

氨基甲酸酯类化合物电喷雾多级质谱分析中 一种特殊的中性丢失CO₂的重排反应

董宇¹, 仇峰¹, 张玉峰¹, 钟大放^{1,*}, 闫存玉²

(1. 沈阳药科大学药物代谢与药物动力学实验室, 辽宁 沈阳 110016;

2. 中国科学院应用化学研究所, 吉林 长春 130022)

摘要: 采用电喷雾电离-离子阱质谱和电喷雾电离-傅立叶变换离子回旋共振质谱技术, 对2种具有氨基甲酸酯结构的化合物进行碰撞诱导解离研究。注射泵直接进样, 正离子方式检测。在其二级质谱图中主要产生[M+H-44]⁺的碎片离子, 通过对碎片离子进行精确质量测定, 证实为化合物的氨基甲酸酯部分脱去一分子CO₂而形成, 这一现象同样出现在另外5种具有氨基甲酸酯结构化合物的碰撞诱导解离分析中。推测这一包含两个化学键断裂的中性丢失可能经历特殊的分子内重排过程, 并对其重排裂解机理进行了初步探讨。
关键词: 电喷雾电离-离子阱质谱; 电喷雾电离-傅立叶变换离子回旋共振质谱; 中性丢失; CO₂; 裂解机理
中图分类号: O 657. 63; O 623. 736 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-2997(2005)01-06-04

An Unusual Rearrangement Process of Neutral Loss of CO₂ in Carbamates by Electrospray Ionization-Multistage Mass Spectrometry

DONG Yu¹, QIU Feng¹, ZHANG Yu-feng¹, ZHONG Da-fang^{1,*}, YAN Cun-yu²

(1. Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics,

Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China;

2. Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022, China)

Abstract: To investigate the fragmentation behaviors of two compounds containing carbamate group by collision induced dissociation (CID). Both electrospray ionization-ion trap mass spectrometry and electrospray ionization-Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry were used to analyze the compounds. The samples were infused into the ion source with a syringe pump and the experiments were carried out in the positive ion mode. The most abundant fragment ion in MS² spectrum was [M+H-44]⁺ ion. The accurate masses of the fragment ions suggested that the loss of 44u corresponded to the loss of CO₂. The same phenomenon was also observed in the CID analysis of other five compounds containing carbamate group. The neutral loss involving the cleavage of two bonds suggested an unusual rearrangement process. A mechanism for the loss of CO₂ has been proposed.

Key words: electrospray ionization-ion trap mass spectrometry; electrospray ionization-Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry; neutral loss; CO₂; fragmentation mechanism

收稿日期: 2004-10-13; 修回日期: 2004-11-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30472053)

作者简介: 董宇(1977~), 女(汉族), 辽宁沈阳人, 在读硕士研究生, 药物分析专业。E-mail: cutedongyu@hotmail.com

*通讯作者: 钟大放(1957~), 男(汉族), 吉林长春人, 教授, 从事药物代谢与药物动力学研究。E-mail: zhongdf@china.com



质谱技术是近年来发展迅速的分析技术之一,它不仅能提供被测物的分子质量,同时还能提供极其丰富的结构信息,因此已经成为有机化合物结构解析中的有效工具。通过研究离子与离子之间的相关性,可以更加准确、迅速地阐明有机化合物的结构。

中性碎片丢失是质谱中比较普遍的一种反应,脱去的中性碎片及形成的离子越稳定反应越易进行。如文献报道^[1],在碰撞诱导解离(CID)分析中,磺胺类化合物可以发生中性丢失SO₂的重排反应,阿得福韦衍生物可以中性丢失一分子HCHO^[2]、6-羟基氯唑沙宗可以中性丢失CO和CO₂^[3]。本工作拟对7种新合成的具有氨基甲酸酯结构的化合物进行电喷雾电离-离子阱质谱(ESI-ion trap MS)分析,并采用电喷雾电离-傅立叶变换离子回旋共振质谱(ESI-FT-ICRMS)

技术对其中2种化合物的碎片离子进行精确质量测定,探讨其中一种特殊的中性丢失CO₂的分子内重排反应,并对其机理进行初步推测。

1 实验部分

1.1 主要仪器与装置

FT-MS 7.0 T 型傅立叶变换离子回旋共振(FT-ICR)质谱仪:美国 IonSpec 公司产品,配有电喷雾离子源;LCQ 型液相色谱-离子阱质谱联用仪:美国菲尼根(Finnigan)公司产品,配有电喷雾离子源。

1.2 主要材料与试剂

化合物 1、2:北京上地新世纪生物医药研究所有限公司提供;化合物3~7:本实验室合成。此7种化合物的结构示于图1、图2;甲醇、丙酮:色谱纯;甲酸:分析纯;水:二次蒸馏水。

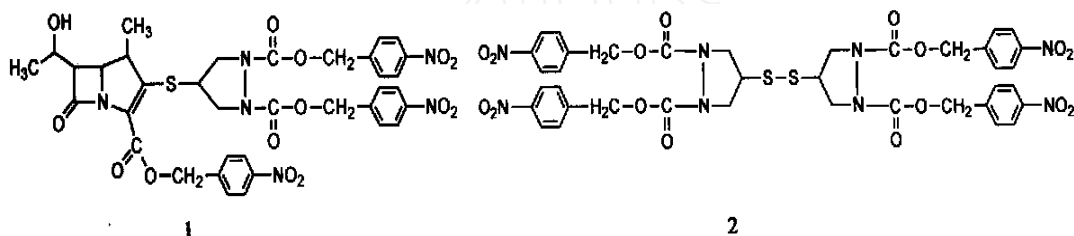


图1 化合物1和2的结构

Fig 1 Geometric structures of compound 1 and compound 2

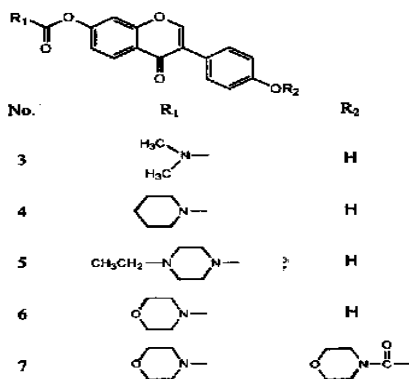


图2 化合物3~7的结构

Fig 2 Geometric structures of compound 3-7

1.3 实验条件

1.3.1 ESI-ion trap MS 分析 正离子检测方式;离子源喷射电压4.5 kV;毛细管温度180 °C;毛细管电压13 V;鞘气流速0.75 L/min;辅助气流速0.15 L/min;碰撞气:氦气;注射泵进样速度2 μL/min。

1.3.2 ESI-FT-ICRMS 分析 正离子检测方式;离子源喷射电压4 kV;离子源温度80 °C;磁场强度7 T;碰撞气:氦气;注射泵进样速度2 μL/min;仪器以化合物1和2的准分子离子[M + H]⁺作为内标物进行校正。

1.4 样品溶液的配制

分别取化合物1和2适量,用丙酮-水-甲酸(80:20:0.1,体积比)溶解,配制成浓度为50 μmol/L的待测溶液。

分别取化合物3~7适量,用甲醇溶解,配制成浓度为10 μmol/L的待测溶液。

1.5 分析方法

分别取7种化合物的样品溶液,用注射泵将其直接导入电喷雾离子源,采用正离子检测方式对其进行测定。在获得待测物的[M + H]⁺准分子离子峰后,对其进行碰撞诱导解离分析,获得相应的二级全扫描质谱图,用于待测物的裂解机理研究。

2 结果与讨论

2.1 化合物 1 和 2 的 ESI-ion trap MS 和 ESI-FT-ICRMS 分析

对化合物 1 进行 ESI-ion trap MS 分析。结果表明, 在正离子检测方式下, 主要检测到准分子离子 $[M + H]^+$ 峰 m/z 807 和加合离子 $[M + NH_4]^+$ 峰 m/z 824。对 m/z 807 进行 CD 分析, 在二级质谱图中出现的主要碎片离子为 m/z 763 和 m/z 719。与准分子离子相比较, 分别减少 44 u 和 88 u。根据化合物 1 的结构特点, 推测这两个碎片离子可能为 3 位侧链的 2 个氨基甲酸酯结构脱去一分子或二分子 CO_2 而形成, 但 m/z 763 也可能为 6 位侧链脱去一分子 CH_3CHO 而形成。为了对碎片离子进行确认归属, 采用 ESI-FT-ICRMS 技术对碎片离子进行精确质量测定。计算结果表明, $[M + H - CO_2]^+$ 及 $[M + H - 2CO_2]^+$ 理论值与实测值之间的误差均小于 10^{-6} u, 从而证实了 m/z 763 和 m/z 719 分别为化合物 1 的准分子离子脱去一分子和二分子 CO_2 而形成。

对化合物 2 进行 ESI-ion trap MS 分析。结果表明, 在正离子检测方式下, 主要检测到准分子离子 $[M + H]^+$ 峰 m/z 923 和加合离子 $[M + NH_4]^+$ 峰 m/z 940。对 m/z 923 进行 CD 分析, 在二级质谱图中出现的主要碎片离子为 m/z 879 和 m/z 835, 与准分子离子相比较, 分别减少 44 u 和 88 u, 推测为化合物 2 中的氨基甲酸酯结构脱去一分子和二分子 CO_2 而形成。采用 ESI-FT-ICRMS 技术对碎片离子进行精确质量测定。计算结果表明, $[M + H - CO_2]^+$ 理论值与实测值之间的误差为 -1.7×10^{-6} u。这一结果进一步证实了上述推测的正确性(相关图谱和数据示于图 3、图 4 和表 1)。由于化合物 2 具有 4 个对称的氨基甲酸酯结构, 理论上能够产生脱去 1~4 分子 CO_2 的碎片离子, 但在实际分析中并未全部检测到(在 ESI-ion trap MS 分析中检测到脱去一分子和二分子 CO_2 的碎片离子, 在 ESI-FT-ICRMS 分析中只检测到脱去一分子 CO_2 的碎片离子)。推测这是由于化合物 2 的质谱响应较差, 相关碎片离子的强度过低而导致的。

尽管中性丢失 CO_2 为质谱中比较普遍的现象^[3, 4], 但对于化合物 1 和 2, 这一中性丢失的发生表明该化合物在质谱裂解过程中发生了特殊的分子内重排反应。推测其重排裂解机理示于图 5, 即首先氨基甲酸酯结构中的 N 原子发生质子

化, 然后发生 N-C 键与 C-O 键的断裂, 同时形成新的 N-C 及 C-O 共价键。

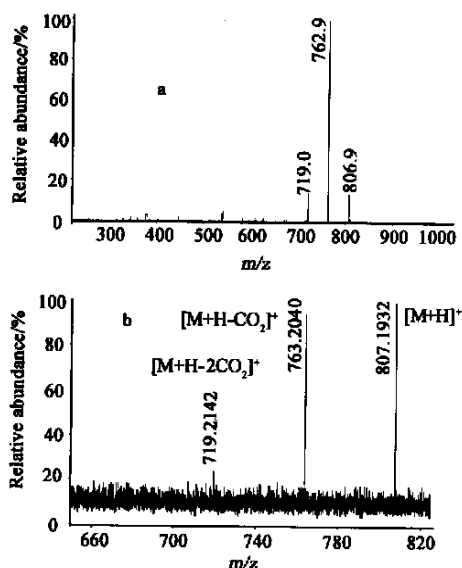


图 3 化合物 1 的二级质谱图

Fig 3 MS² spectra of compound 1

a—O btained with ESI-ion trap MS;
b—O btained with ESI-FT-ICRMS

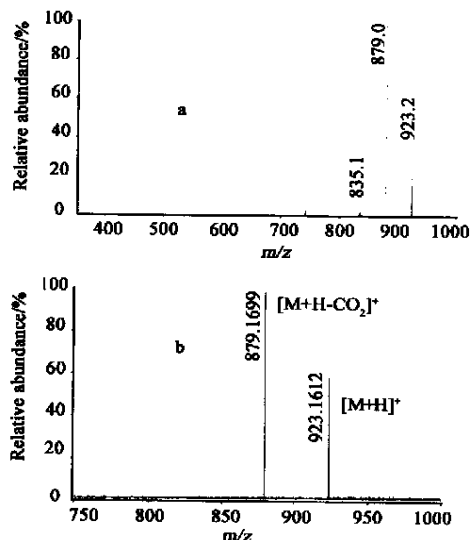


图 4 化合物 2 的二级质谱图

Fig 4 MS² spectra of compound 2

a—O btained with ESI-ion trap MS;
b—O btained with ESI-FT-ICRMS

表 1 化合物 1 和 2 的 ESI-FT-ICRMS 分析数据

Table 1 Data of fragment ions of compound 1 and compound 2 obtained with ESI-FT-ICRMS

Compound	[M + H] ⁺	[M + H - CO ₂] ⁺ (m/z)		Error (10 ⁻⁶)	[M + H - 2CO ₂] ⁺ (m/z)		Error (10 ⁻⁶)
	(m/z)	Theoretical mass	Measured mass		Theoretical mass	Measured mass	
Compound 1	807	763.2034	763.2040	0.8	719.2136	719.2142	0.8
Compound 2	923	879.1714	879.1699	-1.7	-	-	-

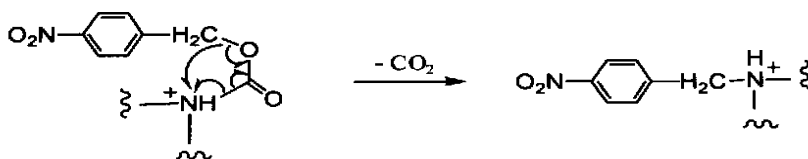


图 5 化合物 1 和 2 质谱裂解机理

Fig 5 Proposed fragmentation mechanism for compound 1 and compound 2

2.2 化合物 3~ 7 的 ESI-ion trap MS 分析

为了证实氨基甲酸酯结构中性丢失 CO₂ 的重排反应具有一定的普遍性, 对 5 种具有这一结构的大豆苷元衍生物进行了 ESI-ion trap MS 分析。在正离子检测方式下, 可以得到较强的准分子离子 [M + H]⁺ 峰, 此外, 还检测到少量加合离子 [M + NH₄]⁺、[M + Na]⁺、[2M + H]⁺、[2M + NH₄]⁺ 及 [2M + Na]⁺ 峰。对准分子离子进行 CD 分析, 在二级质谱图中均出现 [M + H - 44]⁺ 的碎片离子, 且除化合物 5 外, 均为基峰。5 种化合物的二级质谱数据列于表 2。这一结果也有力地证实了前面所做推测的正确性。

表 2 化合物 3~ 7 的二级质谱数据

Table 2 MS² data of compound 3~ 7

Compound	M S	[M + H] ⁺
	MS ²	m/z (relative abundance/%)
3	326	282(100), 269(96)
4	366	322(100), 255(26), 112(20)
5	395	351(12), 141(100)
6	368	324(100), 255(53)
7	481	437(100), 412(23), 368(18)

3 结 论

采用电喷雾电离-离子阱质谱和电喷雾电离-傅立叶变换离子回旋共振质谱技术对氨基甲酸酯类化合物进行 CD 分析时, 这类化合物可以通过分子内重排反应, 中性丢失一分子 CO₂, 生成丰度较大的 [M + H - 44]⁺ 碎片离子, 该离子可以作为此类化合物结构分析中的“诊断”离子。

致谢: 感谢北京上地新世纪生物医药研究有限公司李晶博士提供化合物 1 和 2 的样品。

参考文献:

- [1] Wang Z, Hop CECA, Kim MS, et al. The Unanticipated Loss of SO₂ from Sulfonamides in Collision-induced Dissociation [J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2003, 17: 81~ 86
- [2] Chen XY, Xing J, Zhong DF. Rearrangement Process Occurring in the Fragmentation of Adefovir Derivatives [J]. Mass Spectrom, 2004, 39: 145~ 152
- [3] Anari MR, Bakhitar R, Franklin RB, et al. Study of the Fragmentation Mechanism of 6-hydroxychlorzoxazone: Application in Simultaneous Analysis of CYP2E1 Activity with Major Human Cytochrome P450s [J]. Anal Chem, 2003, 75(3): 469~ 478
- [4] 李 柯, 钟大放. 电喷雾离子阱质谱分析喜树碱及其衍生物 [J]. 质谱学报, 2003, 24(增刊): 37~ 38