

# 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结构信息, 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

Extrel F1MS-2000 傅立叶变换离子回旋共振质谱仪<sup>[1]</sup>, 超导磁体, 磁场强度 3 T, 双池(离子源池及分析池)结构<sup>[2]</sup>, 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  $4.7 \times 10^{-6}$  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 300 ng, 直接将进样杆顶端温度设置为气化曲线峰值

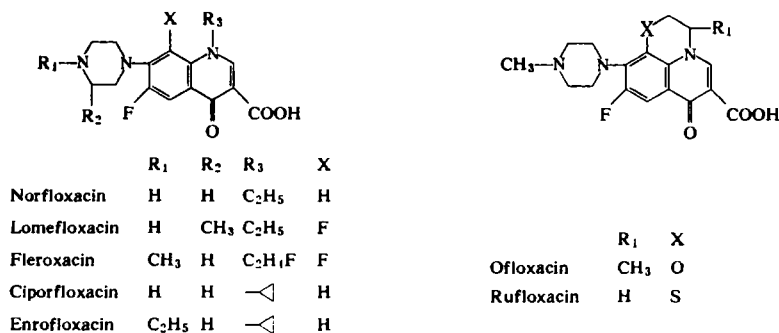
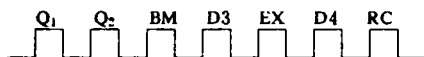


Fig 1. The Structures of quinolone drugs

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<sub>1</sub>和 Q<sub>2</sub>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,时间均为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 16O4 14N2 19F1
319.096240	−0.36	14.0	12C18 1H13 16O3 14N3
319.097383	−3.94	10.0	12C15 1H14 16O4 14N3 19F1

Ciporfloxacin:

Measured Mass 290.095869

Formula Mass	Diff. (ppm)	RDB	Formula
290.107219	−39.12	9.0	12C15 1H15 16O3 14N2 19F1
290.093501	8.16	13.5	12C17 1H12 16O2 14N3
290.094644	4.22	9.5	12C14 1H13 16O3 14N3 19F1

源池,在压力 $4.7\times10^{-6}$ Pa 左右,依照质谱测定方法测定,得到质谱校正表。

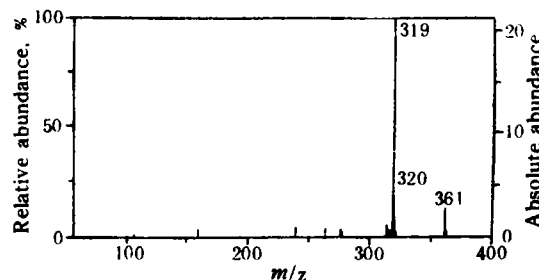


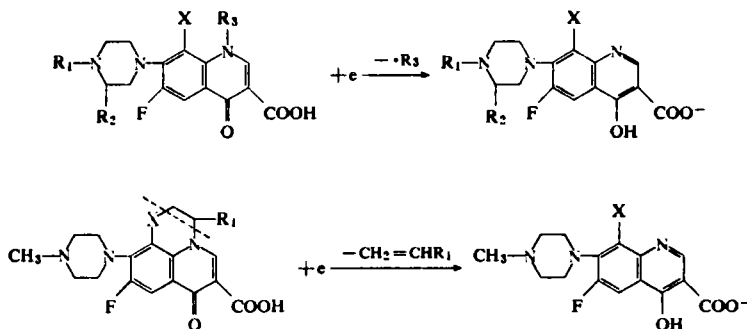
Fig 2. Negative ion mass spectrum of ofloxacin

## 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<sup>[3,4]</sup>。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 Spectrum*, 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)