg *N*-甲基吗啡啉氮氧化物, 在氮气保护下避光搅拌 15 min, 然后分批加入 30 mg 高钨酸四丙基铵(TPAP), 用薄层板监测反应, 大约 2 h 反应结束, 加入 40 mL 水, 静置 6 h 后分出水层, 有机相用水洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 然后用重氮甲烷乙醚溶液甲基化, 减压除去溶剂, 剩余物通过柱层析分离[洗脱剂: *V*(乙酸乙酯): *V*(正己烷)=1:4]得 81 mg 红色固体 **2** (0.276 mmol, 45%). 分析数据与文献[11]一致。

3.3 3-(1-羟基-1-甲基-丁炔-2-基)-13¹-乙二醇缩酮-3-去乙烯基-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**3**)的合成

将 157 mg (0.258 mmol) 化合物 **2** 溶解于 15 mL 干燥的 THF 中, 氮气保护下于 0 $^{\circ}\text{C}$ 缓慢滴加 0.5 mL 的 1 mol/L 丙炔基溴化镁乙醚溶液, 反应 20 min 后撤除冰水浴, 室温下继续反应 0.5 h, 向反应体系加入 25 mL 饱和氯化铵溶液, 剧烈搅拌 20 min, 再加入 30 mL 二氯甲烷, 分出有机层. 水相用二氯甲烷萃取(3 $\times$ 100 mL), 合并有机层并用无水硫酸钠干燥, 浓缩至 10 mL, 再用重氮甲烷乙醚溶液甲基化, 除去溶剂后将剩余物通过柱层析分离[洗脱剂: *V*(乙酸乙酯): *V*(正己烷)=1:3]得 94 mg 绿色固体 **3** (0.145 mmol, 56%). m.p. 178~181 $^{\circ}\text{C}$; UV-Vis

(CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 395 (1.00), 498 (0.10), 524 (0.05), 546 (0.05), 595 (0.09), 649 (0.33) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -2.64 (br s, 1H, NH), -1.71 (br s, 1H, NH), 1.65 (t, $J=7.8$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.77 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.94 (s, 3H, 3c- CH_3), 2.01~2.39 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.43~2.83 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.23 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.53 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.57 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.65 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.75 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 3.71 (q, $J=7.1$ Hz, 1H, 17-H), 4.37 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, 18-H), 4.40~4.62 (m, 5H, 13¹- $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{O}+18\text{-H}$), 4.98 (d, $J=15.8$ Hz, 1H, 13²-H), 5.07 (d, $J=15.8$ Hz, 1H, 13²-H), 6.92 (s, 1H, 3a-H), 8.81 (s, 1H, *meso*-H), 9.59 (s, 1H, *meso*-H), 10.12 (10.11) (s, 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} . Anal. calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_5$: C 72.20, H 6.84, N 8.64; found C 72.04, H 6.73, N 8.50.

3.4 3a-丙炔基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**4**)的合成

在 35 mL 苯中溶解 85 mg (0.131 mmol) **3** 后, 再加入 5 mg 对甲苯磺酸, 于 90 $^{\circ}\text{C}$ 下避光搅拌回流反应 2 h, 先后向反应体系加 30 mL 水和 35 mL 二氯甲烷, 分出有机层并用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 剩余物通过柱层析分离[洗脱剂: *V*(乙酸乙酯): *V*(正己烷)=1:4]得 58 mg 绿色固体 **4** (0.098 mmol, 75%). m.p. 156~159 $^{\circ}\text{C}$; UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} (relative intensity): 411 (1.00), 507 (0.11), 538 (0.14), 562 (0.07), 608 (0.09), 664 (0.41) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -1.82 (br s, 1H, NH), -0.92 (br s, 1H, NH), 1.62 (t, $J=7.8$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.74 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 18- CH_3), 2.06 (s, 3H, 3c- CH_3), 2.02~2.37 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.41~2.78 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.17 (3H, CH_3+OCH_3), 3.35 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.53 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.60 (s, 3H, CH_3+OCH_3), 3.58 (q, $J=7.8$ Hz, 2H, 8a-H), 4.40 (q, $J=7.1$ Hz, 1H, 17-H), 4.22 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, 18-H), 5.04 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13²-H), 5.18 (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13²-H), 5.99 (s, 1H, 3b-H), 6.42 (s, 1H, 3b-H), 8.49 (s, 1H, *meso*-H), 9.47 (s, 1H, *meso*-H), 9.55 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3429 (N—H), 2915, 2847 (C—H), 1733, 1667 (C=O), 1627 (C=C), 1569 (chlorin skeleton), 1442, 1384, 1299, 1132, 1101, 1063, 982, 893 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3$: C 75.74, H 6.53, N 9.55; found C 75.51, H 6.59, N 9.70.

3.5 3-(1-羟基丁炔-3-基)-3-去乙烯基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**6**)的合成

以炔丙基溴化镁和焦脱镁叶绿酸-d 甲酯 **5** 替代丙炔基溴化镁和化合物 **2**, 按照制备化合物 **3** 的反应步骤合

成。得绿色固体 **6**。产率 61%。m.p. 190~193 °C; UV-Vis (CHCl₃) $\lambda_{\max}$ (relative intensity): 413 (1.00), 504 (0.11), 535 (0.09), 604 (0.08), 661 (0.45) nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : -2.00 (br s, 1H, NH), -0.04 (br s, 1H, NH), 1.67 (t, J =7.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.75 (1.76) (d, J =7.0 Hz, 3H, 18-CH₃), 2.05 (s, 1H, 3d-H), 2.02~2.39 (m, 2H, 17a+17b-H+3b-H), 2.42~2.76 (m, 3H, 17a+17b-H+3b-H), 3.00~3.22 (m, 1H, 3b-H), 3.27 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.51 (3.49) (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.57 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.62 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.66 (q, J =7.6 Hz, 2H, 8a-H), 4.02~4.24 (m, 1H, 17-H), 4.44 (d, J =8.8 Hz, 1H, 18-H), 5.00 (d, J =19.8 Hz, 1H, 13²-H), 5.09 (d, J =19.8 Hz, 1H, 13²-H), 6.92~7.03 (m, 1H, 3a-H), 8.57 (8.56) (s, 1H, *meso*-H), 9.38 (s, 1H, *meso*-H), 9.86 (9.88) (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3419 (N—H), 2912, 2846 (C—H), 1728, 1687 (C=O), 1619 (C=C), 1491 (chlorin skeleton), 1430, 1346, 1219, 1012, 884 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₆H₃₈N₄O₄: C 73.20, H 6.48, N 9.48; found C 73.40, H 6.53, N 9.30.

3.6 3-炔丙甲酰基-3-去乙烯基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(7)的合成

在 25 mL 的干燥二氯甲烷中溶解 139 mg (0.235 mmol) **6**, 氮气保护下迅速加入 20 mg *N*-甲基吗啉氮氧化物并避光搅拌 15 min, 再分批 20 mg 加入四正丙基过钨酸胺(TPAP), TLC 监测反应, 搅拌 1.5 h, 加入 20 mL 水并静置过夜, 分出水层, 水层用二氯甲烷萃取(15 mL×3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥后用重氮甲烷乙醚溶液处理, 除去溶剂, 剩余物通过柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{乙酸乙酯}): V(\text{正己烷})=1:5$]得 94 mg 绿色固体 **7** (0.160 mmol, 68%)。m.p. 183~186 °C; UV-Vis (CHCl₃) $\lambda_{\max}$ (relative intensity): 413 (1.00), 513 (0.10), 546 (0.10), 633 (0.05), 682 (0.35) nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : -1.89 (br s, 1H, NH), 0.34 (br s, 1H, NH), 1.62 (t, J =7.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.75 (d, J =7.4 Hz, 3H, 18-CH₃), 1.79 (d, J =6.5 Hz, 3H, 3a-CH₃), 2.24 (s, 1H, 3d-H), 2.11~2.33 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.37~2.70 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.17 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.27 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.55 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.59 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.62 (q, J =7.6 Hz, 2H, 8a-H), 4.26 (d, J =8.8 Hz, 1H, 18-H), 4.42 (q, J =7.1 Hz, 1H, 17-H), 4.79 (s, 2H, 3b-H), 5.06 (d, J =19.8 Hz, 1H, 13²-H), 5.13 (d, J =19.8 Hz, 1H, 13²-H), 8.48 (s, 1H, *meso*-H), 9.10 (s, 1H, *meso*-H), 9.42 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3428 (N—H), 2951, 2914 (C—H), 1735, 1696 (C=O), 1606 (C=C), 1506 (chlorin skeleton), 1433, 1344, 1218, 1029, 971, 896

cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₆H₃₆N₄O₄: C 73.45, H 6.16, N 9.52; found C 73.34, H 5.98, N 9.40.

3.7 3-(1-炔丙氧基炔丙基)-3-去乙烯基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(9)的合成

将 169 mg (0.307 mmol) MPPd (**5**)溶解于 15 mL 干燥的 THF 中, 氮气保护, 0 °C 下缓慢滴加 0.5 mL 的 1 mol/L 乙炔基溴化镁乙醚溶液, 30 min 反应结束, 先后加入 25 mL 饱和氯化铵溶液和 30 mL 二氯甲烷, 搅拌 20 min, 分出有机层, 减压除尽溶剂。将粗产物 **8** 直接溶解于 20 mL 干燥的二氯甲烷中, 再加入 80 mg 碾碎的无水碳酸钾和 0.3 mL 炔丙基溴, 氮气保护, 室温下搅拌反应 8 h, 用冰醋酸将 pH 值调至 3, 再加入 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×3), 合并有机层并用无水硫酸钠干燥, 重氮甲烷乙醚溶液甲基化, 除去溶剂, 剩余物通过柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{乙酸乙酯}): V(\text{正己烷})=1:5$]得 97 mg 绿色固体 **9** (0.157 mmol, 51%)。m.p. 150~153 °C; UV-Vis (CHCl₃) $\lambda_{\max}$ (relative intensity): 393 (1.00), 472 (0.05), 503 (0.07), 533 (0.11), 556 (0.05), 605 (0.10), 662 (0.51) nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : -1.91 (br s, 1H, NH), 0.10 (br s, 1H, NH), 1.64 (t, J =7.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.76 (1.74) (d, J =7.3 Hz, 3H, 18-CH₃), 2.10~2.38 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.42~2.73 (m, 2H, 17a+17b-H), 2.88 (2.87) (s, 1H, 3a-C≡CH), 2.66 (s, 1H, 3a-OC≡CH), 3.21 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.46 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.53 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.61 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.55 (q, J =7.8 Hz, 2H, 8a-H), 4.27 (d, J =8.8 Hz, 1H, 18-H), 4.40 (q, J =7.1 Hz, 1H, 17-H), 4.43 (d, J =12.6 Hz, 1H, 3a-OCH₂), 4.65 (d, J =12.6 Hz, 1H, 3a-OCH₂), 5.05 (d, J =19.8 Hz, 1H, 13²-H), 5.23 (d, J =19.8 Hz, 1H, 13²-H), 6.88 (s, 1H, 3a-H), 8.55 (s, 1H, *meso*-H), 9.46 (s, 1H, *meso*-H), 9.72 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3400 (N—H), 2939, 2914 (C—H), 1732, 1690 (C=O), 1631 (C=C), 1524 (chlorin skeleton), 1448, 1389, 1297, 1169, 1040, 980 cm⁻¹. Anal. calcd for C₃₈H₃₈N₄O₄: C 74.24, H 6.23, N 9.11; found C 74.34, H 6.40, N 9.02.

3.8 3-(1-羟基十一烷基)-3-去乙烯基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(10)的合成

以癸基溴化镁和焦脱镁叶绿酸-d 甲酯 **5** 替代丙炔基溴化镁和化合物 **2**, 按照制备化合物 **3** 的反应步骤合成。得绿色固体 **10** (49%)。m.p. 196~199 °C; UV-Vis (CHCl₃) $\lambda_{\max}$ (relative intensity): 410 (1.00), 505 (0.11), 536 (0.10), 604 (0.10), 662 (0.47) nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : -1.88 (br s, 1H, NH), 0.40 (br s, 1H, NH), 0.78 (t, J =6.7 Hz, 3H, 31-CH₃), 1.66 (t, J =7.6 Hz, 3H,

8-CH₃), 1.77 (1.74) (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.60~1.82 (m, 14H, 3b-j-H), 1.90 (m, 4H, 3b-j-H + 17a + 17b-H), 2.24~2.75 (m, 4H, 3b-j-H + 17a + 17b-H), 3.21 (s, 3H, CH₃ + OCH₃), 3.36 (3.35) (s, 3H, CH₃ + OCH₃), 3.60 (3.59) (s, 3H, CH₃ + OCH₃), 3.63 (3.61) (s, 3H, CH₃ + OCH₃), 3.67 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.20~4.26 (m, 1H, 18-H), 4.42 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, 17-H), 5.04 (5.03) (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13²-H), 5.20 (5.18) (d, $J=19.8$ Hz, 1H, 13²-H), 6.13 (6.12) (t, $J=6.7$ Hz, 1H, 3a-H), 8.48 (8.47) (s, 1H, *meso*-H), 9.41 (s, 1H, *meso*-H), 9.62 (9.61) (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3411 (N—H), 2916, 2847 (C—H), 1736, 1729 (C=O), 1653 (C=C), 1525 (chlorin skeleton), 1429, 1384, 1255, 1165, 1054, 787 cm⁻¹. Anal. calcd for C₄₃H₅₆N₄O₄: C 74.53, H 8.15, N 8.09; found C 74.41, H 8.06, N 8.25.

3.9 3-(1-羟基十一烷基)-13¹-乙二醇缩酮-3-去乙烯基-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(11)的合成

将 179 mg (0.258 mmol) 化合物 **10** 溶解在 70 mL 干燥的二氯甲烷中, 然后加入 5 mL 乙二醇和 0.2 mL 三甲基氯硅烷, 室温下避光搅拌 24 h, 倒入 100 mL 5% 的氨水中, 分出有机层, 水洗两次, 用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 剩余物通过柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{正己烷})=1:4$]得 147 mg 绿色固体 **11** (0.199 mmol, 77%). m.p. 178~183 °C; UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} (relative intensity): 394 (1.00), 495 (0.12), 592 (0.05), 618 (0.05), 646 (0.34) nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : -3.20 (br s, 1H, NH), -1.47 (br s, 1H, NH), 0.79 (t, $J=6.7$ Hz, 3H, 3l-CH₃), 1.70 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.80 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.58~1.81 (m, 14H, 3b-j-H), 2.24~2.36 (m, 4H, 3b-j-H + 17a + 17b-H), 2.48~2.71 (m, 4H, 3b-j-H + 17a + 17b-H), 3.36 (s, 3H, CH₃ + OCH₃), 3.50 (s, 3H, CH₃ + OCH₃), 3.57 (s, 3H, CH₃ + OCH₃), 3.61 (s, 3H, CH₃ + OCH₃), 3.80 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 4.53~4.67 (m, 5H, 13¹-OCH₂-CH₂O + 18-H), 5.01 (d, $J=15.8$ Hz, 1H, 13²-H), 5.16 (d, $J=15.8$ Hz, 1H, 13²-H), 6.31 (t, $J=6.9$ Hz, 1H, 3a-H), 8.81 (s, 1H, *meso*-H), 9.66 (s, 1H, *meso*-H), 10.00 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3402 (N—H), 2931, 2916 (C—H), 1720 (C=O), 1598 (C=C), 1540 (chlorin skeleton), 1432, 1228, 1160, 1059, 979 cm⁻¹. Anal. calcd for C₄₅H₆₀N₄O₅: C 73.34, H 8.21, N 7.60; found C 73.38, H 8.17, N 7.86.

3.10 3-十一烷酰基-13¹-乙二醇缩酮-3-去乙烯基-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(12)的合成

将 168 mg (0.228 mmol) 化合物 **11** 溶解于 30 mL 的干燥的二氯甲烷, 迅速加入 20 mg *N*-甲基吗啡啶氮氧化

物, 在氮气保护下避光搅拌 15 min, 再分批加入 25 mg 高钨酸四丙基铵(TPAP), 用薄板层析监测反应, 1.5 h 后加入 30 mL 水, 静置 6 h 分出水层, 有机相水洗两次, 用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 剩余物通过柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{正己烷})=1:5$]得 114 mg 绿色固体 **12** (0.155 mmol, 68%). m.p. 185~188 °C; UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} (relative intensity): 404 (1.00), 503 (0.13), 608 (0.07), 661 (0.34) nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : -3.08 (br s, 1H, NH), -1.37 (br s, 1H, NH), 0.80 (t, $J=6.7$ Hz, 3H, 3l-CH₃), 1.69 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.78 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.50~1.81 (m, 14H, 3b-j-H), 2.00~2.38 (m, 4H, 3b-j-H + 17a + 17b-H), 2.44~2.83 (m, 4H, 3b-j-H + 17a + 17b-H), 3.34 (s, 3H, CH₃ + OCH₃), 3.54 (s, 3H, CH₃ + OCH₃), 3.57 (s, 3H, CH₃ + OCH₃), 3.64 (s, 3H, CH₃ + OCH₃), 3.74 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.06 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 4.52~4.76 (m, 5H, 13¹-OCH₂CH₂O + 18-H), 5.03 (d, $J=15.8$ Hz, 1H, 13²-H), 5.10 (d, $J=15.8$ Hz, 1H, 13²-H), 8.90 (s, 1H, *meso*-H), 9.59 (s, 1H, *meso*-H), 10.11 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3419 (N—H), 2939, 2917 (C—H), 1728, 1704 (C=O), 1660 (C=C), 1586 (chlorin skeleton), 1432, 1365, 1238, 1130, 1197, 981 cm⁻¹. Anal. calcd for C₄₅H₅₈N₄O₅: C 73.54, H 7.95, N 7.62; found C 73.44, H 8.09, N 7.84.

3.11 3-(1-羟基-1-丙炔十一烷基)-13¹-乙二醇缩酮-3-去乙烯基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(13)的合成

以二氢卟吩 **12** (104 mg) 替代化合物 **2**, 按照制备化合物 **3** 的反应步骤合成. 得绿色固体 **13** (63%). m.p. 213~216 °C; UV-Vis (CHCl₃) λ_{max} (relative intensity): 396 (1.00), 498 (0.10), 524 (0.05), 541 (0.05), 593 (0.06), 646 (0.31) nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : -3.22 (br s, 1H, NH), -1.30 (br s, 1H, NH), 0.82 (t, $J=6.7$ Hz, 3H, 3l-CH₃), 1.66 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.77 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18-CH₃), 2.09 (s, 3H, 3a-C $\equiv$ CCH₃), 1.30~1.80 (m, 14H, 3b-j-H), 2.01~2.40 (m, 4H, 3b-j-H + 17a + 17b-H), 2.42~2.78 (m, 4H, 3b-j-H + 17a + 17b-H), 3.33 (s, 3H, CH₃ + OCH₃), 3.52 (s, 3H, CH₃ + OCH₃), 3.56 (s, 3H, CH₃ + OCH₃), 3.65 (s, 3H, CH₃ + OCH₃), 3.76 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.37 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 17-H), 4.40~4.72 (m, 5H, 13¹-OCH₂CH₂O + 18-H), 5.01 (d, $J=15.8$ Hz, 1H, 13²-H), 5.08 (d, $J=15.8$ Hz, 1H, 13²-H), 8.81 (s, 1H, *meso*-H), 9.60 (s, 1H, *meso*-H), 10.61 (s, 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. Anal. calcd for C₄₈H₆₂N₄O₅:

C 74.39, H 8.06, N 7.23; found C 74.51, H 7.90, N 7.41.

3.12 *E*-3a-丙炔基-3b-壬基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(14)和 2'-甲基-3'-壬亚甲基环己烯并[4,5-*b*]-2-去甲基-3-去乙烯基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(15)的合成

以化合物 **13** (98 mg)替代化合物 **3**, 按照制备化合物 **4** 的反应步骤合成. 得绿色固体 **14** (58%) 和绿色固体 **15** (2%). **14**: m.p. 148~151 °C; UV-Vis (CHCl₃) $\lambda_{\max}$ (relative intensity): 412 (1.00), 507 (0.14), 538 (0.15), 562 (0.05), 607 (0.13), 663 (0.44) nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : -1.78 (br s, 1H, NH), 0.47 (br s, 1H, NH), 0.89 (t, *J*=6.6 Hz, 3H, 3l-CH₃), 1.63 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.75 (d, *J*=7.2 Hz, 3H, 18-CH₃), 2.10 (s, 3H, 3a-C≡CCH₃), 1.40~1.83 (m, 14H, 3c-j-H), 2.01~2.38 (m, 4H, 3c-j-H+17a+17b-H), 2.40~2.80 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.16 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.31 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.54 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.61 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.64 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, 8a-H), 4.20 (d, *J*=8.2 Hz, 1H, 17-H), 4.39 (q, *J*=7.2 Hz, 1H, 18-H), 5.02 (d, *J*=19.8 Hz, 1H, 13²-H), 5.15 (d, *J*=19.8 Hz, 1H, 13²-H), 6.43 (t, *J*=7.3 Hz, 1H, 3b-H), 8.46 (s, 1H, *meso*-H), 9.45 (s, 1H, *meso*-H), 9.43 (s, 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. Anal. calcd for C₄₆H₅₆N₄O₃: C 77.49, H 7.92, N 7.86; found C 77.36, H 8.11, N 7.68.

15: m.p. 130~133 °C; UV-vis (CHCl₃) $\lambda_{\max}$ (relative intensity): 402 (1.00), 509 (0.14), 539 (0.12), 608 (0.11), 665 (0.48) nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : -1.71 (br s, 1H, NH), 0.48 (br s, 1H, NH), 0.83 (t, *J*=7.4 Hz, 3H, 3l-CH₃), 1.67 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.77 (d, *J*=7.2 Hz, 3H, 18-CH₃), 2.15 (s, 3H, 3a-CH₃C=C), 1.45~1.83 (m, 14H, 3c-j-H), 1.90~2.18 (m, 4H, 3c-j-H+17a+17b-H), 2.80~2.95 (m, 2H, 17a+17b-H), 3.21 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.36 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.66 (s, 3H, CH₃+OCH₃), 3.67 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, 8a-H), 4.20 (dd, *J*=7.4, 17.6 Hz, 1H, 2a-CH₂), 4.22 (dd, *J*=7.4, 17.6 Hz, 1H, 2a-CH₂), 4.29 (d, *J*=8.2 Hz, 1H, 17-H), 4.50 (q, *J*=7.2 Hz, 1H, 18-H), 5.10 (d, *J*=19.5 Hz, 1H, 13²-H), 5.27 (d, *J*=19.8 Hz, 1H, 13²-H), 6.16 (t, *J*=7.6 Hz, 1H, 3b-H),

6.52 (t, *J*=7.4 Hz, 1H, 2b-H), 8.52 (s, 1H, *meso*-H), 9.49 (s, 1H, *meso*-H), 9.48 (s, 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3419 (N—H), 2917, 2847 (C—H), 1709, 1692 (C=O), 1669 (C=C), 1599 (chlorin skeleton), 1433, 1344, 1215, 1120, 1082, 969 cm⁻¹; EI-MS *m/z*: 713.4 (M+H⁺). Anal. calcd for C₄₆H₅₆N₄O₃: C 77.49, H 7.92, N 7.86; found C 77.66, H 8.03, N 7.74.

References

- [1] Kozyrev, A. N.; Chen, Y.-H.; Goswami, L. N.; Tabaczynski, W. A.; Pandey, P. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1949.
- [2] Li, J.-Z.; Wang, J.-J.; Yoon, I.; Cui, B.-C.; Shim, Y. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1846.
- [3] (a) Kunieda, M.; Tamiaki, H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7686.
(b) Goswami, L. N.; Ethirajan, M.; Dobhal, M. P.; Zhang, M.; Misser, J. R.; Shibata, M.; Kadish, K. M.; Pandey, R. K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 568.
- [4] Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 1353 (in Chinese).
(王进军, 有机化学, **2005**, *25*, 353.)
- [5] Wang, J.-J.; Li, J.-Z.; Jakus, J.; Shim, Y. K. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2012**, *16*, 123.
- [6] Wu, J.; Yin, J.-G.; Zhang, Q.; Sun, C.-M.; Li, F.-G.; Pei, W.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1653 (in Chinese).
(武进, 殷军港, 张千, 孙传民, 李付国, 裴文, 王进军, 有机化学, **2011**, *31*, 1653.)
- [7] Yin, J.-G.; Wang, Z.; Yang, Z.; Liu, C.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 360 (in Chinese).
(殷军港, 王振, 杨泽, 刘超, 王进军, 有机化学, **2012**, *32*, 360.)
- [8] Wang, J.-J.; Zhang, P.; Wang, P.; Chen, G.-L.; Li, F.-G. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1192 (in Chinese).
(王进军, 张朋, 王朋, 陈冠龙, 李付国, 有机化学, **2010**, *30*, 1192.)
- [9] Pavlov, V. Y.; Ponomarev, G. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 393.
- [10] Wang, J.-J.; Shim, Y. K.; Jiang, G.-J.; Imafuku, K. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 29.
- [11] Wang, J.-J.; Zhao, Y.; Wu, X.-R.; Han, G.-F.; Yin, J.-G. *Chin. J. Org. Chem.* **2002**, *22*, 565 (in Chinese).
(王进军, 赵岩, 邬旭然, 韩光范, 殷军港, 有机化学, **2002**, *22*, 565.)
- [12] Smith, K. M.; Gogg, D. A.; Simpson, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4946.
- [13] Ji, J.-Y.; Wang, J.-J.; Wang, L.-M.; Han, G.-F.; Shim, Y.-K. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 663 (in Chinese).
(纪建业, 王进军, 王鲁敏, 韩光范, 沈荣基, 有机化学, **2004**, *24*, 663.)
- [14] Li, J.-Z. *Ph.D. Dissertation*, Inje University, Pusan, **2011**.

(Li, L.; Fan, Y.)