

喹诺酮类药物负离子质谱研究

郭寅龙 郁昆云 相秉仁 安登魁

(中国药科大学分析计算中心,南京 210009)

摘要 运用电子轰击离子化(EI)/傅立叶变换离子回旋共振(FTICR)质谱技术实现了喹诺酮类药物负离子质谱的测定,并对实验条件做了详细的探讨。通过七种药物的负离子质谱的研究,发现了一种极有规律性的裂解方式及这种裂解方式产生的、具有较高稳定性的特征负离子。

关键词 喹诺酮类药物; 负离子质谱; 傅立叶变换离子回旋共振质谱法; 电子轰击离子化

喹诺酮类药物具有抗菌活性强、抗菌谱广的特点,品种日益增多,成为抗生素的一个新的家族,这需要对这类药物的理化性质进行深入的研究。喹诺酮类药物具有特殊的电负性,其 EI 负离子质谱能够提供有用的信息,但通常由于负离子质谱灵敏度低,难以检测,多年来一直没有受到人们的重视。我们运用 FTICR 快速的数据变换能力,通过大量的累加,提高负离子检测的灵敏度,在保留高分辨率性能的前提下实现了一种简便的负离子质谱测定方法。通过对喹诺酮类七种药物(结构见图 1)的研究,发现了一种极有规律性的裂解方式及这种裂解方式产生的、具有较高稳定性的特征负离子,为此类药物提供了新的质谱特征,成为其正离子质谱的补充。

1 实验部分

1.1 仪器与药品

Exrel F1MS-2000 傅立叶变换离子回旋共振质谱仪^[1],超导磁体,磁场强度 3 T,双池(离子源池及分析池)结构^[2],FTMS-2000 数据工作站。喹诺酮类七种药物均为合格原料药。

1.2 质谱测定

取样品约 100 ng 置于玻璃小样品管底部,将其插入自动进样杆顶端,送入离子源池,待源池压力降至 4.7×10^{-6} Pa 时开始实验,先用 EI 方式进行程序升温检测正离子,得到完整的气化曲线后重新装样约 300ng,直接将进样杆顶端温度设置为气化曲线峰值

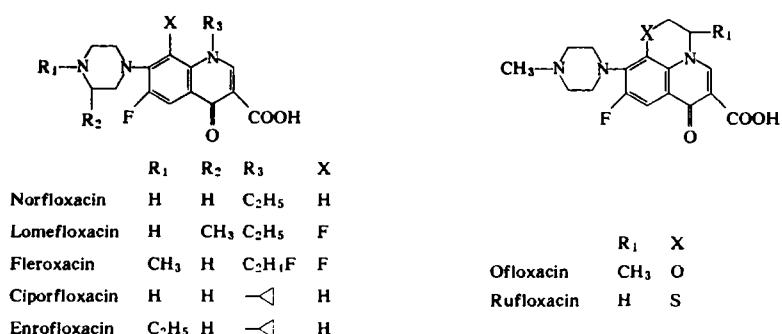
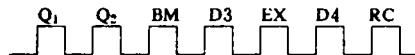


Fig 1. The Structures of quinolone drugs

收稿日期 1994-09-29

温度(七个样品均在250~350℃),用下列程序测定质谱:



Q_1 和 Q_2 过程分别在两块阱板上先后施加较大的正电压(9.75 V)和负电压(-9.75 V),以清除池中残存的负、正离子,时间为2 ms。BM过程恢复阱电压至-1.5 V后,启动电子枪,使电子束穿过分析池和源池使气态样品分子离子化;在阱电压的作用下,正离子及时地被清除,而负离子以足够小的半径在池的中线周围做回旋运动;为使形成的离子捕获在源池中,此过程中间板施以-1.5 V电压;电子轰击的时间为25 ms,能量1.0~10 eV,电流3 μA。D3过程为离子激发前的延滞,设置延滞时间为100 ms,以保证正离子的排除及负离子的形成。EX过程发射射频信号对待测负离子进行激发,采用0~2.6 MHz宽范围扫描,相当于质量范围18~500以上,扫描速率1 KHz/μs,激发能量衰减为0。D4过程为自激发至信号采集时间的延滞,时间为通常的200 μs。RC过程接收象电流信号得到负离子的时域谱。多次重复以上测定过程,将时域谱累加,以消除随机噪声的干扰,提高负离子检测的灵敏度。累加后的时域谱经过傅立叶变换处理得频域谱,再通过标准品质量坐标校正就转换成为质谱。图2为 ofloxacin 的 EI/FTICR 负离子质谱。

1.3 质量校正

全氟三丁胺(PFTBA)经气化进样器进入

Ofloxacin:

Measured Mass 319.096126

| Formula Mass | Diff. (ppm) | RDB | Formula |
|--------------|-------------|------|---------------------------|
| 319.109959 | -43.35 | 9.5 | 12C16 1H16 1604 14N2 19F1 |
| 319.096240 | -0.36 | 14.0 | 12C18 1H13 1603 14N3 |
| 319.097383 | -3.94 | 10.0 | 12C15 1H14 1604 14N3 19F1 |

Ciprofloxacin:

Measured Mass 290.095869

| Formula Mass | Diff. (ppm) | RDB | Formula |
|--------------|-------------|------|---------------------------|
| 290.107219 | -39.12 | 9.0 | 12C15 1H15 1603 14N2 19F1 |
| 290.093501 | 8.16 | 13.5 | 12C17 1H12 1602 14N3 |
| 290.094644 | 4.22 | 9.5 | 12C14 1H13 1603 14N3 19F1 |

源池,在压力 4.7×10^{-6} Pa左右,依照质谱测定方法测定,得到质谱校正表。

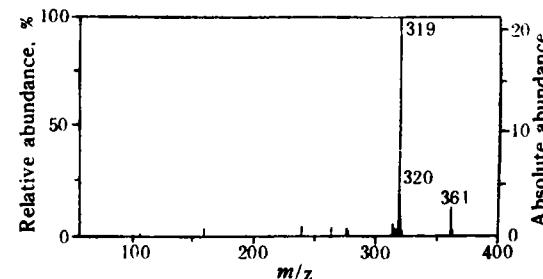


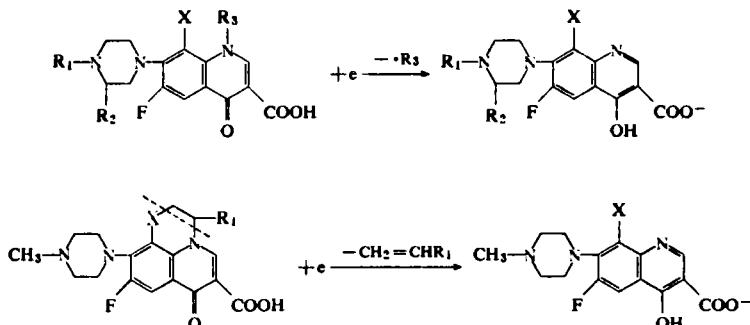
Fig. 2. Negative ion mass spectrum of ofloxacin

2 结果与讨论

1)从图2可以看出,一般化合物的负离子质谱都不象它们的正离子质谱那样复杂。虽然负离子质谱提供的信息量不是很大,但是化合物的负离子的检出将成为该化合物结构的重要信息^[3,4]。对于一些化合物,还可以检出分子负离子,如图2中 m/z 361为 ofloxacin 的 M^- ,这对研究有机化合物的分子量是极为有用的。

2)通过对喹诺酮类七个药物的负离子质谱测定,依次检出质荷比为290, 322, 322, 290, 318, 319, 332的负离子。对此类药物中两种不同结构类型的典型药物 ofloxacin 和 ciprofloxacin 进行了准确质量测定,分别以其分子负离子峰为内标,319和290的测定质量为319.096126和290.095869,由仪器的元素组成计算程序给出下述结果:

最可能的元素组成为 $C_{15}H_{14}O_4N_3F$ 和 $C_{14}H_{13}O_3N_3F$, 与式量的误差为 5 ppm 以内。故这种离子的可能裂解方式为:



这种离子相对于这类化合物产生的分子负离子非常稳定,一般是这类化合物负离子质谱的基峰,而正离子质谱中在此位置未发现这种离子,表明这类化合物的正离子质谱测定中不存在这种裂解方式。这将使喹诺酮类药物负离子质谱成为其正离子质谱的补充。

3) 在负离子质谱测定中,用 EI 进行离子化,一般宜采用低电子束能量,这有利于待测分子的电负性基团接收电子;反之,待测分子将在高能量电子的撞击下,失去电子形成正离子。

4) 在激发过程中,受激离子的回旋半径(r)与激发能量(E)和受激时间(t)存在以下关系:

$$t = \frac{2\pi B}{E}$$

B 为磁场强度。调节扫描速度和激发衰减,在

射频激发结束后,受激离子在不发生与池碰撞淬灭和逸出检测池的情况下,回旋半径应接近池半径,以提高检测的灵敏度。

5) 在接收信号过程中,由于负离子信号较弱,因此需要通过大量的信号累加消除随机噪声的干扰,以提高信噪比,本实验采用了 1000 次左右的累加。

参 考 文 献

- 1 安登魁,张正行,盛龙生编. 药物分析. 济南出版社,1992. 268
- 2 姜春刚,盛龙生,安登魁. 傅里叶变换质谱技术的新进展及其应用. 见:中国药科大学期刊编辑部编. 药学进展选论. 南京大学出版社,1991. 210
- 3 盛龙生,安登魁. 傅里叶变换质谱法. 中成药研究,1986, (5);32
- 4 Yingwu Yin, Yuan Ma, Yufen Zhao, et al. Negative-ion fast atom bombardment mass spectrometry of *N*-phosphoamino acids. *Org Mass Spectrom*, 1994, 29(4);201

Negative Ion Mass Spectra of Quinolone Drugs

Guo Yinlong, Yu Kunyun, Xiang Bingren, An Dengkui

Analytical and Computer Center, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract Electron impact(EI)/Fourier transform ion cyclotron resonance(FTICR) mass spectrometry was developed to study the negative ion mass spectra of 7 quinolone drugs. One kind of the regular fragmentation pathway was found. The negative ions produced by the pathway have high stability. The experimental conditions were discussed in detail.

Key words Quinolone drugs; Negative ion mass spectrometry; Fourier transform ion cyclotron resonance(FTICR) mass spectrometry; Electron impact(EI)