第 27 卷 第 1 期
2006 年 2 月

质 谱 学 报
Journal of Chinese Mass Spectrometry Society

Vol. 27 No. 1
Feb. 2006

哌嗪乙氧基雌酮的电子电离质谱和快原子轰击电离(－)质谱测定及裂解途径

韩 海
(暨南大学药学院,广东 广州 510632)

摘要:哌嗪乙氧基雌酮是一种可望用于防治骨质疏松症的全新合成的雌激素类化合物,本文采用 EI-MS、FAB(－)-MS、ESI-MS 三种质谱技术分别对其结构和裂解途径进行了研究。采用 FAB(－)-MS,获得 m/z 404$[M+Na-H]^-$、382$[M]^-$、381$[M-H]^-$ 质谱峰;采用 EI-MS,获得 m/z 382 $M^{+\cdot}$;采用 ESI-MS,获得 m/z 383$[M+H]^+$。分子离子 m/z 382 $M^{+\cdot}$ 和主要特征子离子与其结构特征相符,并解释了其中的主要特征子离子,对其结构和裂解途径进行了确证。

关键词:质谱学;哌嗪乙氧基雌酮;电子电离质谱(EI-MS);快原子轰击电离(－)质谱(FAB(－)-MS);电喷雾质谱(ESI-MS);结构

中图分类号:O657.63; R917 **文献标识码**:A **文章编号**:1004-2997(2006)01-30-03

Determination of Piperazinylethylestrone by Electron Ionization Mass Spectrometry and Fast-atom Bombardment Mass Spectrometry

HAN Hai
(*Department of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou* 510632, *China*)

Abstract: Piperazinylethylestrone is a new synthetic compound that can be used for the prevention and treatment of osteoporosis and other diseases caused by osteoporosis. Electron ionization mass spectrometry (EI-MS) and fast atom bombardment mass spectrometry (FAB(－)-MS) were used for the elucidations of its structure and fragmentation pathway. The ion peaks m/z 404$[M+Na-H]^-$, 382$[M]^-$, 381$[M-H]^-$ were detected by FAB(－)-MS; m/z 382 $M^{+\cdot}$ was detected by EI-MS; m/z 383$[M+H]^+$ was detected by ESI-MS and the molecular formula of piperazinylethylestrone could be assigned as $C_{24}H_{34}N_2O_2$. Furthermore, the fragmentation pathway of piperazinylethylestrone was also explained.

Key words: mass spectrometry; piperazinylethylestrone; electron ionization mass spectrometry (EI-MS); fast atom bombardment mass spectrometry (FAB(－)-MS); electrospary ionization mass spectrometry (ESI-MS); structure

---

收稿日期:2005-05-04;**修回日期**:2005-09-16
基金项目:国家自然科学基金重点资助项目(防治老年骨质疏松症新型药物的研究 No. 39430120)的子课题
作者简介:韩 海(1977～),男(汉族),浙江省宁波市人,讲师,从事药物分析研究。E-mail: thanhaik@jnu.edu.cn

缺乏雌激素是绝经后妇女发生骨质疏松的主要原因,因此,绝经后妇女十分需要在骨骼系统具有雌激素效应,而对子宫及乳腺有雌激素拮抗作用的药物[1]。哌嗪乙氧基雌酮(piperazinylethylestrone)是一种全新合成的雌激素类化合物,已在中国、美国、俄罗斯等国取得专利[2-3],经药理学实验[4]证明,它可能是一种优于雌酚酮和雌二醇,相对安全高效的可望用于防治骨质疏松症的新药。它由雌酚酮和哌嗪通过乙氧键连接而成,其化学名为 3-[2-(1-哌嗪基)-乙氧基]-雌酚酮,分子式为 $C_{24}H_{34}N_2O_2$,分子质量为 382.4 u。

本文首次同时采用 EI-MS、FAB(－)-MS、ESI-MS 三种质谱技术分别对它的结构和裂解途径进行了研究,并完整地归属了主要特征碎片离子,分析和讨论了该化合物的结构及其相应的 EI-MS、FAB(－)-MS、ESI-MS 图谱特征。为今后对其进行结构修饰的研究提供了一定的理论和实验依据。

1　实验部分

1.1　主要仪器及条件

1.1.1　EI-MS 条件　英国 VG 7070E GC/MS/DS 质谱仪;EI-MS 的离子源温度为 200 ℃(1.65×10^{-6} torr 真空度下);电子轰击能量为 55 eV;扫描速度为 3 scan/s;质量扫描范围 m/z 35～1 000。

1.1.2　FAB-MS 条件　英国 VG Autospec 3000 质谱仪;底物为甘油(glycerol);扫描速度为 5 scan/s;质量扫描范围 m/z 35～1 000;铯离子发射流为 1 μA;发射电压为 25 kV;图谱中已扣除了本底。

1.1.3　ESI-MS 条件　美国 Applied Biosystem API 4000 型电喷雾质谱仪;正离子模式扫描;毛细管温度 300 ℃;喷雾电压 4 000 V;雾化气 0.2 MPa;辅助气(N_2)0.15 MPa;质量扫描范围 m/z 50～1 000;溶剂 V(甲醇):V(水)=1:1,加 0.1%的乙酸。

1.2　主要药品

哌嗪乙氧基雌酮精制品由本实验室合成,结构式示于图 1。

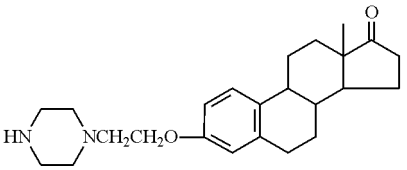

图 1　哌嗪乙氧基雌酮结构式

Fig. 1　Geometric structure of piperazinylethylestrone

2　结果与讨论

2.1　FAB(－)-MS 谱

本化合物的 FAB(－)-MS 谱中,出现了 m/z 404[M+Na－H]$^-$、m/z 382[M]$^-$ 和 m/z 381[M－H]$^-$。谱图结果表明,本化合物的分子质量为 382.4 u,即哌嗪乙氧基雌酮分子离子峰[M]$^-$ 为 m/z 382,与理论值相符合。整个分子断裂雌酚酮结构片段产生碎片峰 m/z 99[M－283]$^-$,断裂侧链末端的哌嗪乙基产生碎片峰 m/z 270[M－112]$^-$;整个分子断裂雌酚酮结构片段后哌嗪开环再断裂二甲胺片段产生碎片峰 m/z 56[M－283－43]$^-$。因检测时加入甘油(glycerol,M_r=92),因此有一分子哌嗪乙氧基雌酮加一分子甘油的质量数 474。FAB(－)-MS 谱中的主要离子峰都与哌嗪乙氧基雌酮的结构相吻合。本化合物的 FAB(－)-MS 质谱主要离子的解析结果和相对丰度如表 1 所示。

表 1　哌嗪乙氧基雌酮的 FAB(－)-MS 主要离子解析结果

Table 1　FAB(－)-MS assignments for main ions of piperazinylethylestrone

m/z	归属 Assignment	相对丰度/% Relative abundance
474	[M+glycerol]$^-$	13.75
404	[M+ Na－H]$^-$	12.91
382	[M]$^-$	16.05
381	[M－H]$^-$	8.93
270	[M－112]$^-$	16.34
99	[M－283]$^-$	100.00
56	[M－283－43]$^-$	62.49

2.2　EI-MS 谱

本化合物的 EI-MS 谱的主要碎片离子及其相对丰度如表 2 所示。

表 2 哌嗪乙氧基雌酮的 EI-MS 主要碎片离子及其相对丰度

Table 2 EI-MS ions for piperazinylethylestrone and their relative abundances

m/z	相对丰度/% Relative abundance	m/z	相对丰度/% Relative abundance
382	8.59	100	35.76
340	4.93	99	100.00
270	4.76	84	10.44
199	1.90	70	26.59
128	1.42	56	64.07
112	29.62	43	10.91

EI-MS 谱中出现了分子离子峰 m/z 382 $M^{+\cdot}$，与哌嗪乙氧基雌酮的分子式 $C_{24}H_{34}N_2O_2$ 相符合；出现了丢失中性碎片 CH_2CO(m/z 42)而生成的离子 m/z 340$[M-42]^+$，表明分子中可能有环戊酮结构；出现了碎片离子 m/z 112 及分子离子丢失 m/z 112 而生成的离子 m/z 270 $[M-112]^+$，表明分子中可能有哌乙基结构；碎片离子 m/z 84、70、99、100 等均证明分子中可能有哌嗪环的存在；出现了碎片离子 m/z 340、382、199 等甾体骨架的特征性离子，表明了分子中可能有甾环基本骨架的存在。将裂解过程与 EI-MS 图谱数据核对，结果完全吻合。本化合物的 EI-MS 质谱的解析结果和开裂途径如图 2 所示。经过解析，哌嗪乙氧基雌酮的 EI-MS 质谱中所出的主要碎片离子峰都与其结构式中主要骨架片段符合，所有的重要碎片峰均得到了满意的解释。

2.3 ESI-MS 谱

本化合物的 ESI-MS 谱中，出现了准分子离子峰 m/z 383$[M+H]^+$、m/z 405$[M+Na]^+$，谱图结果表明，哌嗪乙氧基雌酮分子离子峰 M^+ 为 m/z 382，与理论值相符合。

3 讨 论

EI-MS 谱具有碎片离子丰富，信息量大的特点。通过给出的碎片离子可以推断裂解方式，在有机化合物的结构解析中非常有用。但是在本化合物的 EI-MS 谱测定中，如果以常规条件(电子轰击能量 75～100 eV)测定，不能得到分子离子峰。本研究中，将电子轰击能量适当降低为 55 eV 后，得到了化合物分子离子峰 m/z 382(丰度较低)。

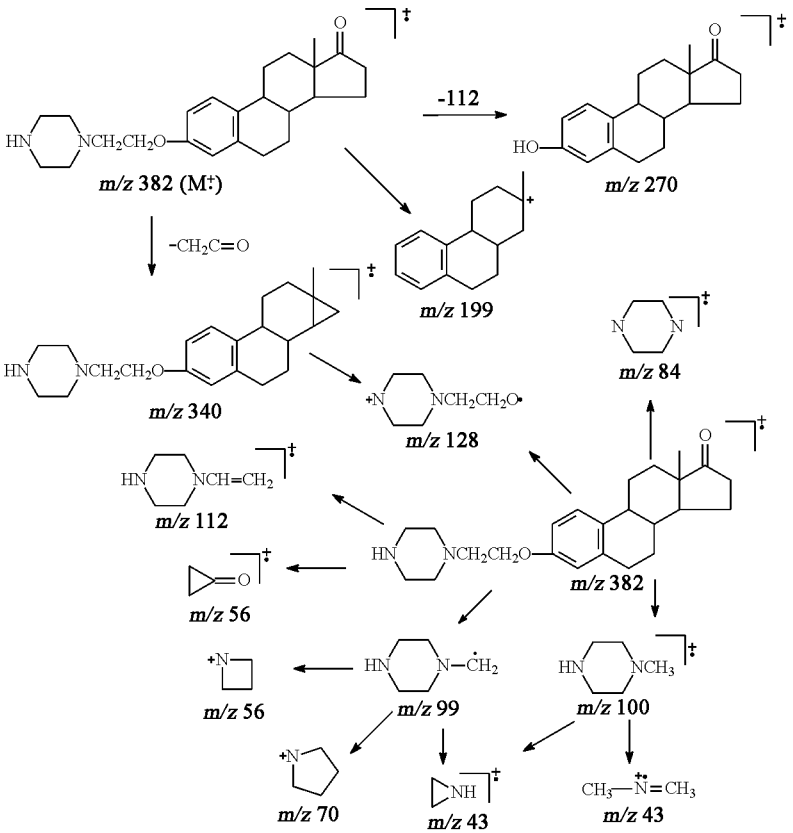

图 2 哌嗪乙氧基雌酮的 EI-MS 裂解途径

Fig. 2 Fragmentation pathway of piperazinylethylestrone

(下转第 36 页)

2.2　方法的线性范围

本方法标准工作曲线的线性范围为 0.002～1.0 μg /mL。

$Y=124X+270.5$，($r=0.999\ 9$)

2.3　方法的检出限

按 2,4-D 丁酯峰高 3 倍噪音时，标准液可测定为 0.000 2 μg /mL，连续进样 10 次，RSD=2.1%，按取 10.0 g 样品 20 mL 乙腈超声波提取后，取 10 mL 提取液净化后浓缩至 0.5 mL 计算，样品中最低检出限为 0.02 μg/kg。

2.4　回收率及精密度测定

韭菜样品匀浆粉碎后，共取 2 组，每组 6 份，分别加入 2,4-D 丁酯标准溶液，使样品中 2,4-D 丁酯浓度分别为：第一组 0.01 μg/mL、第二组 1.0 μg/mL，进行回收率及精密度测定分析，结果见表 1。

表 1　回收率及精密度测定

Table1　Recovery and the relative standard deviation

加标量/(μg・mL^{-1})	回收率/%	平均回收率/%	相对标准偏差/%
0.01	76.1，88.5，90.3，85.5，95.6，93.4	88.2	6.93
1.00	85.7，92.6，103.1，101.6，89.2，93.5	94.3	6.89

2.5　小　结

采用选择离子监测模式(SIM)，可提高灵敏度，减少杂质的干扰。2,4-D 丁酯标准的质谱碎片分别为：m/z 57、41、185、175、162、111、145、187、276，基峰为 m/z 57。因许多有机化合物均可产生 m/z 57 碎片，因此，选择 m/z 162、175、185、276 作为定性离子，与保留时间结合，可以与卫生部《食品安全行动计划》2004 年对蔬菜、水果中要求测定的 12 种有机磷类农药和 4 种氨基甲酸酯类农药分离完全。上述 16 种农药均采用选择离子监测模式(SIM)，每种农药分别选择 4 个碎片离子，互不干扰测定，取得满意结果。

参考文献：

[1]　卫煜英，万仁忠. 韭菜挥发油主要成分的 GC/MS 分析[J]. 分析化学，1996，24(2)：192-194.

[2]　安捷伦公司. 食品安全分析的新方法[R]. 安捷伦技术交流会，北京：2004：14-19.

[3]　粮食中 2,4-D 丁酯的分析测定，GB/T5009.165-2003.

[4]　张国伟，陶传江，李重九. GC/MS AMDIS 技术用于韭菜中残留农药的确证[J]. 质谱学报，2004，25(3)：141-144.

(上接第 32 页)

参考文献：

[1]　韩　海，李章万，张　强，等. 盐酸雷诺希芬的电子电离质谱和快原子轰击电离(－)质谱研究[J]. 质谱学报，2004，25(2)：107-109.

[2]　郑　虎，翁玲玲(华西医科大学). 可用作带有雌激素结构的骨靶向药物的化合物[P]. 中国：ZL 94111687.5，1997.

[3]　Zheng H，Wen L L(West China University of Medical Science). Bone Resorption Inhibition/Osteogenesis Promotion Pharmaceutical Composition[P]. USA：5698542，1997.

[4]　王大章，费　伟，郑　虎，等. XW630 对大鼠成骨细胞雌激素受体基因表达的影响[J]. 生物医学工程学杂志，2003，20(2)：260-263.

[5]　于德泉. 分析化学手册(第五分册)[H]. 北京：化学工业出版社，1989.

[6]　宁永成. 有机化合物结构鉴定与有机波谱学[M]. 北京：科学出版社，2000.