

香豆素类衍生物的质谱研究

季小慎

(解放军药物化学研究所 北京 102205)

王雪峰

(中国医药研究开发中心 北京 100083)

[摘要]本文报道 3 个 7-取代-3-苯基香豆素衍生物的质谱裂解规律。由于 3-苯基的取代使得整个分子呈高度共轭,因而分子稳定性高。7-OH 和 7-CH₃O 取代时,分子离子峰为基峰;7-CH₃COO 取代时,脱 CH₃CO 的碎片为基峰。

关键词:香豆素 衍生物 质谱

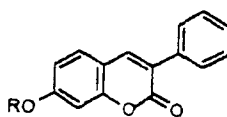
1 引言

香豆素类化合物具有广泛的生理活性^[1],国外新近上市的 Centchroman 就是该类化合物,具有抗孕、抗肿瘤活性^[2,3]。7-甲氧基-3-苯基香豆素是该药关键的中间体。我们在合成该药时,分别得到了 7-OH、CH₃COO 和 CH₃O 取代的衍生物,并对它们的质谱进行了研究。

2 结果与讨论

化合物结构如图 1,质谱结果见表 1。

从测定结果看出,由于香豆素在 3-位上引入了苯基,因而使得整个分子呈高度共轭,非常稳定。因此,在质谱上分别表现为分子离子峰为基峰。化合物 3 是因为 CH₃CO 易断裂,所以 m/z 238 ($M - \text{CH}_3\text{CO}$) 为基峰。以上分子的稳定性也表现在化学反应上。我们对化合物 2 分子中吡喃酮环上 C=C 双键在诸多条件下进行 Fridel-Crafts 反应均未获成功。说明该 C=C 双键高度离域化。



1. R=H
2. R=CH₃
3. R=CH₃CO

图 1 化合物结构

1995 年 6 月 21 日收

通讯联系人(现在空军总医院药理科,北京 100036)

表 1 化合物质谱数据

化合物	EIMS (m/z , %)
1	238(M^+ , 100) 210(95) 181(80) 153(15)
2	252(M^+ , 100) 224(25) 209(90) 181(5) 152(15) 105(10)
3	280(M^+ , 10) 238($M-CH_3CO$) 210(80) 152(20) 115(8) 105(5)

从表 1 碎片峰可以看出, m/z 209(210) 为化合物中吡喃酮环丢失 CO 以及 7-位丢失 CH_3CO 或 CH_3 时, 形成稳定的醌式结构而成的碎片峰, 该峰强度仅次于基峰, 非常典型。Barens^[4]等在香豆素类化合物的质谱研究中有相似结论。

化合物 1~3 的质谱见图 2。

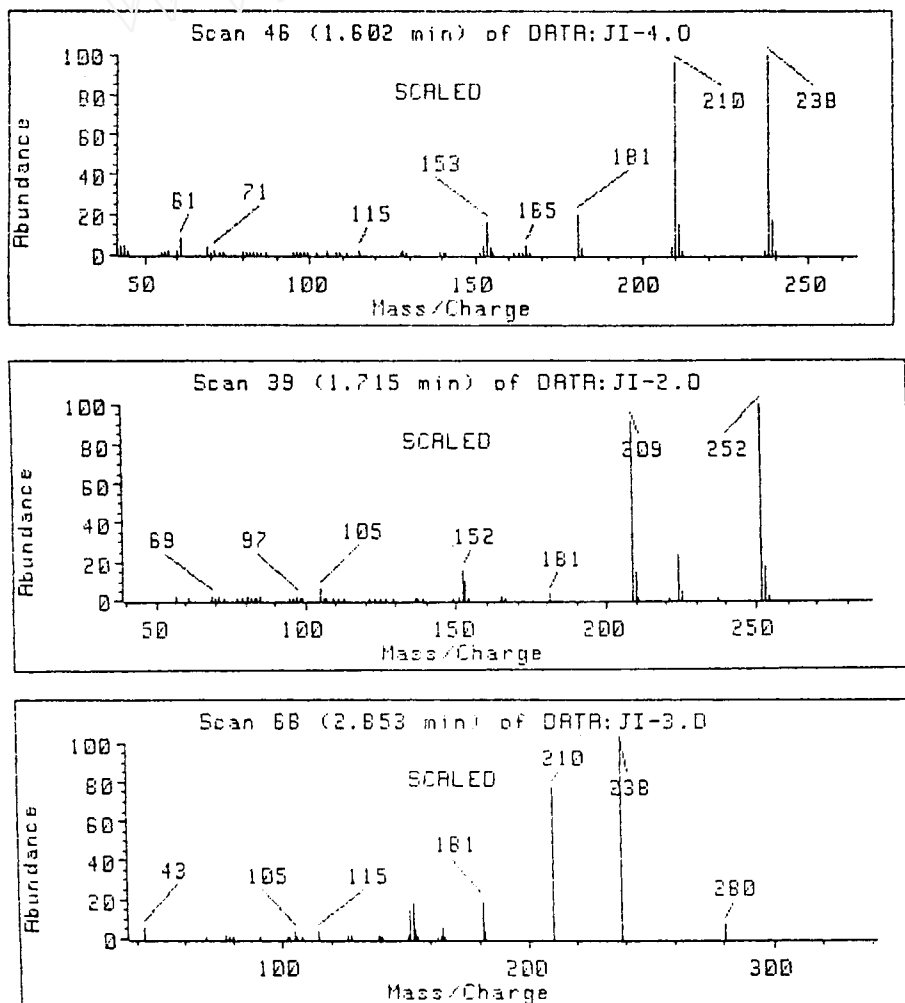


图 2 化合物 1~3 的质谱

图 3 以 7-甲氧基-3-苯基香豆素为例, 说明其质谱裂解过程。醌式结构碎片经再次失去 CO 后, 形成 m/z 181(5) 的环戊二烯并合苯取代呋喃环结构的碎片, 该碎片经重排失去 CO 或直接失去苯基, 从而形成 m/z 152(15) 和 105(10) 碎片。

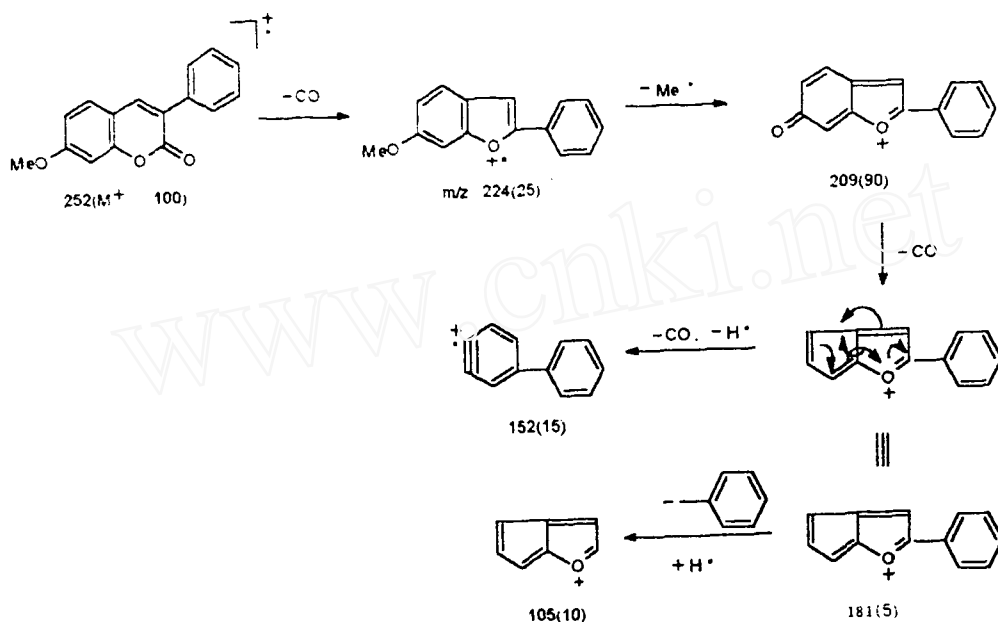


图3 7-甲氧基-3-苯基香豆素质谱裂解过程

通过对上述3个香豆素类化合物的质谱考察,对今后解析类似化合物的质谱行为时,可能有所借鉴。

3 实验

熔点用 Metter FP 5 型熔点仪测定(温度计未经校正);质谱仪为 HP 5890-5988A 型 GC/MS;EI,电离电压 20eV;核磁共振仪为 Varian 500 型;薄层层析用硅胶 GF254 为(青岛海洋化工厂产品);实验所用试剂、溶剂均为 AR 级。

7-乙酰氧基-3-苯基香豆素(化合物 3):苯乙酸 35g(0.25mol),2,4-二羟基苯甲醛 35g(0.25mol),Ac₂O 150mL,Et₃N 20mL,加热溶解后,呈深红色透明液,缓慢回流 2h,TLC 检测。放置过夜,出现大量结晶,抽滤,水洗,干燥。得 42g 白色针状结晶,mp184-185℃(文献值 184-185℃),产率 60%。EIMS(*m/z*, %):280(M⁺,10),238(100),210(80),181(20),152(20)。¹HNMRδ_{ppm}(CDCl₃):2.35(3H,s,CH₃CO),7.06(1H,dd,J=8.0Hz,J=2.0Hz),7.14(1H,d,J=2.0Hz),7.42(3H,m),7.53(1H,d,J=8.0Hz),7.68(2H,d,J=8.2Hz),7.78(1H,s,C=CH)。

7-甲氧基-3-苯基香豆素(化合物 2):7-乙酰氧基-3-苯基香豆素(化合物 3)14g(0.05mol),K₂CO₃7g(0.05mol),C₂H₅OH 50mL,H₂O 20mL,CH₃I 14g(0.1mol),加热,有部分不溶物。回流至固体全溶后,再维持反应 2h,放置过夜,出现白色针状结晶,抽滤,水洗,干燥。得白色针状结晶 11.4g,mp 123.9℃(文献值 125-127℃),产率 90%。EIMS(*m/z*, %):252(M⁺,100),224(25),209(90),181(5),152(15),105(10)。¹HNMRδ_{ppm}(CDCl₃):3.88(3H,s,CH₃O),6.84(1H,d,J=2.5Hz),6.86(1H,dd,J=8.5Hz,J=2.5Hz),7.35-7.42(4H,m),7.68(2H,d,J=7.5Hz),7.75(1H,s,C=CH)。

7-羟基-3-苯基香豆素(化合物 1):7-乙酰氧基-3-苯基香豆素(化合物 3)280mg(1mmol),加 5mL 乙醇溶解,加 3mL 30%NaOH(aq),回流 1h,TLC 表明反应完成,15%HCl 酸化,放置过夜,有无色片状结晶出现,抽滤,干燥。得 215mg 白色片状结晶,mp 207-208℃(文献值 207-208℃),产率 90%。¹HNMR δ_{ppm} (CD₃COCD₃):6.81(1H,d,J=2.0Hz) 6.89(1H,dd,J=8.0Hz,J=2.0Hz),7.36-7.46(3H,m),7.61(1H,d,J=8.0Hz),7.75(2H,d,J=8.5Hz),8.06(1H,s,C=CH)。

参 考 文 献

- 1 Fenor G. The Metabolism and Biological Actions of Coumarins. in Ellis G P *et al.* Progress in Medicinal Chemistry, 1974; 10: 85
- 2 Drugs Fut, 1990; 15: 734
- 3 Drugs Fut, 1991; 16: 654
- 4 Barnes C S *et al.* Austral J Chem, 1964; 17: 975

Study on Mass Spectrometry of Derivatives of Coumain

Ji Xiaoshen

(Beijing Institute of Pharmaceutical Chemistry, PLA,
Beijing 102205, China)

Wang Xuefeng

(The National Institute of Pharmaceutical Research and
Development, Beijing 100083, China)

Received 1995-06-21

Abstract

The mass spectra fragmentation patterns of 7-Hydroxy (Methoxy, Acetoxy)-3-phenylcoumarin are reported. It is because of replacement of 3-phenyl that molecule shows high degree of conjugation. Therefore, the molecular ions are the base peak when 7-position is hydroxy or methoxy group and M-CH₃CO fragment ion is the base peak when 7-position is CH₃COO.

Key Words: coumarin, derivative, mass spectrum