

• 研究论文 •

## 焦脱镁叶绿酸-a 甲酯 20-meso-1-位的亲电取代反应

王进军<sup>a,b</sup> 李家柱<sup>b,c</sup> 殷军港<sup>b</sup> 刘永军<sup>\*,a</sup>

(<sup>a</sup>中国科学院西北高原研究所 西宁 810001)

(<sup>b</sup>烟台大学化学生物理工学院 烟台 264005)

(<sup>c</sup>烟台大学药学院 烟台 264005)

**摘要** 利用焦脱镁叶绿酸-a 甲酯与亲电试剂发生的取代反应, 在焦脱镁叶绿酸-a 甲酯的 20-meso-位上分别引进硝基和卤原子, 得到了 20-meso 位取代的焦脱镁叶绿酸衍生物. 所合成的新叶绿素-a 衍生物均经 UV, IR, <sup>1</sup>H NMR 及元素分析证明其结构. 另外, 对叶绿素-a 卟吩环上的芳香性和相应的化学反应活性也进行了讨论, 提出了可能的亲电取代反应机理.

**关键词** 焦脱镁叶绿酸-a 甲酯; 亲电取代反应; 叶绿素-a 衍生物; 光动力疗法

## Electrophilic Reaction of Methyl Pyropheophorbide-a at 20-meso-1-Position

WANG, Jin-Jun<sup>a,b</sup> LI, Jia-Zhu<sup>b,c</sup> YIN, Jun-Gang<sup>b</sup> LIU, Yong-Jun<sup>\*,a</sup>

(<sup>a</sup> Northwest Institute of Plateau Biology, Chinese Academy of Sciences, Xining 810001)

(<sup>b</sup> Science and Engineering College of Chemistry and Biology, Yantai University, Yantai 264005)

(<sup>c</sup> College of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264005)

**Abstract** By using the electrophilic reaction of methyl pyropheophorbide-a with various electrophilic reagents, the new 20-meso-(nitro and halogen)-substituted pyropheophorbide derivatives were obtained, the structures of which were characterized by UV, IR, <sup>1</sup>H NMR spectra and elemental analysis. The aromaticity and reactive activity of the chlorin ring in the chlorophyll-a derivatives were discussed and the possible mechanism for the electrophilic reaction was tentatively proposed as well.

**Keywords** methyl pyropheophorbide-a; electrophilic substitution reaction; chlorophyll-a derivative; photodynamic therapy

明确的化学结构、理想的光敏活性以及良好的生物利用度是合成新一代光动力抗癌药物所追寻的基本性质<sup>[1,2]</sup>. 无论在化学结构上还是理化性质上, 大多数叶绿素降解产物完全具备 PDT (photodynamic therapy, 光动力疗法)所要求的先决条件. 因此, 研讨叶绿素卟吩色基的化学反应可以对筛选光动力前体药物提供重要的理论依据, 特别是对其周环官能团的化学修饰和卟吩共轭环系的结构改造, 可为寻求和发展新型光动力抗癌

药物提供更为便捷的途径. 有关叶绿素衍生物的合成研究日益受到人们的密切关注, 其众多研究结果已经显示出广阔的应用前景<sup>[3~5]</sup>.

作为叶绿素的重要降解产物, 焦脱镁叶绿酸-a 甲酯 (MPPa)的卟吩母环具有共轭的氮杂轮烯结构, 其周环上连带和稠并多种取代基团, 表现出与芳香性有着密切联系的各种化学反应活性. 叶绿素卟吩色基的 20-meso-位与还原吡咯 D 环相邻而处于特殊的结构环境, 与其他

\* E-mail: yongjunliu\_1@hotmail.com

Received April 13, 2007; revised September 10, 2007; accepted November 6, 2007.

中国科学院百人计划、山东省教育厅(No. 200391006008)资助项目.

*meso*-位质子相比, 其氢谱的共振吸收表现出明显的高场移动, 侧面地反映出 20-*meso*-位的亲核趋势. 基于上述分析和前期的研究工作<sup>[6-9]</sup>, 本文选择几种代表性的亲电试剂与焦脱镁叶绿酸进行亲电取代反应, 在卟吩共轭大环的 20-*meso*-位上顺利地引进了多种取代基团, 完成了一系列具有新型化学结构的叶绿素-a 衍生物的合成.

以焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1**)为起始原料, 选用盐酸和过氧化氢混合物为氯化剂, 在 80 °C 下于四氢呋喃中回流反应 3 h, 以 67% 的产率得到 20-氯代卟吩 **2**; 前文<sup>[10]</sup>所报道溴素与 MPPa 的化学反应给出包括多种加成和取代的复杂反应混合物, 为了有效地控制溴素的用量, 本文选择 NBS (*N*-溴代琥珀酰亚胺)作为溴化剂, 在二氯甲烷中与 **1** 进行低温反应, 仅给出 3-位乙烯溴加成和 20-*meso*-位单溴取代的三溴卟吩 **3** 及其水解产物 **4**; 直接选择碘素对 **1** 进行碘代反应, 其收率甚微且产物混杂, 改由碘素和双三氟过乙酰氧碘基苯所组成的碘化剂与焦脱镁叶绿酸甲酯 **1** 发生亲电取代反应, 以理想的产率生成碘代卟吩(**5**). 在乙酸催化下, 以浓硝酸为硝化剂, 对 MPPa (**1**)的 20-*meso*-位进行硝化, 顺利地引进硝基而给出卟吩 **6** (Scheme 1).

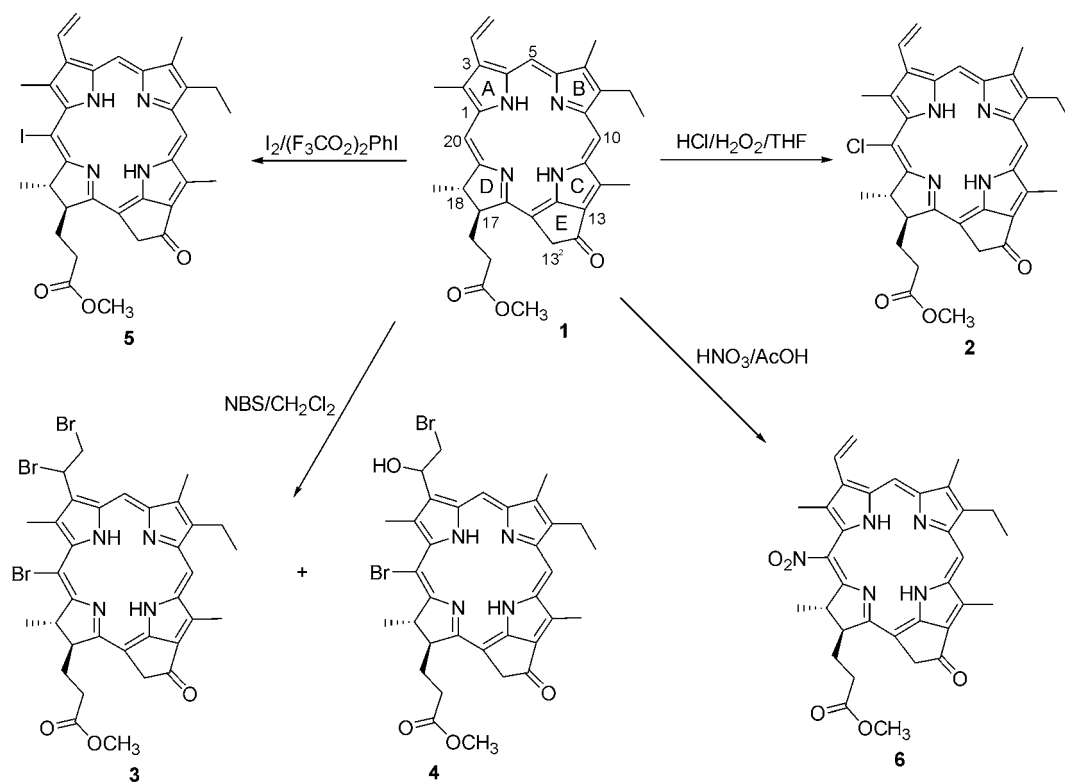
为了选择性地得到 20-*meso*-位单一溴代产物, 采用

30% 溴化氢乙酸溶液处理 MPPa (**1**)以保护其 3-位乙烯基, 先行完成的烯键亲电加成反应给出卟吩醇 **7**, 再与 NBS 进行相同的亲电取代反应则生成 20-溴代卟吩衍生物 **8**, 然后酸催化脱水, 试图恢复 3-位乙烯基得到单溴取代的卟吩衍生物 **9**, 然而, 在发生脱水反应的同时, 20-*meso*-位的溴原子被氢所取代, 最后形成焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1**) (Scheme 2).

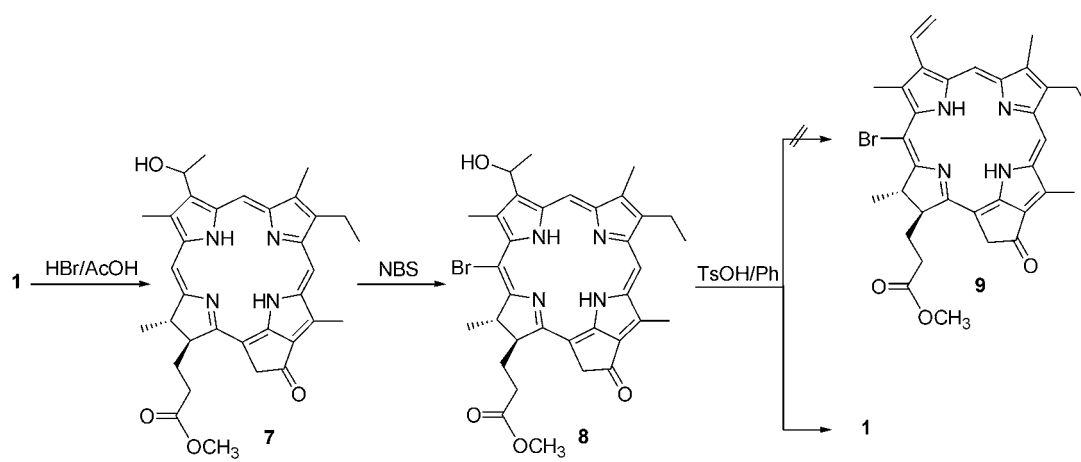
为了得到更有应用价值的氨基卟吩 **10**, 在酸性介质中以铁粉为还原剂, 对化合物 **6** 的硝基进行还原, 结果没有得到预期的反应产物, 仅分离出起始原料 **1** 和 3-位乙烯基氯化氢加成的水解产物 **7**; 改换碱性条件进行联胺催化还原也未形成氨基卟吩, 相应地给出起始原料 MPPa (**1**)和 3-位乙烯基还原产物 **11** (Scheme 3).

## 1 实验部分

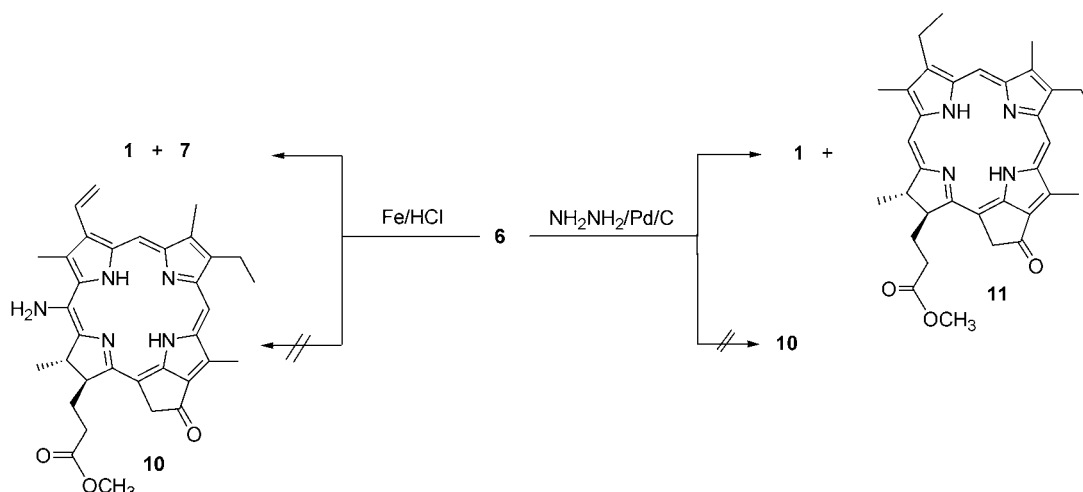
元素分析用 Perkin-Elmer 2400 型元素分析仪测定; IR 用 Perkin-Elmer 1730 型红外分光光度仪测定(KBr 压片); UV-vis 用 UV-160A 型紫外分光光度计测定; <sup>1</sup>H NMR 用 Beucker ARX-400 型核磁共振仪测定, 内标为 TMS. 所用试剂均为分析纯和化学纯. 焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(**1**)按文献<sup>[11]</sup>制备.



Scheme 1



Scheme 2



Scheme 3

### 1.1 20-氯焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(2)的合成

在氮气保护下, 将 330 mg **1** (0.602 mmol) 溶解于 30 mL 四氢呋喃中, 室温下加入 3 mL 30% 过氧化氢和浓盐酸组成的混合溶液 [ $V(\text{过氧化氢}) : V(\text{浓盐酸}) = 1 : 1$ ], 升温至 80 °C. 搅拌反应 5 h, 先后将 2 mL 水和 20 mL 二氯甲烷加到反应液中, 用二氯甲烷萃取水相 (100 mL  $\times$  3); 所得有机相分别用 100 mL 10% 碳酸氢钠和 100 mL 冷水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 浓缩后通过柱层析分离混合物 [展开剂:  $V(\text{乙酸乙酯}) : V(\text{正己烷}) = 1 : 2$ ] 得黑红色固体 **2** (235 mg, 67%). m.p. 209~213 °C; UV-vis ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda_{\text{max}}$ : 416 (1.00), 518 (0.08), 550 (0.12), 617 (0.05), 676 (0.42) nm;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.48, -1.94 (each br, each 1H, NH), 1.63 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.69 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H, 8- $\text{CH}_3$ ), 2.08~2.32, 2.48~2.63 (each m, 4H, 17<sub>a</sub>-H+17<sub>b</sub>-H), 3.24, 3.59, 3.60, 3.67 (each s, each 3H,  $\text{CH}_3+\text{OCH}_3$ ), 3.69 (q,

$J=7.6$  Hz, 2H, 8<sub>a</sub>-H), 4.23 (dd,  $J=9.0, 2.8$  Hz, 1H, 18-H), 4.80 (q,  $J=7.0$ , 1H, 17-H), 5.24 (d,  $J=3.2$  Hz, 2H, 13<sup>2</sup>-H), 6.14 (dd,  $J=17.8, 1.5$  Hz, 1H, *trans*-3<sub>b</sub>-H), 6.27 (dd,  $J=11.5, 1.5$  Hz, 1H, *cis*-3<sub>b</sub>-H), 7.92 (dd,  $J=17.8, 11.5$  Hz, 1H, 3<sub>a</sub>-H), 9.51, 9.54 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr)  $\nu$ : 2975~2850 (C—H), 1746, 1697 (C=O), 1614 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_3$ : C 70.03, H 6.05, N 9.61; found C 70.24, H 6.19, N 9.82.

### 1.2 3-(1,2-二溴乙基)-20-溴焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(3)和 3-(1-羟基-2-溴乙基)-20-溴焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(4)的合成

将 245 mg 的 **1** (0.447 mmol) 溶解于 50 mL 二氯甲烷中, 冷却至 0 °C, 在此温度下缓慢滴入溶有 120 mg NBS (*N*-Bromosuccinimide) 的 5 mL 甲醇溶液, 薄层板检测反应进程, 约 30 min 反应结束, 搅拌下向反应体系迅速加入 20 mL 水, 分出有机层, 用二氯甲烷水相 (100

mL×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[展开剂:  $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{正己烷})=1:3$ ]得黑红色固体 **3** (123 mg, 35%) 和 **4** (13 mg, 4%)。其物理及分析数据与文献[10]一致。

### 1.3 20-碘焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(5)的合成

将 260 mg 的 **1** (0.474 mmol) 溶解于 50 mL 氯仿中, 分批加入 35 mg 碘素, 然后向反应体系滴加含有 40 mg 双三氟乙酰氧碘基苯的 25 mL 氯仿溶液, 再滴加 1.5 mL 吡啶。避光室温搅拌 30 min, 减压除去溶剂后迅速通过柱层析分离混合物[展开剂:  $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{正己烷})=1:3$ ]得黑红色固体 **5** (198 mg, 62%)。m.p. 225~228 °C; UV-vis ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda_{\text{max}}$ : 411 (1.00), 520 (0.08), 551 (0.13), 617 (0.06), 675 (0.40) nm;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -1.48 (br, 1H, NH), 0.12 (br, 1H, NH), 1.50 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H,  $8_b\text{-CH}_3$ ), 1.67 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 2.17~2.28, 2.36~2.78 (each m, 4H,  $17_a\text{-H}+17_b\text{-H}$ ), 3.21, 3.29, 3.55, 3.62 (each s, each 3H,  $\text{CH}_3+\text{OCH}_3$ ), 3.60 (q,  $J=7.4$  Hz, 2H,  $8_a\text{-H}$ ), 4.25~4.36 (m, 1H, 18-H), 4.90~5.07 (m, 1H, 17-H), 5.22 (s, 2H,  $13^2\text{-H}$ ), 6.09 (d,  $J=18.3$  Hz, 1H, *trans*- $3_b\text{-H}$ ), 6.26 (d,  $J=11.4$  Hz, 1H, *cis*- $3_b\text{-H}$ ), 7.88 (dd,  $J=18.3, 11.4$  Hz, 1H,  $3_a\text{-H}$ ), 9.47, 9.52 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr)  $\nu$ : 2970~2854 (C—H), 1742, 1698 (C=O), 1610 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ 。Anal. calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{I N}_4\text{O}_3$ : C 60.54, H 5.23, N 8.31; found C 60.76, H 5.08, N 8.18。

### 1.4 20-硝基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(6)的合成

将 200 mg 的 **1** (0.365 mmol) 溶解于 50 mL 二氯甲烷中, 冷却至 0 °C, 剧烈搅拌下滴加溶解于 5 mL 乙酸的 0.2 mL 浓硝酸, 滴加完毕后在相同温度下搅拌反应 2h, 然后加入 50 mL 水, 用 5% 的碳酸氢钠溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥后减压除去溶剂, 通过柱层析分离混合物[展开剂:  $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{正己烷})=1:3$ ]得黑绿色固体 **6** (104 mg, 48%)。m.p. 253~257 °C; UV-vis ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda_{\text{max}}$ : 412 (1.00), 480 (0.04), 510 (0.08), 546 (0.11), 624 (0.06), 678 (0.44) nm;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -1.96 (brs, 1H, NH), -1.92 (brs, 1H, NH), 1.50 (d,  $J=7.2$  Hz, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.59 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H,  $8_b\text{-CH}_3$ ), 2.42~2.82, 2.03~2.24 (each m, 4H,  $17_a+17_b\text{-H}$ ), 3.07, 3.12, 3.54, 3.59 (each s, each 3H,  $\text{CH}_3+\text{OCH}_3$ ), 3.47 (q,  $J=7.7$  Hz,  $8_a\text{-H}$ ), 4.22 (dd,  $J=8.9, 3.2$  Hz, 1H 18-H), 4.72~4.81 (m, 1H, 17-H), 5.12 (d,  $J=20.0$  Hz, 1H,  $13^2\text{-H}$ ), 5.18 (d,  $J=20.0$  Hz, 1H,  $13^2\text{-H}$ ), 6.11 (dd,  $J=17.8, 1.2$  Hz, *trans*- $3_b\text{-H}$ ), 6.20 (dd,  $J=11.5, 1.2$  Hz, *cis*- $3_b\text{-H}$ ), 7.76 (dd,  $J=17.8, 11.5$  Hz,  $3_a\text{-H}$ ), 9.33, 9.45 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr)  $\nu$ : 2974~2852 (C—H), 1741, 1706

(C=O), 1643 (C=N), 1614 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ 。Anal. calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_5$ : C 68.79, H 5.94, N 11.80; found C 68.59, H 5.79, N 11.68。

### 1.5 3-(1-羟基乙基)-20-溴-3-脱乙烯基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(8)的合成及其酸性条件的脱水反应

在 5 mL 30% 溴化氢乙酸溶液中溶解 150 mg 化合物 **1** (0.273 mmol), 室温搅拌反应 8 h, 然后向反应体系加入 100 mL 二氯甲烷和 80 mL 水进行分层; 先后用 10% 碳酸氢钠溶液和水洗涤所得有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后通过柱层析分离混合物[展开剂:  $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{正己烷})=1:1$ ], 得黑色固体 **7** (105 mg, 68%), 其物理及分析数据与文献[9]一致。

按照化合物 **5** 的合成方法, 对所得吡吩 **7** 实施亲电溴代反应得黑绿色固体 **8** (63%)。m.p. 234~236 °C; UV-vis ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda_{\text{max}}$ : 412 (1.00), 478 (0.07), 522 (0.12), 554 (0.13), 620 (0.06), 674 (0.40) nm;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -2.28 (br, 1H, NH), -1.81 (br, 1H, NH), 1.51 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $8_b\text{-CH}_3$ ), 1.59 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 2.02~2.36, 2.40~2.63 (each m, 4H,  $17_a\text{-H}+17_b\text{-H}$ ), 3.14, 3.25, 3.54, 3.68 (each s, each 3H,  $\text{CH}_3+\text{OCH}_3$ ), 3.58 (q,  $J=7.2$  Hz,  $8_a\text{-H}$ ), 4.09~4.22 (m, 1H, 17-H), 4.62~4.78 (m, 1H, 18-H), 5.02 (s, 2H,  $13^2\text{-H}$ ), 6.10~6.24 (m, 1H,  $3_a\text{-H}$ ), 9.33, 9.89 (each s, each 1H, *meso*-H); IR (KBr)  $\nu$ : 2970~2847 (C—H), 1731, 1696 (C=O), 1614 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ 。Anal. calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{Br N}_4\text{O}_4$ : C 63.25, H 5.78, N 8.68; found C 63.44, H 5.93, N 8.49。

将 125 mg 的 **1** (0.194 mmol) 溶解于 50 mL 干燥苯中, 加入 15 mg 对甲苯磺酸回流反应 2 h, 冷却后加入 25 mL 水, 先后再用 5% 的碳酸氢钠和水洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥后减压除去溶剂, 通过柱层析分离混合物[展开剂:  $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{正己烷})=1:3$ ]得黑绿色固体 **1** (83 mg, 78%)。

### 1.6 20-硝基焦脱镁叶绿酸-a 甲酯(6)的酸性和碱性还原反应

于 80 mL 二氯甲烷中溶解 120 mg 硝基吡吩 **6** (0.202 mmol), 在室温条件下, 搅拌加入 1 g 还原铁粉, 然后, 搅拌滴加浓盐酸并 TLC 检测反应进程。反应完毕后加入 50 mL 冰水静止分层, 分出有机层经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析分离混合物[展开剂:  $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{正己烷})=1:2$ ]分别得到黑绿色固体 **1** (52 mg, 47%) 和 **7** (18 mg, 16%)。

将含有 102 mg 硝基吡吩 **6** (0.172 mmol) 的 25 mL 乙醇溶液温热到 50 °C, 然后加入 50 mg 钨碳催化剂, 缓慢滴入 0.5 mL 水合联氨, 再加入 30 mg 钨碳催化剂, 搅拌回流 1 h, 滤出催化剂, 向反应体系加入 30 mL 冰水和 50 mL 二氯甲烷, 分出有机层, 用无水硫酸钠干燥, 浓

缩, 柱层析分离混合物[展开剂:  $V(\text{乙酸乙酯}): V(\text{正己烷})=1:2$ ]分别得到黑绿色固体 **1** (14 mg, 15%) 和 **11** (37 mg, 39%), 其物理及分析数据与文献[12]一致。

## 2 结果与讨论

卟啉是由亚甲基环链四吡咯所组成大环分子, 其周环的离域体系共振于由两个碳碳双键桥连的二氮杂[18]轮烯的芳香结构之间, 而每一个吡咯单元还存在着相对独立的 5 原子 6 电子芳香体系, 其中每个  $\beta$ -位或者每个 *meso*-位的电荷分配彼此相同(图 1  $A_1$ - $B_1$ )。由于吡咯环中的四个碳原子处于卟啉周环参与氮杂轮烯的共轭而贡献部分电荷, 吡咯单元只有通过拉动亚甲基碳上的电荷来维持其芳香性, 因此形成了吡咯和桥碳正负交替的电荷分布(图 1,  $A_3$ )。焦脱镁叶绿酸-a 甲酯与一般的对称卟啉不同, 其 D-环为还原的二氢吡咯而属于卟吩体系。由于卟吩中的还原吡咯子环不存在芳香性质, 对邻接亚甲基上的电荷并没有施加影响, 因此出现有别于卟啉的区域性正负交替的电荷分布, 还原环所连接的 *meso*-位碳带有相对较多的电荷密度(图 1,  $B_3$ ), 与其他 *meso*-位相比, 其氢谱的化学位移明显出现在相对高场。

由于焦脱镁叶绿酸-a 甲酯 D-环上 17-18 位碳碳双键的饱和, 卟吩大环不能如同卟啉一样形成二氮杂[18]轮烯的互变的芳香结构, 但可以与四氮杂环多烯 **b** 形成共振体系(图 1,  $A_2$ - $B_2$ )。还原吡咯 D 环的非芳香性和  $B_2$  (16 原子 18 电子氮杂轮烯结构) 结构中大  $\pi$  键的多电子性, 赋予给 20-*meso*-位以较高的电荷密度, 一系列亲电取代反应的发生充分反映出 20-位碳具备典型的芳香族环系的亲核反应特征。

叶绿素衍生物的亲电取代反应及其逆反应可能经历以下过程(图 2): 20-位 *meso*-碳首先进攻亲电试剂形成二氮杂 18-轮烯正离子 **a**, 进而去质子恢复卟吩大环共

轭体系给出取代产物 **b**。观察亲电取代的各种反应条件和分析反应中间态 **a** 的结构可以发现, 亲电试剂所占有的空间大小和取代基上电荷的分配状况是影响反应速度和产物稳定性的主要因素。当亲电试剂与卟吩大环相接触而转化成类  $\sigma$  络合物 **a** 时, 连于 20-位和 18-位上的 4 个原子处于完全重叠的构象, 亲电试剂的空间结构越大则对中间态 **a** 的形成越不利, 即使离去氢质子恢复了卟吩的芳香性而形成分子 **b**, 取代基团 E 与 18-位甲基仍然存在着相互排斥的立体关系。无论在中间态结构 **a** 还是产物结构 **b**, 取代基团所占有的空间范围的大小, 对亲电取代反应的速度和反应走向都起到一个决定性的作用。

20-*meso*-亲电取代的逆反应可能经由以下途径(图 2): 当形成分子 **b** 以后, 由于亲电基团的介入, 其 20-位的多电子性已经不复存在, 加上取代基团 E 在 *meso*-位所形成的立体障碍, 难于在破坏氮杂轮烯芳香性的前提下, 再度形成类  $\sigma$  络合物 **a** 而发生相应的亲核性逆反应。而更有可能借助体系中的碱性物种 **B**, 利用取代基本身电荷分配的不均匀性而在色基环外发动亲电进攻, 再经电子转移夺取亲电性取代基团, 并将负电荷固定在 20-位平行于共轭大环平面的  $sp^2$  轨道上, 形成的负离子中间体 **c**, 进而再与质子结合回归到起始原料 **1**。这种通过取代基间接发生亲核进攻并消去亲电基团的反应过程, 既没有损失氮杂轮烯的芳香稳定结构, 也没有形成高位阻的类  $\sigma$  络合物 **a**。而且, 与一般由 p 轨道承受一对电子的负碳离子相比, 成对电子处在  $sp^2$  杂化轨道上的碳负离子中间体 **c** 应该具有相对更高的稳定性。

20-硝基卟吩 **6** 在酸碱性条件下的还原反应都得到起始原料 MPPa (**1**) 的反应结果, 证实了卟吩亲电取代逆反应的可能过程。在酸性还原的条件下, 20-位硝基首先质子化形成中间体 **d**, 然后水分子的孤对电子进攻硝基

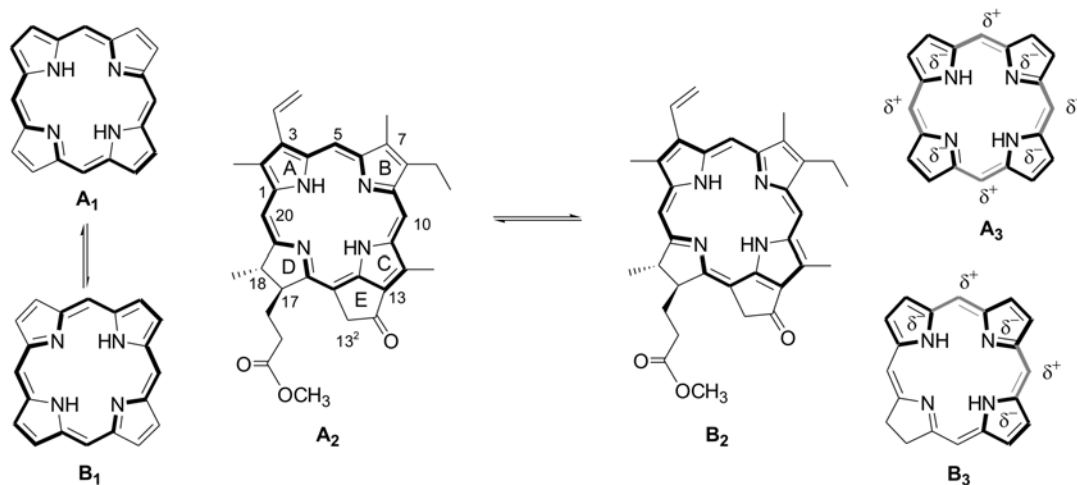


图 1 卟啉和卟吩的共轭体系

Figure 1 Conjugated system of porphyrin and porphine

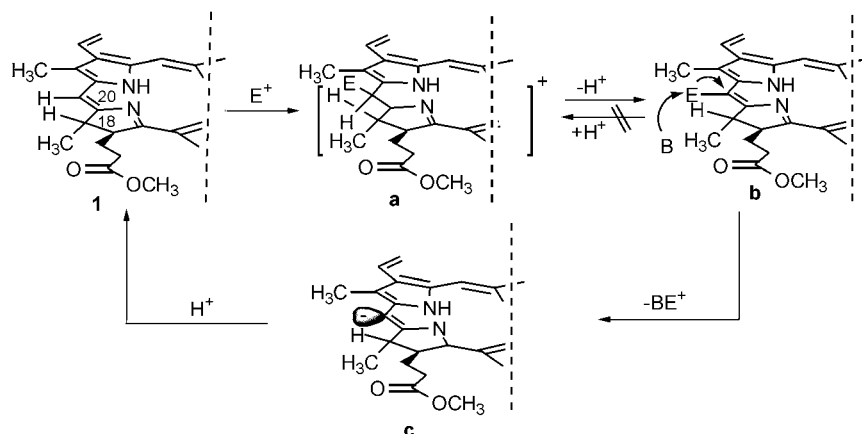


图2 焦脱镁叶绿酸-a 甲酯的亲电取代反应及其逆反应的可能机理

Figure 2 Possible mechanism of the electrophilic substitution reaction of methyl pyropheophorbide-a

给出中间体 **e**, 消去质子后转化成多羟氧胺 **f**, 进一步离去一分子质子化硝酸给出负碳离子 **c**, 最后再与体系中的质子结合逆转成起始原料 **1**. 相反, 在碱性的联胺还原反应中, 氢氧负离子直接实施对硝基氮原子的进攻而生成氮氧负离子 **g**, 经过电子转移消去硝酸分子形成负碳离子 **c**, 然后夺取溶液的质子完成亲电取代逆反应(图 3).

观察卤取代卟吩的分解反应可以发现, 除了碱性物种对 20-位取代基团的亲电作用以外, 2-位和 18-位甲基

的空间排斥也形成了促使取代基团从卟吩大环上离去的驱动力. 氯代卟吩 **2** 在 80 °C 下基本不发生分解, 溴代卟吩 **8** 在相同温度下的脱水反应则全部离去 20-位溴原子, 而碘代卟吩 **5** 在有水环境中于室温条件下即可失去碘原子而回归到原料. 很显然, 取代基团所占的空间越大, 则越容易从卟吩大环上离去而发生逆向反应. 另一方面, 卤原子的可极化度与原子半径成正比, 其电荷分配的不均匀程度也随之增加, 因此, 更加容易与体系中的碱性物种发生作用.

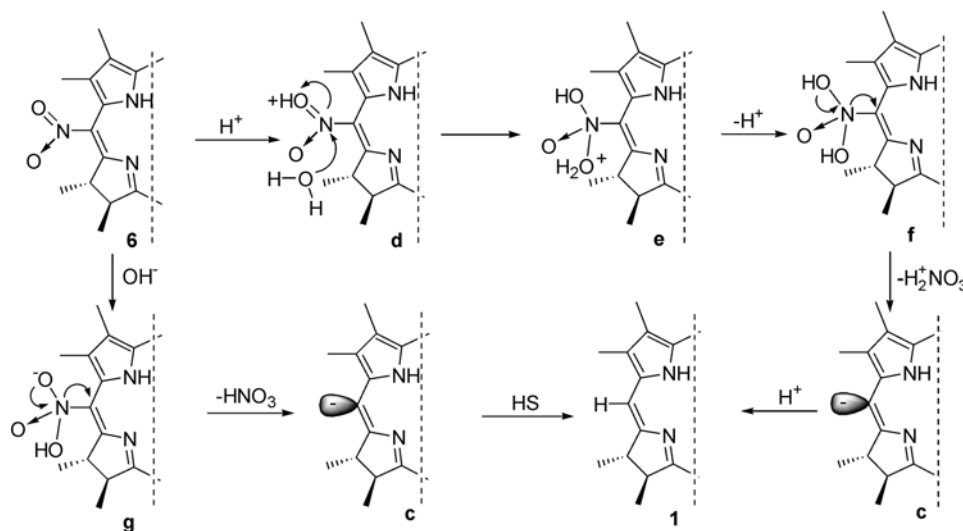


图3 酸碱条件下 20-位硝基离去的可能反应机理

Figure 3 Possible mechanism for the leaving of nitro group of 20-nitro porphine at acid and base condition

## References

- 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.
- Steruberg, E. D.; Dolphin, D. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4151.
- Rungta, A.; Zheng, G.; Missert, J. R.; Potter, W. R.; Dougherty, T.; Pandey, R. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1463.
- Zheng, G.; Potter, W. R.; Camacho, S. H.; Missert, J. R.; Wang, G.-C.; Bellnier, D. A.; Henderson, B. W.; Michael, H.; Rodgers, M. A. J.; Dougherty, T. J.; Pandey, R. K. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1540.
- Rungta, A.; Zheng, G.; Missert, J. R.; Potter, W. R.;

- Dougherty, T.; Pandey, R. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1463.
- 6 Wang, J.-J.; Han, G.-F.; Wu, X.-R.; Shim, Y.-K. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 101 (in Chinese).  
(王进军, 韩光范, 邬旭然, 沈荣基, *有机化学*, **2005**, *25*, 101.)
- 7 Wang, J.-J.; Li, J.-Z.; Wu, X.-R.; Shim, Y.-K. *Chin. J. Chem.* **2006**, *24*, 933.
- 8 Wang, J.-J.; Ji, J.-Y.; Jing, J.-R.; Li, J.-Z.; Han, G.-F.; Shim, Y.-K. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 470 (in Chinese).  
(王进军, 纪建业, 荆济荣, 李家柱, 韩光范, 沈荣基, *有机化学*, **2006**, *26*, 470.)
- 9 Wang, J.-J.; Wu, X.-R.; Shim, Y.-K. *Chin. J. Chem.* **2005**, *23*, 76.
- 10 Wang, J.-J.; Han, G.-F.; Wu, X.-R.; Wang, L.-M.; Shim, R.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 537 (in Chinese).  
(王进军, 韩光范, 邬旭然, 王鲁敏, 沈荣基, *有机化学*, **2004**, *24*, 537.)
- 11 Smith, K. M.; Gogg, D. A.; Simpson, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4946.
- 12 (a) Smith, K. M.; Bushell, M. J.; Rimmer, J.; Unsworth, J. F. *Bioorg. Chem.* **1980**, *9*, 1.  
(b) Kenner, G. W.; McComb, S. W.; Smith, K. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 2517.

(Y0704131 ZHU, H. F.; LING, J.)