

灰黄霉素及其在兔尿中代谢物的质谱研究

余志立

(中国医学科学院 中国协和医科大学 医药生物技术研究所 北京 100050)

[摘要] 本文报导了灰黄霉素及其在兔尿中代谢物(6-O-DMG)的EI质谱,并根据高分辨质谱(HRMS)数据讨论了它们的主要碎片裂解途径。

关键词: 灰黄霉素 代谢物 裂解途径

1 前言

灰黄霉素是抗真菌抗生素,大白兔服药后,从尿中提取代谢物(6-O-DMG),用质谱(EIMS,HRMS)、核磁共振($^1\text{H-NMR}$)和红外吸收光谱(IR)测定其结构,并讨论了灰黄霉素及其代谢物的裂解途径^[1-5]。

2 实验部分

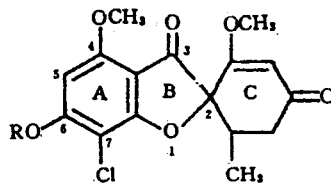
2.1 仪器和测定条件

JMS-DX-300 质谱仪, JMA-3100 数据处理系统。EI 离子源, 加速电压 3kV, 离子源温度 230℃, 发射电流 300mA, 分辨率 500。HRMS 法测定时分辨率 5000。

2.2 样品

灰黄霉素。

代谢物提取方法: 取体重 2kg 大白兔 2 只, 一次口服 500mg 灰黄霉素, 收集 20~45 小时尿液 350mL, 用等体积正丁醇分数次提取, 合并提取液。减压蒸到近干, 再用 200mL CHCl_3 回流。过滤, 将滤液减压蒸到近干, 倒入 100mL 0.01N NaOH 中, 拌匀。用 0.01N HCl 滴入, 直到生成白色絮状沉淀。过滤, 用水洗涤, 干燥得 150mg 固体, 再重结晶一次。



灰黄霉素 R=CH₃, C₁₇H₁₇O₄Cl=352
代谢物 H, C₁₈H₁₉O₄Cl=338

图1 灰黄霉素及其代谢物结构

3 结果与讨论

1994年9月23日收

灰黄霉素及其代谢物的结构如图 1, EI 谱如图 2、3, HR 数据如表 1。

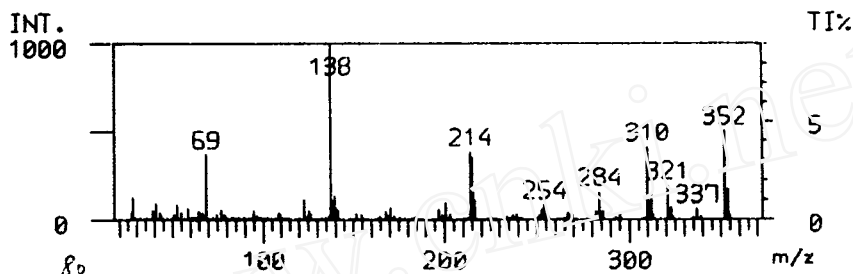


图 2 灰黄霉素 EI 谱



图 3 代谢物 EI 谱

表 1 灰黄霉素及其代谢物 6-O-dMG HR 数据

化合物	HR 测定值	元素组成	误差 (mmu)	环加双键数
灰黄霉素	352.0723	C ₁₇ H ₁₇ O ₄ Cl	0.9	9.0
	337.0424	C ₁₇ H ₁₇ O ₄ Cl	-5.4	9.5
	321.0512	C ₁₇ H ₁₇ O ₃ Cl	-1.7	9.5
	310.0250	C ₁₇ H ₁₇ O ₄ Cl	0.6	9.0
	284.0419	C ₁₇ H ₁₇ O ₃ Cl	-3.1	7.0
	254.0257	C ₁₇ H ₁₇ O ₄ Cl	-8.8	7.0
	215.0102	C ₉ H ₉ O ₄ Cl	0.8	5.5
	138.0687	C ₈ H ₁₀ O ₂	0.6	4.0
	69.0332	C ₄ H ₆ O	0.7	2.5
代谢物	338.0564	C ₁₇ H ₁₇ O ₄ Cl	0.7	9.0
	323.0261	C ₁₇ H ₁₇ O ₄ Cl	6.0	9.5
	307.0383	C ₁₇ H ₁₇ O ₃ Cl	1.0	9.5
	296.0101	C ₁₇ H ₁₇ O ₄ Cl	1.4	9.0
	270.0253	C ₁₇ H ₁₇ O ₃ Cl	-4.0	7.0
	240.0144	C ₁₇ H ₁₇ O ₄ Cl	-4.5	7.0
	201.0005	C ₉ H ₉ O ₄ Cl	5.0	5.5
	138.0672	C ₈ H ₁₀ O ₂	0.8	4.0
	69.0339	C ₄ H ₆ O	0.0	2.5

对二者的 EI 谱和 HR 数据进行比较, 都有 $m/z(M-15)$ 、 $m/z(M-31)$ 、 $m/z(M-42)$ 、 $m/z(M-68)$ 、 $m/z(M-98)$ 、 $m/z(M-137)$ 和 $m/z(M-138)$ 等主要碎片, 而且这些碎片都含氯原子, 表明它们都有 A 环。二者相对应峰的质量差为 14amu, HR 数据表明为 CH₂。另外, 二者 EI 谱都有 $m/z138$ 和 $m/z69$, 并且不含氯原子, 表明这两个碎片是 C 环裂解的产物。主要碎片的相似性表明它们的结构和裂解规律的相似性。

灰黄霉素与代谢物的 ¹H-NMR 谱差别是前者

在 $\delta 3.66, 3.97, 4.07$ PPM 处分别有 3 个单峰, 表明它有 3 个 OCH_3 基团。而后者在 $\delta 3.69, 3.88$ PPM 处分别有 2 个单峰, 表明它有 2 个 OCH_3 基团。二者的 IR 谱差别是代谢物在 3565cm^{-1} 处有 1 个游离的酚羟基的强吸收带, 表明该酚羟基在 6 位, 而不是在 4 位上。若酚羟基在 4 位上, 它会与 3 位羰基形成分子内氢键, 该吸收带会向长波方向移动。灰黄霉素在该处附近没有这种吸收带, 这表明代谢物结构是 6-氧-去甲基灰黄霉素(6-O-DMG)。根据二化合物 EI 谱和 HR 数据, 推测主要碎片可能裂解途径如图 4。

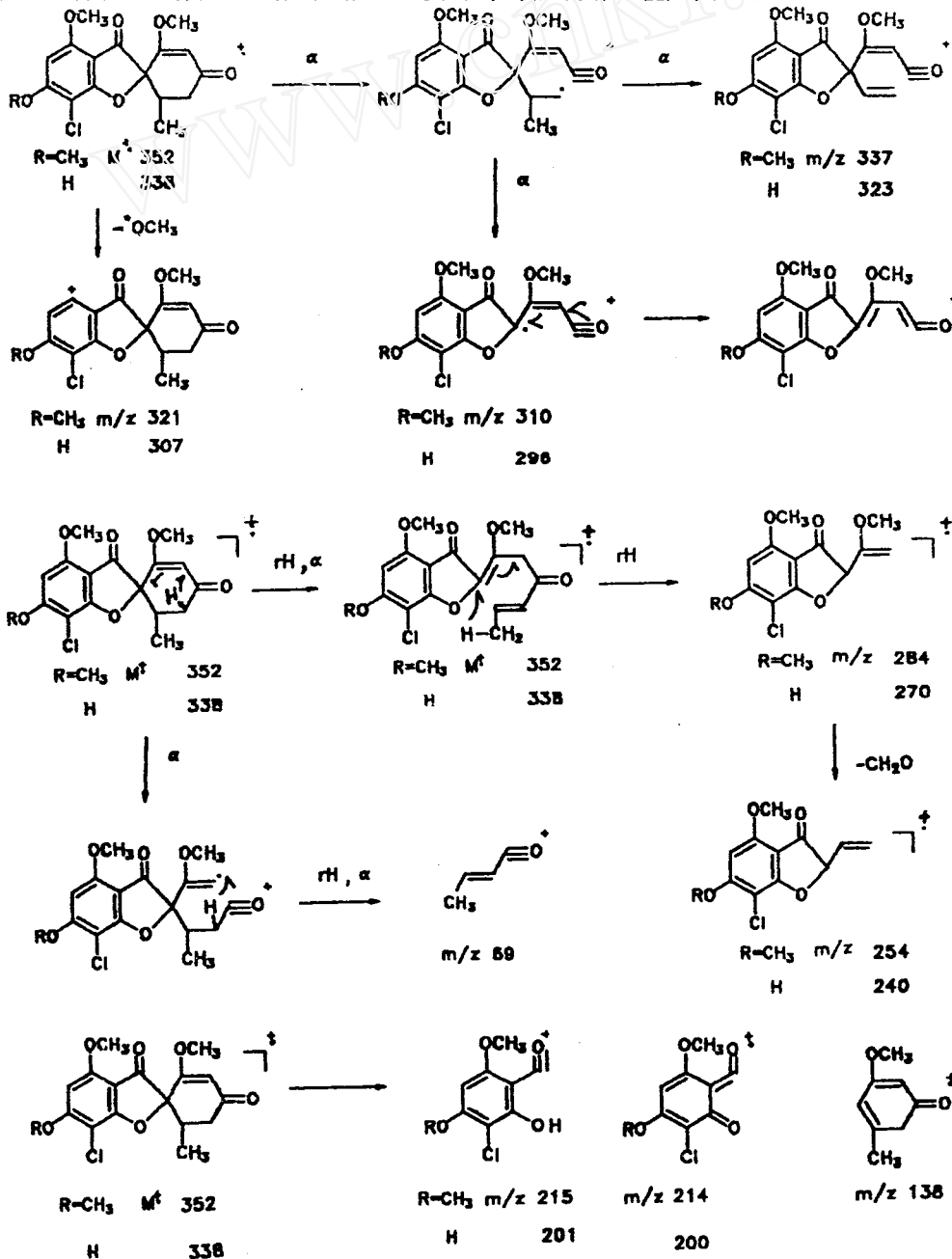


图 4 灰黄霉素及代谢物的主要碎片裂解途径

参 考 文 献

- 1 Barnes M J. *Biochem J*, 1961, 78, 41
- 2 抗菌素生物理化特性编写组. 抗菌素生物理化特性(第一分册), 北京: 人民卫生出版社, 1977. 908
- 3 Heller S H. *EPA/NIH Mass Spectral Data Bass*, 1978, 3, 2748
- 4 丛浦珠. 质谱学在天然有机化学中的应用, 北京: 科学出版社, 1987. 966
- 5 Heller S H. *EPA/NIH Mass Spectral Data Bass*, 1978, 3, 2627

Study on Mass Spectrometry of Griseofulvin and Its Metabolit in Rabbit Urine

Yu Zhili

(Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences,
Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Received 1994-09-23

Abstract

The EI mass spectra of griseofulvin and its metabolit (6-O-dMG) in rabbit urine were reported. Their mass spectra fragmentations were described on the basis of high resolution mass spectrometry in the paper.

Key Words: griseofulvin, metabolit, fragmentation