

具有叶绿素-a 基本骨架的 20-*meso*-位取代二氢卟吩衍生物的合成王鲁敏^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 以脱镁叶绿酸-a 甲酯(MPa)为起始原料,分别与氯化、溴化和硫酸重氮苯进行偶联反应,其主要产物为 20-卤素取代或者亚硝基取代的二氢卟吩,仅以微量产率得到期待的产物. 焦脱镁叶绿酸的锌配合物与 3-*N,N*-二甲氨基丙烯醛的 Vilsmeier 反应生成 20-甲酰乙烯基焦脱镁叶绿酸. 焦脱镁叶绿酸-d 与 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)的溴代反应生成单一的 20-溴代产物,再经 Wittig 反应恢复乙烯基而得到 20-溴代焦脱镁叶绿酸-a 甲酯. 其它叶绿素降解产物的亲电取代反应均以较好的产率得到生成的 20-*meso*-位取代的二氢卟吩衍生物. 首次报道的具有叶绿素基本骨架的二氢卟吩衍生物的化学结构均经 UV, IR, ¹H NMR 及元素分析得以证实.

关键词 叶绿素-a; 脱镁叶绿酸-a; 焦脱镁叶绿酸-a; 二氢卟吩; 亲电反应

Synthesis of 20-*meso*-Substituted Chlorins with the Basic Skeleton of Chlorophyll-aWang, Lumin^a Wang, Zhen^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 pheophorbide-a (MPa) was used as starting material. The coupling reaction of MPa with diazobenzene hydrochloride, hydrobromide and sulfate was carried out to give traces of expected product, while major products were 20-halogenated and nitroso-substituted chlorins. Zinc methyl pyropheophorbide-a reacted with 3-*N,N*-dimethylacrolein to give Vilsmeier product. The bromination of pyropheophorbide-d with *N*-bromosuccinimide (NBS) formed single 20-brominated product, the vinyl group of which was resumed by Wittig reaction to give 20-bromopyropheophorbide-a. The electrophilic substitution of other chlorophyllous degradation products afforded corresponding 20-*meso*-substituted chlorin derivatives in better yields, respectively. The structures of all the new chlorins with basic skeleton of chlorophyll were characterized by UV, IR, ¹H NMR spectra and elemental analysis.

Keywords chlorophyll-a; pheophorbide-a; pyropheophorbide-a; chlorin; electrophilic reaction

叶绿素类天然产物具有非常良好的生物相容性和理想的光物理和光化学性质,在用于光动力治疗(Photodynamictherapy, 简称 PDT)的新型光敏剂的合成研究中占据着非常重要的位置^[1~3]. 焦脱镁叶绿酸是叶绿素-a 最重要的降解产物之一,其二氢卟吩大环的基本骨架结构和非对称的连带基团在四吡咯大环上的形成了多区域的反应位点,特别是 20-*meso*-位的化学反应为

叶绿素的结构修饰及其衍生物的合成提供了更为便捷的切入途径. 由于直接与还原吡咯子环相连,所以 20-位承载着比其它 *meso*-位更大的电荷密度. 前期的相应工作表明,焦脱镁叶绿酸可以顺利地完成硝化、氯化 and 溴化反应,而且亲电试剂全部进入到 20-*meso*-位上^[4~6]. 为了拓展非对称性的多取代二氢卟吩的合成研究,寻求和筛选更多具有应用前景的新型光动力治疗的前体药

* E-mail: wjj1955@163.com

Received January 20, 2012; revised July 12, 2012; published online July 18, 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.

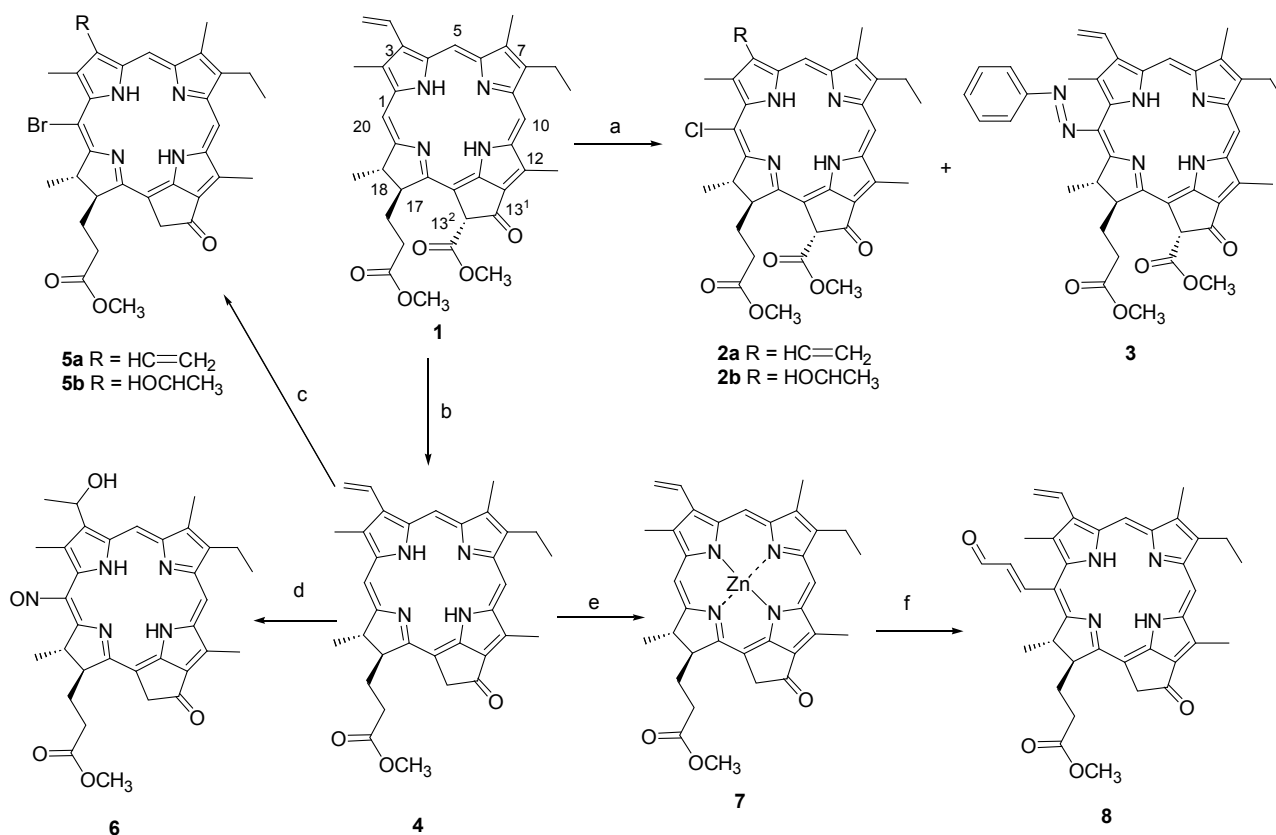
物, 本工作以脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1**, 简称 MPa)的亲电取代反应为基点, 完成一系列未见报道的 C²⁰-*meso*-位取代的叶绿素类二氢卟吩衍生物的合成。

根据重氮盐的亲电活性和叶绿素类二氢卟吩大环的芳香性结构, 本工作尝试了脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1**)与氯化重氮苯的偶联反应. 其结果主要给出 20-位氯代产物 **2a** (21%)以及它的 3-位乙烯基的水合产物 **2b** (6%), 而以极低的产率得到所期望的偶联产物 20-苯偶氮基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**3**, 2%). 在酸性条件下脱去 13²-位的甲氧甲酰基得到焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**4**, 简称 MPPa), 然后与溴化重氮苯进行偶联反应. 结果只低产率地分离出 20-位溴代焦脱镁叶绿酸 **5a** 和 **5b**, 没有得到相应的偶联产物. 为了避免重氮化过程所引进卤负离子的副反应, 改用硫酸来制备重氮盐并与二氢卟吩 **4** 进行相应的偶联反应, 反应结果相当混乱, 最后以 9%的产率得到 20-亚硝基取代的 3-(2-羟乙基)焦脱镁叶绿酸甲酯(**6**). 焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**4**)与醋酸锌在氯仿中共回流, 以 60%的产率生成二氢卟吩锌(**7**), 进一步与 3-*N,N*-二甲胺基丙烯醛进行 Vilsmerier 反应, 从复杂的混合产物中分离出脱锌的 C²⁰-甲酰乙烯基取代的二氢卟吩 **8** (38%) (Scheme 1).

3-位乙烯基的亲电加成往往使得 20-位溴代反应变

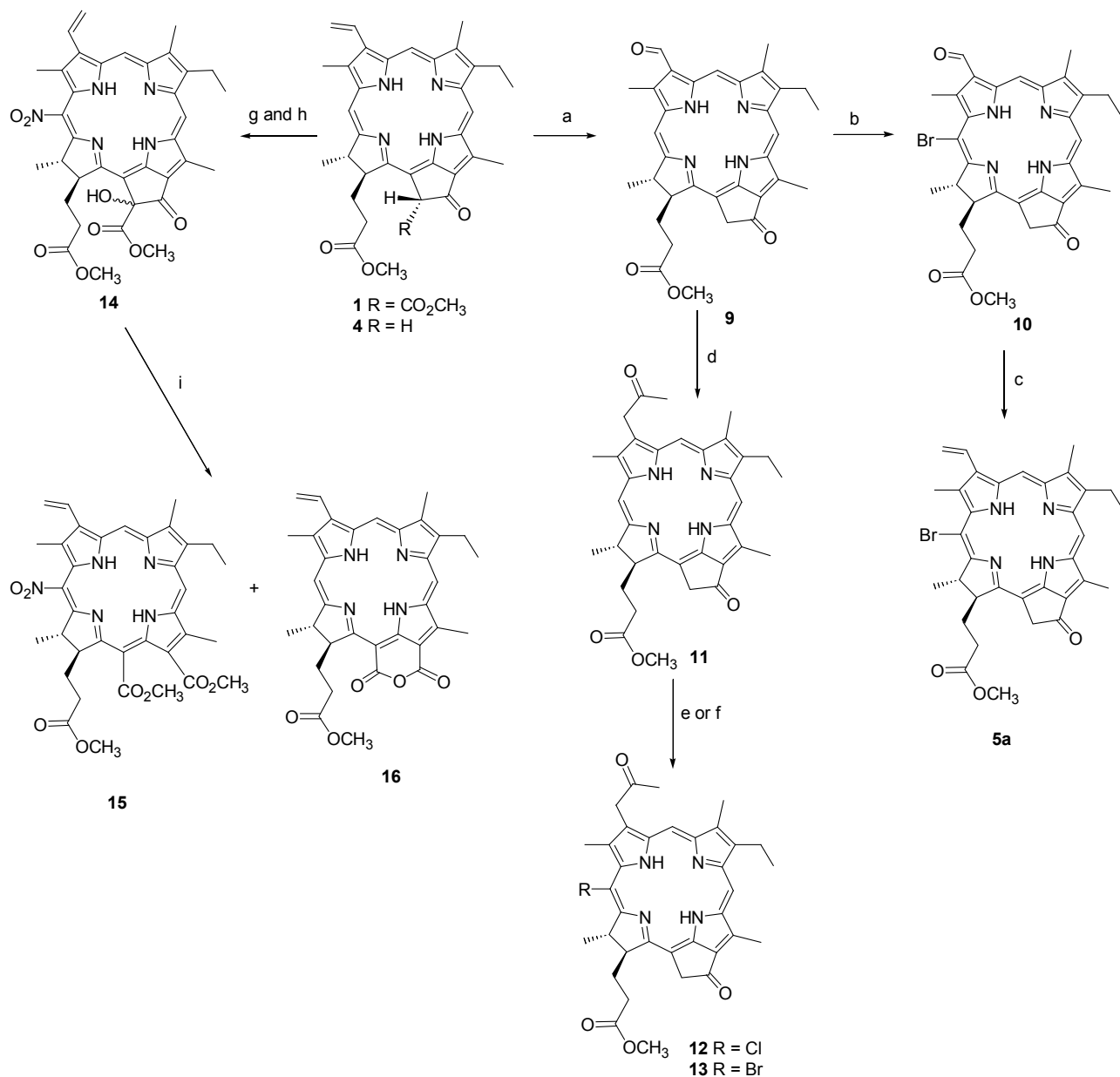
得非常复杂^[7], 为了规避 C³-双键对亲电取代反应所产生的负面影响, 前文曾将碳碳双键转化为羟乙基而实施保护, 溴化后再脱水以恢复乙烯基. 结果在含酸苯的 reflux 条件下, 大部分 20-位溴原子也同时被质子取代而回归到起始原料. 本工作选择四氧化锇将 3-位乙烯基先氧化成甲酰基, 然后用 NBS 对所得焦脱镁叶绿酸-d 甲酯(MPPd, **9**)进行溴代, 以理想的产率得到 20-溴代二氢卟吩醛(**10**), 再通过与溴化三苯基甲基磷的 Wittig 反应恢复乙烯基, 最后得到 20-溴焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**5a**, 41%). 另外, MPPd (**9**)与重氮甲烷的加成重排反应将 3-位乙烯基转化成乙酰甲基, 选择过氧化氢和浓盐酸混合为氯化剂, 对所得二氢卟吩酮 **11** 进行氯化反应, 顺利地分离出 68%的 20-氯代二氢卟吩酮 **12**; 在低温条件下, **11** 直接与溴素反应, 也高产率地生成溴代二氢卟吩酮 **13** (73%) (Scheme 2).

为了扩展叶绿素降解产物的研究范围, 对具有六元外接环的红紫素-18 进行了相应的亲电取代反应, 结果表明, 象溴正离子或硝酰正离子等较大体积的亲电质点难于在 20-*meso*-位上完成取代反应^[3]. 为此, 我们由 MPa (**1**)开始, 经酸性条件下的空气氧化和 20-*meso*-位的硝化反应, 一步法制得 46%的 20-硝基和 13²-位羟基



Reagent and conditions: (a) PhN₂⁺Cl⁻/NaNO₂/HCl; (b) AcOH/110 °C; (c) PhN₂⁺Cl⁻/NaNO₂/HBr; (d) PhN₂⁺Cl⁻/NaNO₂/H₂SO₄; (e) AcOZn/CHCl₃; (f) POCl₃/3-DMA/aq. Na₂CO₃

Scheme 1



Reagent and conditions: (a) OsO₄/NaIO₄; (b) NBS/CH₂Cl₂; (c) Ph₃P=CHBr/LiBu; (d) CH₂N₂; (e) H₂O₂/HCl; (f) Br₂/CH₂Cl₂; (g) AcOH/80 °C; (h) HNO₃/AcOH; (i) KOH/MeOH

Scheme 2

取代的一对互为差向异构体的脱镁叶绿酸-a 甲酯衍生物 **14**, 然后, 在对其外接 E-环实施空气氧化和重排反应, 以期得到具有更长可见光吸收波长的红紫素-18 的硝化衍生物。然而, 反应结果仅给出 17% 的 20-硝基取代的二氢卟吩-p₆三甲酯(**15**)和脱硝基的 6% 的红紫素-18 甲酯(**16**), 而未发现所期望的 20-硝基红紫素-18。

1 结果与讨论

1.1 (焦)脱镁叶绿酸-a 甲酯的亲电取代反应

meso-焦脱镁叶绿酸-a 甲酯 **1'** 是焦脱镁叶绿酸的氧化产物, 其母环是由四个吡咯亚环所组成的芳香性氮杂

轮烯大环分子, 其中, 依然存在着相对独立的吡咯亚环芳香体系。由于氮杂轮烯包含了子环中的四个碳原子, 每个吡咯单元在参与色基共轭的同时, 还要维持自身相对独立的亚环芳香性, 吡咯环所承载的电荷密度要大于 *meso*-位亚甲基碳原子, 因而在吡咯子环与桥碳之间形成了正负交替的电荷分布(Scheme 3, A)。焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**4**)则隶属二氢卟吩类化合物, 其母环上含有一个氢化的吡咯子环, 由于该环不存在局部芳香性的二氢吡咯子环, 对邻接亚甲基(20-*meso*-位)的电荷并没有施加影响, 因此出现有别于 *meso*-焦脱镁叶绿酸的间断性正负交替的电荷分布(B), 在 20-*meso*-位上积聚着相

对较高的电荷密度,是(焦)脱镁叶绿酸发生亲电取代的优选反应位点(Scheme 3)。

20-*meso*-位亲电反应机理如 Scheme 3 所示: 亲电试剂进攻 20-*meso*-位形成类似于苯基 σ -络合物的中间体 C。其正电荷分布于由共轭多烯和芳香性吡咯亚环组成的多层次的离域体系中,在失去质子后得以恢复其二氢卟吩母环的芳香性而给出 20-取代的二氢卟吩 D。当 20-位引进苯偶氮基以后,由于较大的空间位阻和偶氮基的结构特性,促使偶联反应产物 3 的偶氮基发生断裂,基本全部分解成苯基负离子、氮分子和二氢卟吩正离子 E,苯基负离子捕获质子转化成苯,正离子 E 则与体系的酸根负离子 A⁻作用生成相应的 20-位取代产物 F。与此同时, C³-位的乙烯基也可与体系中的酸发生亲电加成反应,再经水解在 3-位上形成了 1-羟基乙基结构。如果偶联产物 3 的 20-位偶氮基断裂的电子转移方式相反,则应该回归到起始原料 1 或者 4,但该反应的起始原料全部消耗殆尽,所以偶氮基裂解过程的电子转移方向应该是由二氢卟吩色基流向苯环。

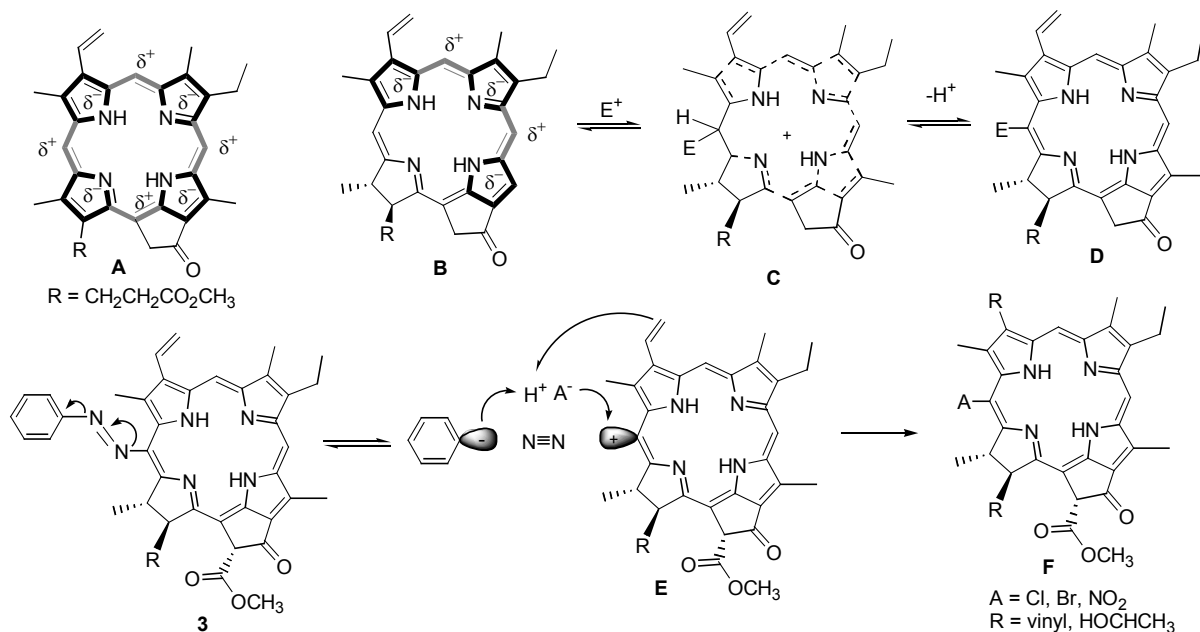
与(焦)脱镁叶绿酸的外接环相比,叶绿素降解产物红紫素-18 六元的环酐占有更大的立体空间,对邻近还原的四氢吡咯子环可以形成较强的排斥作用,特别是偏移的 18-位甲基对 20-位的亲电进攻可以产生明显的立体效应,具有较大体积的亲电试剂则难于发生相应的取代反应(例如,溴代和硝化反应)。在碱性条件下,硝化产物 14 的 E-环羰基经亲核加成形成邻位二醇中间体 G,再与空气中的氧分子发生反应而转化为过氧化物 H。然后,连接于 15-位上的端位酯基发生皂化给出四面体中

间体 I,再经电子转移脱去一分子碳酸单酯和氢氧负离子生成二氢卟吩-p₆ J。碱性条件下的分子内缩合生成环酐羰基皂化的红紫素-18 K,外接环内酯的进一步电子转移形成 20-硝基红紫素-18 16' (Scheme 4)。

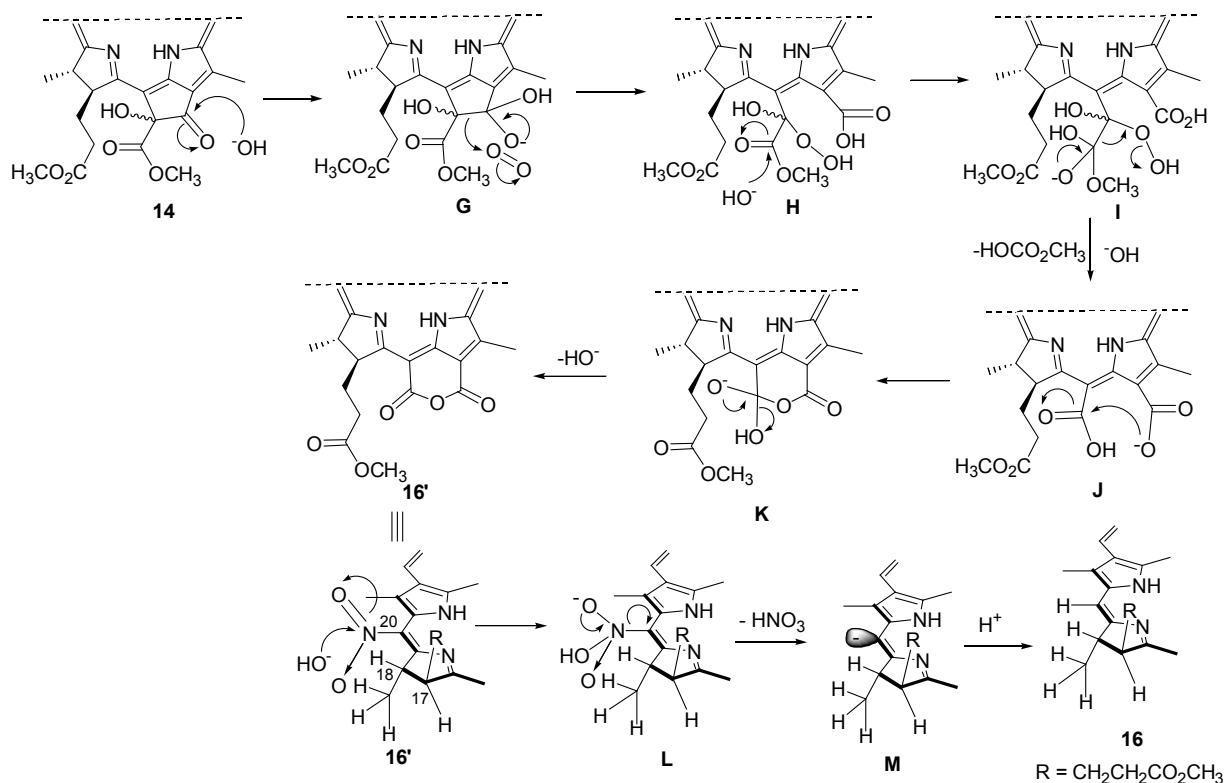
由于桥连于 13-和 15-位的外接六元环酐的立体效应,促使 17-位末端酯基和 18-位甲基向 20-*meso*-位偏移,拥挤的空间环境导致 20-位硝基难于与大环平面形成良好的共轭体系,而是以相互垂直或者形成一定的扭转角度的方式相互连接,因而红紫素-18 的 20-位上的硝基相当不稳定,因此,也很难通过直接硝化的方式在 20-*meso*-位上引进硝基。虽然间接地由硝化产物 14 可能已经转化成硝基取代的红紫素-18 16',但在碱性条件下却迅速地发生水解作用,氢氧负离子很容易与硝基的氮氧双键进行亲核加成给出加成物 L,继续脱去一分子硝酸并将电子转移至中间体 M 的 20-位上,最后捕获反应体系中的质子而生成红紫素-18 16。

1.2 20-取代焦脱镁叶绿酸-a 甲酯的紫外-可见光谱

叶绿素类二氢卟吩的光谱性质主要决定于大环 π -电子体系中两个最高占有轨道(HOMOs)和两个最低空轨道(LUMOs)的电子分布。与 MPa 或 MPPa 相比,在 20-位引进取代基团以后,所有的吸收谱带均产生相应幅度的红移($\Delta\lambda=5\sim14$ nm)^[4-6]。对于吸电子取代基团而言,其 π -反键轨道的微扰作用在一定程度上降低了共轭体系的最低空轨道(LUMO)的能级,缩小了与最高占有轨道(HOMO)以及非键轨道之间的能级差,因此,相应的 $n\rightarrow\pi^*$ 和 $\pi\rightarrow\pi^*$ 跃迁需要较少的能量即可完成^[13a]。C²⁰-



Scheme 3



Scheme 4

位的取代基团与二氢卟吩大环形成的 $p-\pi$ 共轭结构扩展了分子的共轭区域, 无论是吸电子的诱导效应还是给电子共轭效应, 都是促进分子的发射光谱发生红移的重要因素. 另一方面, 20-位取代基团与 2-位和 18-位的两个甲基可以形成明显的空间排斥, 其立体位阻使得大环平面发生扭曲, 在一定程度上破坏了大环的共轭体系, 其最高占有轨道(HOMO)的相应能级得以提升, 从而降低了最低能级 S_1 的激发能量. 以化合物 **12** 的氯代和溴代为例, 20-位氯原子或者溴原子的介入使得所有的吸收谱带发生红移, 其中两对高能量的跃迁 [$Q_x(1,0)$ 和 $Q_x(0,0)$] 的增幅最大 ($\Delta Q_x(1,0)$ 分别为 5 和 7 nm, $\Delta Q_x(0,0)$ 分别为 9 和 11 nm) (表 1), 其原因可能因为卤原子的非键轨道与 D 环的 σ -键形成较强的范德华排斥力, 促成环上的电荷密度更加集中, 拉近了 x 轴向极化状态中最高占有轨道和最低空轨道之间的能级差, 因而降低了相应电子迁移所需的能量^[13b]. 观察化合物 **12** 和 **13** 的 Soret 谱带, 20-位溴代产物在 386 nm 处形成一个肩峰, 其谱

表 1 20-*meso*-位卤代后二氢卟吩的紫外-可见光谱变化
Table 1 Change of the chlorin UV-vis spectra after halogenation at 20-*meso*-position

Compd.	Scoret	$\lambda_{\max}/\text{nm}$			
		$Q_x(1,0)$	$Q_x(0,0)$	$Q_y(1,0)$	$Q_y(0,0)$
11	409	504	535	605	661
12	412	516	544	610	670
13	412	516	548	612	672

带的峰高一般处的宽度值 (F_{whm} 值) 也比氯代产物要高, 反映出体积较大的溴原子与周围的取代基团形成了更大的空间张力, 所造成环平面的弯曲程度也要比氯原子大, 因而其大环分子的对称性相对较小.

2 结论

脱镁叶绿素-a 甲酯(MPa)的氯化、溴化、偶联和 Vilsmeier 等亲电性反应显示出极好的区域选择性, 主要生成 20-*meso*-位取代的二氢卟吩衍生物. 同时, 周环上取代基团的立体效应对反应历程和反应产物的稳定性也形成了明显的影响, 具有较大空间位阻的叶绿素降解产物的亲电反应则发生在 3-位多电子区域. 通过官能团保护和亲电试剂的选择, 可以选择性地在 20-位上引进各种取代基团和进一步构建各种新颖的骨架结构, 在化学结构、光物理性质以及光生物性质等方面对四吡咯大环分子实施修饰, 为合成新型的叶绿素类二氢卟吩衍生物提供了便利的反应途径.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点在 XRC-1 型显微熔点仪上测定, 温度未加校正; NMR 用 Bruker Am-400 型核磁共振仪测定(溶剂 CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$, TMS 为内标); 质谱用 ZAB-HS 型仪测定记录; 红外光谱用 FD-5DX 仪(KBr 压片)测定; 柱

层析用硅胶(青岛海洋化工厂产品); 所用试剂和溶剂为化学纯或分析纯; 要求无水的溶剂均经除水和重蒸处理。脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1**)按照文献[8]制备。

3.2 20-氯脱镁叶绿酸-a 甲酯(**2a**), 3-(1-羟基乙基)-20-氯脱镁叶绿酸-a 甲酯(**2b**)和 20-苯偶氮基脱镁叶绿酸-a 甲酯(**3**)的合成

将 1.5 g 亚硝酸钠溶解于 6 mL 水中, 冷却至 0 °C, 冰浴下, 搅拌下滴加 2 mL 苯胺和 6 mL 浓盐酸组成的混合溶液, 在滴加过程中保持反应体系温度不超过 1~2 °C, 加完后再保持 0 °C 搅拌 15 min, 得到橙色透明液体。0 °C 下, 向含有 300 mg (0.495 mmol) 脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1**)的 50 mL 乙醇中快速加入上述重氮盐溶液, 保持 0 °C, 搅拌 6 h, 加入冰水, 二氯甲烷萃取, 水洗有机相脱酸, 干燥后减压浓缩, 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 67 mg 红褐色产物 **2a** (0.104 mmol, 21%), 20 mg **2b** (0.030 mmol, 6%) 和 7 mg 黄红色产物 **3** (0.001 mmol, 2%)。化合物 **2a** 和 **2b** 的分析数据与文献[5]一致。

3: m.p. 156~159 °C; UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 411 (1.35×10^5), 476 (6.75×10^3), 510 (1.08×10^4), 542 (1.62×10^4), 624 (9.45×10^3), 679 (6.48×10^4) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -1.43 (br s, 1H, NH), 0.75 (br s, 1H, NH), 1.72 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, 8b-CH₃), 1.73 (d, $J=7.4$ Hz, 3H, 18-CH), 2.10~2.28, 2.32~2.40, 2.45~2.60 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.68 (q, $J=7.5$ Hz, 2H, 8a-H), 2.36, 3.25, 3.52, 3.70, 3.84 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.98 (dd, $J=8.1, 3.9$ Hz, 1H, 17-H), 4.33 (q, $J=7.1$ Hz, 1H, 18-H), 6.08 (dd, $J=17.8, 1.4$ Hz, *trans*-3b-H), 6.18 (dd, $J=11.5, 1.4$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.21 (s, 1H, 13²-H), 7.66~7.78 (m, 2H, ArH), 7.61 (d, $J=4.3$ Hz, 2H, ArH), 7.84 (dd, $J=17.8, 11.5$ Hz, 1H, 3a-H), 8.08 (d, $J=7.3$ Hz, 1H, ArH), 9.51, 9.53 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3430 (N—H), 2980~2960 (C—H), 1737~1699 (C=O), 1622 (C=C) cm^{-1} ; MS m/z : 711.4 (M+H)⁺.

3.3 20-溴焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**5a**)和 3-(1-羟基乙基)-20-溴焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**5b**)的合成

以化合物 **4** 和苯基重氮氢溴酸盐分别替代化合物 **1** 和苯基重氮盐酸盐, 合成方法同第 1.2 节。得红色固体 **5a** (6%) 和 **5b** (15%)。其分析数据与文献[7, 9]一致。

3.4 3-(1-羟基乙基)-20-亚硝基脱镁叶绿酸-a 甲酯(**6**)的合成

以化合物 **4** 和苯基重氮硫酸盐分别替代化合物 **1** 和苯基重氮盐酸盐, 合成方法同第 1.2 节。得红色固体 **6** (9%)。m.p. 196~199 °C; UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]:

414 (1.44×10^5), 510 (1.44×10^4), 512 (2.45×10^4), 607 (8.64×10^3), 670 (5.62×10^4) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -1.92 (br s, 1H, NH), 0.03 (br s, 1H, NH), 1.56 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, 18-CH), 1.71 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, 8b-CH₃), 2.16 (d, $J=6.6$ Hz, 3H, 3a-CH₃), 2.14~2.32, 2.44~2.63 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.74 (q, $J=7.5$ Hz, 2H, 8a-H), 3.30, 3.58, 3.65, 3.67 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 4.23 (dd, $J=10.5, 4.6$ Hz, 1H, 17-H), 4.89 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.23 (s, 2H, 13²-H), 6.54 (t, $J=6.6$ Hz, 1H, 3a-H), 9.56, 10.14 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3380 (N—H), 2960~2868 (C—H), 1735~1700 (C=O), 1620 (C=C) cm^{-1} . Anal. calcd for C₃₄H₃₇N₅O₅: C 68.55, H 6.26, N 11.76; found C 68.76, H 6.19, N 11.59.

3.5 焦脱镁叶绿酸-a 甲酯锌配合物(**7**)的合成

将 300 mg MPPa (**4**, 0.547 mmol) 用 15 mL 二氯甲烷溶解, 加入 30 mL 醋酸锌饱和甲醇溶液, 氮气保护, 避光室温搅拌 2 h, 加入 100 mL 水, 用二氯甲烷 (25 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相干燥后减压浓缩, 将所得浓缩物通过硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=3:1$], 得到 201 mg 蓝色固体 **7** (0.328 mmol), 产率 60%。m.p. 183~186 °C; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 424 (1.55×10^5), 557 (9.30×10^3), 606 (1.71×10^4), 654 (1.10×10^5) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.39 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.82 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, 18-CH₃), 2.27~2.43, 2.04~2.14 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.32, 3.25, 3.19, 2.77 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.16 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.00 (dd, $J=5.8, 2.9$ Hz, 1H, 17-H), 4.31 (dq, $J=7.1, 2.6$ Hz, 1H, 18-H), 4.47 (d, $J=19.6$ Hz, 1H, 13²-H), 4.37 (d, $J=19.6$ Hz, 1H, 13²-H), 5.98 (d, $J=11.4$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.07 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 7.76 (dd, $J=17.8, 11.4$ Hz, 1H, 3a-H), 8.71, 8.65, 8.28 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 2962~2867 (C—H), 1730~1690 (C=C), 1620 (C=N), 1578 (C=C) cm^{-1} ; MS m/z : 611.3 (M+H)⁺.

3.6 20-甲酰乙烯基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**8**)的合成

将 1 mL 的 3-(二甲基氨基)丙烯醛溶解在 10 mL 二氯甲烷中, 冷却到 0 °C 后, 将 1 mL POCl₃ 逐滴加入到上述溶液中, 不断搅拌 15 min 后, 将其加到含有 230 mg 锌(II)脱镁叶绿酸-a 甲酯(**7**, 0.376 mmol)的 50 mL 二氯甲烷中。反应混合物在 0 °C 的条件下搅拌 1 h, 然后升温至 50 °C 并反应 5 h。向反应混合物中加入 100 mL 饱和的 Na₂CO₃ 溶液后, 于 60 °C 的条件下再搅拌 2 h, 然后向反应混合物中加入 50 mL 水和 20 mL 二氯甲烷, 分出有机层, 水相用二氯甲烷 (50 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机

相, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 在冷却的条件下用重氮甲烷处理混合溶液, 除去溶剂后柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=3:1$], 得到 86 mg 的化合物 **8** (0.143 mmol), 产率 38%. m.p. 231~233 °C; UV-vis (CH_2Cl_2) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 410 (1.57×10^5), 479 (6.28×10^3), 508 (9.42×10^3), 546 (2.83×10^4), 698 (5.34×10^4) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.92 (br s, 2H, NH), 1.44 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.68 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 2.05~2.33, 2.49~2.64 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.16, 3.20, 3.61, 3.65 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.65 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.17 (dd, $J=8.4, 4.2$ Hz, 1H, 17-H), 4.71 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.12 (s, 2H, 13²-H), 6.22 (dd, $J=11.6, 1.2$ Hz, 1H, *cis*-3b-H), 6.14 (dd, $J=17.8, 1.2$ Hz, 1H, *trans*-3b-H), 6.56 (dd, $J=15.6, 8.0$ Hz, 1H, 20b-H), 7.88 (dd, $J=17.8, 11.6$ Hz, 1H, 3a-H), 9.11 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, 20a-H), 9.40, 9.47 (each s, each 1H, *meso*-H), 10.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, 20c-H); IR (KBr) ν : 3400 (N—H), 2958~2850 (C—H), 1738~1698 (C=C), 1619 (C=N), 1655 (C=C) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$: C 73.73, H 6.35, N 9.30; found C 73.86, H 6.19, N 9.31.

3.7 20-溴焦脱镁叶绿酸-d 甲酯(10)的合成

将 138 mg 按照文献[10]制备的脱镁叶绿酸-d 甲酯(**9**, 0.251 mmol)溶于 100 mL 四氢呋喃中, 然后室温条件下慢慢滴加含有 123 mg NBS 的 10 mL 甲醇溶液, 于 1.5 h 内滴加完毕, 再继续反应 4 h. 反应结束后, 先后加入 35 mL 水和 25 mL 二氯甲烷, 分出有机层, 用无水硫酸钠干燥, 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 129 mg 暗红色固体产物 **10** (0.206 mmol), 产率 82%. m.p. 201~202 °C; UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 418 (1.60×10^5), 482 (8.00×10^3), 510 (9.60×10^3), 648 (2.88×10^4), 705 (5.44×10^4) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -1.95 (br s, 1H, NH), 0.65 (br s, 1H, NH), 1.57 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.65 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 2.04~2.26, 2.55~2.63 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.22, 3.60, 3.63, 3.90 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.61 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.24 (d, $J=9.6$ Hz, 1H, 17-H), 4.89 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.26 (s, 2H, 13²-H), 9.45, 10.46 (each s, each 1H, *meso*-H), 11.48 (s, 1H, 3-CHO); IR (KBr) ν : 3395 (N—H), 2060~2920 (C—H), 1735~1692 (C=O), 1619 (C=N), 1500 (C=C) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{BrN}_4\text{O}_4$: C 62.96, H 5.28, N 8.90; found C 62.76, H 5.13, N 9.06.

3.8 20-溴焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(5a)的合成

在 50 mL 无水乙醚中加入 2 mL $2.6\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的正丁

基锂苯溶液, 在 5 min 之内加入 20 mg 溴化甲基三苯磷 (0.168 mmol), 然后在室温条件下搅拌 3 h 后, 滴加含有 100 mg 溴化物 **10** (0.159 mmol) 的 3 mL 二氯甲烷溶液, 室温下继续搅拌反应 3 h. 向反应体系中先后加入 30 mL 二氯甲烷和 30 mL 冰水并搅拌 15 min, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取 (50 mL $\times$ 2), 合并有机相后用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=4:1$], 得 41 mg 暗红色固体产物 **5a** (0.065 mmol), 产率 41%.

3.9 3-乙酰甲基-20-氯焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(12)的合成

将 68 mg 按照文献[10]制备的二氢吡吩 **11** (0.118 mmol) 溶于 30 mL 四氢呋喃中, 室温条件下缓慢滴加由 2 mL 30%过氧化氢和 30 mL 稀盐酸 (0.5 mol/L) 组成的混合液, 80 °C 回流反应 1 h, 搅拌下向反应体系加入 80 mL 水, 分出有机层, 用二氯甲烷萃取水相 (25 mL $\times$ 3); 合并有机相, 先后用 10%碳酸氢钠和冷水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂后通过柱层析分离混合物[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=3:1$] 得 49 mg 暗红色固体 **12** (0.080 mmol), 产率 68%. m.p. 227~230 °C; UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 412 (1.06×10^5), 480 (5.30×10^3), 516 (9.54×10^3), 544 (1.38×10^4), 610 (6.36×10^3), 670 (5.51×10^4) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -2.00 (br s, 1H, NH), 0.70 (br s, 1H, NH), 1.63 (d, $J=7.1$ Hz, 3H, 18- CH_3), 1.67 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 2.07~2.23, 2.43~2.61 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.23, 3.51, 3.60, 3.63 (each s, each 3H, CH_3+OCH_3), 3.64 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.24 (dd, $J=8.9, 2.8$ Hz, 1H, 17-H), 4.79 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 4.83 (s, 2H, 3a-H), 5.23 (s, 2H, 13²-H), 9.27, 9.47 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3501 (N—H), 3421 (N—H), 260~2819 (C—H), 1735~1697 (C=O), 1610 (C=N), 1510 (C=C) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O}_4$: C 68.56, H 6.08, N 9.14; found C 68.77, H 6.19, N 8.98.

3.10 3-乙酰甲基-20-溴焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(13)的合成

将 159 mg 二氢吡吩 **11** (0.275 mmol) 溶于 30 mL 二氯甲烷中, 在 0 °C 条件下缓慢滴加含有 0.1 mL 溴素的 3 mL 二氯甲烷溶液, 然后撤去冰浴室温搅拌反应 1 h, 搅拌下向反应体系加入 20 mL 水, 分出有机层, 用二氯甲烷萃取水相 (20 mL $\times$ 3); 合并有机相先后用 10%碳酸氢钠和冷水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂后通过柱层析分离混合物[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=4:1$] 得 132 mg 暗红色固体 **13** (0.201 mmol), 产率 73%. m.p. 221~223 °C; UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 386 (8.35×10^5), 412 (9.94×10^5), 480 (6.96×10^4), 516 (1.49×10^4), 548 (2.39×10^4), 612

(9.94×10^4), 672 (7.46×10^5) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -1.82 (br s, 1H, NH), 0.65 (br s, 1H, NH), 1.59 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.68 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 2.11~2.22, 2.43~2.61 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.25, 3.56, 3.58, 3.64 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.68 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.24 (dd, $J=8.7$, 2.9 Hz, 1H, 17-H), 4.87 (q, $J=7.0$ Hz, 1H, 18-H), 4.90 (s, 2H, 3a-H), 5.32 (s, 2H, 13²-H), 9.33, 9.52 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3447 (N—H), 3340 (N—H), 2960~2851 (C—H), 1741~1690 (C=C), 1616 (C=N), 1550 (C=C) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{BrN}_4\text{O}_4$: C 63.93, H 5.67, N 8.52; found C 63.80, H 5.49, N 8.78.

3.11 13²(*R/S*)-13²-羟基-20-硝基脱镁叶绿酸-a 甲酯(14)的合成

在 20 mL 乙酸中溶解 168 mg 脱镁叶绿酸甲酯(1, 0.278 mmol), 80 °C 下开口搅拌 6 h. 减压除去溶剂后在溶解于 10 mL 二氯甲烷, 然后慢慢滴加硝酸的乙酸混合液(0.2 mL 发烟硝酸溶于 2 mL 冰乙酸), 室温搅拌反应, TLC 监测反应进程, 约 2 h 停止反应. 用冷的碳酸氢钠饱和溶液洗涤后加入 20 mL 水和二氯甲烷, 分出有机相, 用二氯甲烷萃取水相(15 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂. 硅胶柱层析[洗脱剂: $V(\text{苯}):V(\text{丙酮})=10:1$], 得到 89 mg 红色固体 14 (0.133 mmol), 产率 46%. m.p. 236~239 °C; UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} [$\epsilon/(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$]: 411 (1.01×10^5), 482 (5.05×10^3), 507 (9.09×10^3), 538 (1.01×10^4), 679 (3.77×10^4) nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ : -1.92 (br s, 1H, NH), 0.71 (br s, 1H, NH), 1.39 (1.46) (d, $J=7.1$ Hz, 3H, 18-CH₃), 1.60 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.97~2.13, 2.11~2.24, 2.61~2.72 (each m, all 4H, 17a+17b-H), 3.19, 3.22 (3.23), 3.53, 3.63 (3.68), 3.72 (each s, each 3H, CH₃+OCH₃), 3.66 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, 8a-H), 4.16 (4.73) (dd, $J=8.3$, 2.7 Hz, 1H, 17-H), 4.77 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, 18-H), 5.38 (5.67) (s, 1H, 13²-OH), 6.20 (6.21) (dd, $J=17.8$, 1.2 Hz, *trans*-3b-H), 6.30 (dd, $J=11.6$, 1.2 Hz, *cis*-3a-H), 7.90 (7.91) (dd, $J=17.8$, 11.6 Hz, 3a-H), 9.64 (9.65), 9.68 (9.69) (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr) ν : 3424, 3170 (N—H), 2924 (C—H), 1670—1735 (C=O), 1637 (C=N), 1400 (C=C) cm^{-1} ; MS m/z : 668.4 ($M+1$)⁺.

3.12 20-硝基二氢卟吩-p₆ 三甲酯(15)和红紫素-18 甲酯(16)的合成

将 160 mg 二氢卟吩 14 (0.240 mmol) 溶解于 50 mL 四氢呋喃中, 再加入含有 50 mg 氢氧化钠的 5 mL 甲醇溶液, 氮气保护下搅拌 4 h. 然后向反应体系加入 50 mL

冰水, 搅拌下滴加浓盐酸调节 pH 至 2, 加入 50 mL 二氯甲烷分层, 用二氯甲烷萃取水相(40 mL $\times$ 2), 合并有机层, 水洗, 用无水硫酸钠干燥, 蒸馏除去溶剂. 然后将过量的重氮甲烷迅速处理, 除去溶剂, 将剩余物通过柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{正己烷})=1:4$]得 28 mg 红色固体 15 (0.040 mmol, 17%) 和 8 mg 红色固体 16 (0.014 mmol, 6%). 化合物 15 和 16 的分析数据分别与文献[11, 12]一致.

References

- [1] 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.
- [2] Grin, M. A.; Titeev, R. A.; Brittal, D. I.; Ulybina, O. V.; Tsiprovskiy, A. G.; Berzina, M. Y.; Lobanova, I. A.; Sivaev, I. B.; Bregadzeb, V. I.; Mironova, A. F. *Mendeleev Commun.* **2011**, 21, 84.
- [3] Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, 25, 1353 (in Chinese). (王进军, 有机化学, **2005**, 25, 1353.)
- [4] Wang, J.-J.; Li, J.-Z.; Yin, J.-G.; Liu, Y.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 693 (in Chinese). (王进军, 李家柱, 殷军港, 刘永军, 有机化学, **2008**, 28, 693.)
- [5] (a) Wang, J.-J.; Zhao, L.-L.; Li, J.-Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 1598 (in Chinese). (王进军, 赵丽丽, 李家柱, 有机化学, **2009**, 29, 1598.)
(b) Tamiaki, H.; Kotegawa, K.; Mizutani, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 6037.
(c) Sasaki, S.; Mizoguchi, T.; Tamiaki, H. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4566.
- [6] (a) Yin, J.-G.; Wu, X.-R.; Liu, C.-L.; Zhao, L.-L.; Jin, Y.-X.; Wang, J. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 1870 (in Chinese). (殷军港, 郭旭然, 刘春林, 赵丽丽, 金英学, 王进军, 有机化学, **2011**, 31, 1870.)
(b) Ethirajab, M.; Joshi, P.; William, W. H.; Ohkubo, K.; Fukuzumi, S.; Pandey, R. K. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1956.
- [7] Wang, J. J.; Han, G.-F.; Wu, X.-R.; Wang, L.-M.; Shen, R.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, 24, 537 (in Chinese). (王进军, 韩光范, 郭旭然, 王鲁敏, 沈荣基, 有机化学, **2004**, 24, 537.)
- [8] Smith, K. M.; Gogg, D. A.; Simpson, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4946.
- [9] Wang, J.-J.; Li, J.-Z.; Li, F.-G. *J. Iran. Chem. Soc.* **2011**, 8, 1139.
- [10] Wang, J.-J.; Zhao, Y.; Wu, X.-R.; Han, G.-F.; Shen, R.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2002**, 22, 865 (in Chinese). (王进军, 赵岩, 郭旭然, 韩光范, 沈荣基, 有机化学, **2002**, 22, 865.)
- [11] 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.)
- [12] Zhang, G.; Potter, R. P.; Camacho, S. H.; Missert, J. R.; Wang, G. H.; Bellnier, D. A.; Henderson, B. W.; Rodgers, M. A. J.; Dougherty, T. J.; Pander, R. K. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1540.
- [13] (a) Bruchner, 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.
(b) Fajer, J. *Photosynth. Res.* **2004**, 80, 165.

(Zhao, C.)