

质谱动力学方法在手性识别及对映体过量值方面的原理及应用

于擎, 曹洁

(中国科学院研究生院化学与化学工程学院, 北京 100049)

摘要:近年来电喷雾质谱被越来越多地应用于手性分析研究中, 本工作综述了质谱中的动力学方法在手性识别和对映体过量值测量中的应用, 并对该方法在这些主要应用中存在的关键问题进行讨论。动力学方法是通过观察离子键合三元复合物离子的碰撞诱导解离反应, 测量一对竞争反应速率常数的比值。当上述离子键合三元复合物由手性配体和手性分析物组成时, 速率常数的比值与三元金属复合物中手性分析物的绝对构型有关, 这是手性识别和对映体过量值测量的基础。研究中所涉及的手性化合物已经从以往对氨基酸扩展到了手性药物、手性糖等。

关键词:动力学方法; 手性识别; 对映体过量值

中图分类号: O 657. 63 文献标识码: A 文章编号: 1004-2997(2009)03-0179-12

Theory and Applications of Kinetic Method for Chiral Recognition and Enantiomeric Excess Measurement

YU Qing, CAO Jie

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: Chiral recognition of enantiomers was achieved by kinetic method. Transition metal bound complex ions containing the chiral analyte and chiral selector were generated by electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS) and subjected to collision-induced dissociations. The ratio of the two competitive dissociation rates was related to the absolute configuration of the chiral analyte, and that was the basis for both chiral recognition and enantiomeric excess measurement. The structures of the fragment Cu^{2+} complexes were discussed in the light of the CID behavior of related compounds. The interactions within these ions that might contribute to chiral recognition were rationalized to account for the observed chiral effects. Recently, the analytes utilized by the kinetic method were extended to amino acids, chiral drugs and sugars. The theory of kinetic method used and its major applications in the field of chiral analysis were reviewed.

Key words: kinetic method; chiral recognition; enantiomeric excess

收稿日期: 2009-01-17; 修回日期: 2009-03-09

基金项目: 教育部科学技术研究重点项目(106064)和中国科学院院长基金项目资助

作者简介: 于擎(1983~), 男(汉族), 吉林人, 硕士研究生, 从事手性识别与拆分的质谱研究。E-mail: apple0079orange@163.com

通信作者: 曹洁(1964~), 女(汉族), 天津人, 副教授, 从事手性识别与拆分的质谱研究。E-mail: jcao@gucas.ac.cn

手性是自然界普遍存在的特征,对手性的深入研究有助于探索生命的奥秘及其起源^[1-3]。手性化合物的识别及对映体过量值测定是组合合成化学、不对称合成等学科的重要任务。这些学科快速发展对手性分析提出了更快,更简便,更准确的要求。研究手性超分子体系及手性识别的作用机制,不断开拓用于手性识别研究的新技术和新手段无疑是一项十分重要,同时也十分紧迫的任务^[4-5]。

旋光法是测定手性化合物最快速,简便的方法。除旋光法以外,目前常用的手性分析方法还有圆二色光谱^[6]、X 射线晶体衍射^[7]、核磁共振^[8]、气相色谱^[9]、液相色谱^[10]、毛细管电泳^[11]等。就方法本身的精度而言,色谱法与核磁共振法相当,但色谱法的灵敏度较高。目前商品化的手性色谱柱品种不多,且价格昂贵,一定程度上限制了它的广泛应用。

以往由于受到传统的电离方式和实验技术的限制,质谱技术很少被直接用于手性识别和分析。电喷雾电离(ESI)温和的电离过程使以弱非共价键结合的复合物可以被完整地检测出来,使得质谱技术用于手性识别和分析成为可能^[12-14]。由于对映体有相同的质量数,所以质谱对于单纯的对映体不能识别,然而如果在体系中引入手性环境,使其与对映体通过较弱的非共价作用,如氢键、静电作用、范德华力、 π - π 堆积等形成非对映异构体复合物,这些非对映异构体复合物离子因稳定性或反应性的差异,可以在质谱图中表现出手性差异^[15]。因此,质谱法开始被应用于手性识别研究中^[16-17]。

目前主要使用的质谱手性识别方法有以下四种。(1)手性离子/分子结合法:该方法主要是基于对映体分子(A)与手性选择剂(ref*)形成的非对映异构体复合物的稳定性不同,根据一级质谱图上复合物离子相对丰度的差异来进行手性识别^[18-24]; (2)CR 法(chiral recognition ratio):通过串联质谱,对 ref* 和 A 形成的复合物离子进行碰撞诱导解离(CID)反应,研究子离子与母离子的相对丰度比值,通过非对映异构体之间子离子/母离子比值的不同达到手性识别的目的^[25-26]; (3)主客体交换法:Lebrilla 研究组^[18, 27-31]选用全甲基- β -环糊精和手性药物对映体形成的复合物离子,再与正丙胺分子进行主客体交换反应,通过反应速率常数对对映体进行识

别,Sawada 等^[23-39]也用此方法开展了很多工作;(4)动力学方法(kinetic method, KM):是近年来最主要的质谱手性分析方法,通过 ref*, A 和 M 所形成三元金属复合物离子的 CID 反应,测量一对竞争反应的产物离子的相对丰度,现已得到广泛的关注^[12, 40-43]。我国质谱学家在质谱手性识别方面也展开了一系列的工作^[25-26, 44-55]。

质谱动力学方法最初应用于气相碱度和质子亲合势的测定,后来也应用于电子亲合能、电离能、多电荷生物分子气相碱度、离子结构的检测等^[56]。动力学方法最大的优点是具有极高的灵敏度,甚至可以检测到由同位素取代引起的热化学数值的细微变化^[57-58],这对于检测非对映异构体之间的微小能量差异无疑是有利的。本工作拟对质谱动力学方法应用于手性分析的原理及应用进行综述。

1 动力学方法进行手性识别的基本原理及主要应用

1.1 基本原理

为了达到手性识别的目的,三点作用(图 1)^[59]必不可少,ref* 和 A 能够形成多配位的非对映异构体复合物是手性识别的前提。过渡金属离子对形成这种复合物要比质子或碱金属离子更为有利^[60],它们的 d-空轨道可以提供更多的配位位点,有利于非对映异构体复合物的形成。非对映异构体之间的能量差异是进行手性识别的必要条件,但是这些能量差异反映到离子的相对丰度上则显得非常小,如果没有特殊的实验技术不利于直接观察^[61]。所幸的是,动力学方法具有极高的灵敏度,甚至可以检测能量差异小于 $1 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 的离子反应过程^[12],这就为动力学方法进行手性识别提供了一个便利的条件。

离子簇的单分子竞争解离反应是动力学方

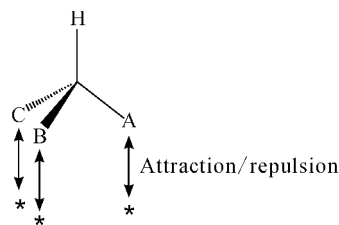


图 1 三点作用原理

Fig. 1 Three-point interaction involving the analyte and the host

法的基础。质子键合二聚体离子的 CID 主要反应途径是丢失一个单体分子,形成质子化的另一个单体离子,反应过程示于图 2。

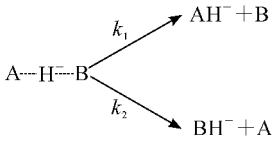


图 2 质子键合二聚体的解离反应

Fig. 2 A proton-bound dimer dissociating to give two individual protonated monomers

在单分子的竞争解离反应中,质子化的单体离子相对丰度可以代表竞争反应的反应速率。如果上述两个解离反应的熵变相同,那么反应速率常数 k_1 和 k_2 及质子亲合势 (proton affinity, PA) 的关系可以用式(1)表示:

$$\ln \frac{k_1}{k_2} = \ln \frac{[\text{AH}^+]}{[\text{BH}^+]} = \frac{\Delta PA}{RT_{\text{eff}}} \quad (1)$$

式中, $[\text{AH}^+]$ 和 $[\text{BH}^+]$ 是两个质子化单体的相对丰度, ΔPA 是分子 A 和 B 的质子亲合势的差值, T_{eff} 是活化的质子键合二聚体的有效温度^[62]。由式(1)可以看出, PA 的微小差异都会导致离子相对丰度比值的很大改变。当此关系式应用到非对映异构体离子解离的能量差异时,尽管它们的能量差值十分微小,但是也可以在谱图上直观且明显的显示出来,这也是动力学方法应用于手性识别的优势所在。

在实际的动力学手性识别实验中,通常先将 ref^* , A 和过渡金属离子 (M) 配制成混合溶液,通过 ESI 电离源形成去质子化的三元金属复合物离子 $[\text{M}^{2+}(\text{ref}^*)_2(\text{A}_{\text{R or S}}) - \text{H}^+]^+$, 在串联质谱中对该离子进行 CID 反应,生成二元复合物离子^[12], 反应过程示于图 3^[43]。

由于对映体之间的空间构型不同,解离反应的活化能会有所差异,在质谱图上表现出裂解产物的离子丰度不同,据此可对样品的手性进行识别。 R_{R} 和 R_{S} 的定义示于式(2),式(3):

$$R_{\text{R}} = \frac{[\text{M}^{2+}(\text{ref}^*)(\text{A}_{\text{R}}) - \text{H}^+]^+}{[\text{M}^{2+}(\text{ref}^*)_2 - \text{H}^+]^+} \quad (2)$$

$$R_{\text{S}} = \frac{[\text{M}^{2+}(\text{ref}^*)(\text{A}_{\text{S}}) - \text{H}^+]^+}{[\text{M}^{2+}(\text{ref}^*)_2 - \text{H}^+]^+} \quad (3)$$

由此可得到手性识别率 R_{chiral} , 示于式(4):

$$R_{\text{chiral}} = R_{\text{R}}/R_{\text{S}} =$$

$$\frac{[\text{M}^{2+}(\text{ref}^*)(\text{A}_{\text{R}}) - \text{H}^+]^+ / [\text{M}^{2+}(\text{ref}^*)_2 - \text{H}^+]^+}{[\text{M}^{2+}(\text{ref}^*)(\text{A}_{\text{S}}) - \text{H}^+]^+ / [\text{M}^{2+}(\text{ref}^*)_2 - \text{H}^+]^+} \quad (4)$$

R_{chiral} 和 1 相差越远,说明手性识别的效果越好;如果 $R_{\text{chiral}} = 1$,说明没有手性识别效果,即在此条件下, M 和 ref^* 没能与 A 发生有效的空间相互作用,或者是作用的强度太小,不足以观察到它们之间的差异,导致了两个非对映异构体复合物之间几乎没有能量差异,不能达到手性识别的目的。

在使用动力学方法时有一个严格的限定条件,即被分析对映体和手性选择剂之间必须有着相近的金属阳离子亲合势,它们的结构也应该是相似的,熵变可以忽略不计。如果无法满足这个条件,会使三元非对映异构体离子在解离时发生只生成一个产物离子的情况,导致无法用动力学方法进行分析。

1.2 主要应用

用动力学方法进行手性识别的工作最早由 Cooks 等^[12, 40-43, 63-68] 展开。他们的主要工作是将 A, ref^* 与 M 的水/甲醇混合溶液通过 ESI 电离形成气相的 $[\text{M}^{2+}(\text{ref}^*)_2(\text{A}) - \text{H}^+]^+$ 离子,并选择出来通过单分子竞争裂解途径生成二元金属复合物离子 $[\text{M}^{2+}(\text{ref}^*)_2 - \text{H}^+]^+$ 和 $[\text{M}^{2+}(\text{ref}^*)(\text{A}) - \text{H}^+]^+$, 然后采用动力学方法进行手性识别分析。

1.2.1 动力学方法对氨基酸等化合物进行手性识别

氨基酸是形成蛋白质的基石,也是构成生命的最基本组成单位。因此,对氨基酸对映体的质谱手性识别获得了广泛的关注^[48, 69-70]。

在对 α -氨基酸对映体的研究中^[12], Tao 和 Cooks 等^[40-43] 使用 L-脯氨酸对四类氨基酸中的 6 种(酪氨酸, 异亮氨酸等)对映体进行手性识别研究,发现带有苯环的苯丙氨酸和酪氨酸(图 4) 获得了最佳的手性识别效果;同时,使用 L-苯丙氨酸、L-色氨酸、L-天冬酰胺、L-精氨酸和 L-组氨酸作为手性选择剂对 17 种氨基酸对映体进行手性识别,发现除了对带有苯环的氨基酸以外,对谷氨酸和蛋氨酸也获得了很好的识别效果,说明侧链上的官能团可能与铜离子有一定的作用。Cooks 等^[59] 认为,三点作用是产生手性识别的根本原因,除了配体和中心离子的相互作用外,配体和配体之间也存在着作用,而且这种相对较弱的作用对于手性识别来说是必不可少的。对

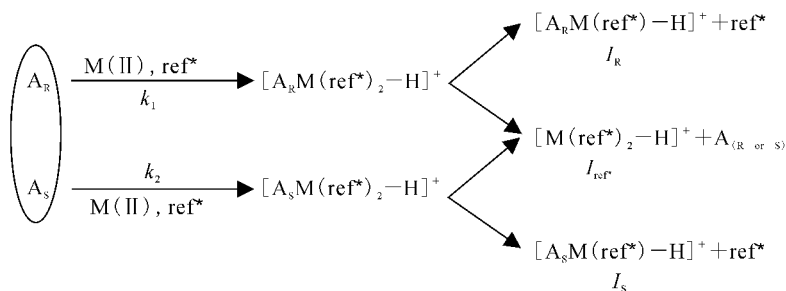


图 3 三元金属复合物离子的竞争解离反应

Fig. 3 Competitive dissociation of metal ion-bound complexes

映体由于空间构象的不同,使得非对映异构体之间的这种弱相互作用的强度产生一定差异,从而使非对映异构体复合物离子产生能量差异,达到了手性识别的目的。随后 Zhang 等^[64]的研究把中心离子由 Cu^{2+} 替换成 Ni^{2+} ,也取得了很好的识别效果。

例如有刚性环状结构的脂肪族氨基酸脯氨酸获得了高达 7.0 的 R_{chiral} 值,同时对于芳环氨基酸中的苯丙氨酸也获得了 13.0 的 R_{chiral} 值。Kumari 等^[70]认为,对于碘一类的给电子基团,当它成为苯环上的取代基以后,会使 π 电子密度增加,所以复合物的稳定性会有所加强。这样,非对映异构体复合物离子之间的能量差异变得更大,更有利于手性识别分析。

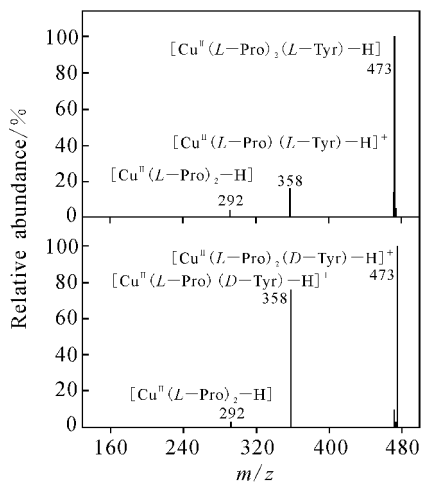


图 4 $[\text{Cu}^{2+}(\text{L-Pro})_2(\text{L-Tyr})-\text{H}]^{+\cdot}$ (m/z 473) (a) 和 $[\text{Cu}^{2+}(\text{L-Pro})_2(\text{D-Tyr})-\text{H}]^{+\cdot}$ (m/z 473) (b) 的串联质谱图

Fig. 4 MS^2 product ion spectra of $[\text{Cu}^{2+}(\text{L-Pro})_2(\text{L-Tyr})-\text{H}]^{+\cdot}$ (m/z 473) (a) and $[\text{Cu}^{2+}(\text{L-Pro})_2(\text{D-Tyr})-\text{H}]^{+\cdot}$ (m/z 473) (b)

Kumari 等^[70]使用 L -酪氨酸和碘取代的 L -酪氨酸作为手性选择剂进行手性识别研究,进一步证实了 Cooks 等的假设。研究发现,随着手性选择剂的苯环上的取代碘数量的增加,手性识别的能力也不断增加,作为被分析对映体的脂肪族氨基酸, β 碳的位阻越大,手性识别效果越好,

除了常见的 α -氨基酸, β -氨基酸开始进入人们的研究视线, Hyyryläinen 等^[69]首次报道了使用动力学方法对降苈烷- β -氨基酸等 5 种 β -氨基酸进行手性识别研究,再次证实了刚性结构在手性识别中的重要作用。他们发现, L -脯氨酸作为手性选择剂对有稳定六元环结构的降苈烷- β -氨基酸对映体有极高的识别效果,当使用 Ni^{2+} 作为中心离子时,取得了高达的 0.008 的 R_{chiral} 值。Hyyryläinen 等^[69]认为,脯氨酸的刚性结构对取得良好的识别效果起着至关重要的作用。使用 Cu^{2+} 作为中心离子时,会产生失去 CO_2 的次级碎片离子;而使用 Ni^{2+} 作为中心离子时,能得到比较整洁的 CID 谱图,有利于动力学方法的手性识别分析。

1.2.2 动力学方法对手性药物进行手性识别

由于生物体的手性环境,当手性药物进入生物体后,它的两种对映异构体通常会表现出不同,甚至截然相反的生物活性,一种对映体是有效的,而另一个对映体则可能是无效或有毒的,如沙利度胺。所以用质谱法对手性药物的分析也开始受到人们的关注^[22, 41-42, 49-50, 71]。

Tao 和 Cooks 等^[41]使用 L -氨基酸作为手性选择剂,对表 1 中几种常见的手性药物对映体用动力学方法进行识别研究。结果表明,在 Cu^{2+} 作为中心离子时,可以对以上药物取得比较满意

的结果,实验结果列于表 1。同时发现,当 $[A] : [ref^*]$ 从 5 : 1 变化到 1 : 5 时(这里 $A = (+)$ -麻黄碱, $ref^* = L$ -色氨酸), R_S 值基本没有

发生变化,说明 ref^* 和 A 的比例对于识别效果基本没有影响。

表 1 药物的手性分析
Table 1 Chiral analysis of drugs

A	ref [*]	R_{isomer}	S_{isomer}	R_{chiral}
阿替洛尔	<i>L</i> -红豆碱	37.6	21.6	1.74
多巴	<i>L</i> -酪氨酸	0.906	0.164	5.52
麻黄碱	<i>L</i> -色氨酸	0.895	0.253	3.40
伪麻黄碱	<i>L</i> -色氨酸	14.2	6.89	2.05
异丙肾上腺素	<i>L</i> -红豆碱	1.77	1.15	1.54
去甲肾上腺素	<i>L</i> -苯丙氨酸	0.522	0.420	1.24
心得安	<i>L</i> -组氨酸	41.3	95.2	0.43

Tao 和 Cooks 等^[42]用动力学方法建立了对克来夫定对映体(clevudine, 简称为 FMAU, 抗乙肝病毒特效药)的快速,精确的识别方法。实验结果表明,除了 *L*-异亮氨酸和 Co^{2+} 、 Ni^{2+} 中心离子形成的三元金属复合物发生只丢失 *L*-异亮氨酸单体的反应以外,大都取得了比较令人满意的效果,列于表 2。在对中心离子对识别效果的影响中发现, Cu^{2+} 作为中心离子时,识别效果最差。Tao 等认为,FMAU 上有两个结合位点,一是在碱基上,一个在糖上。由于在这种铜复合物中碱基远离手性中心的原因,使得识别效果变差。

刘淑莹等^[48]报道了使用动力学方法对药物中间体苯甘氨酸进行手性识别研究。在研究中,使用 *L*-脯氨酸、*L*-苯丙氨酸等作为手性选择剂, Cu^{2+} 作为中心离子,发现 *L*-苯丙氨酸对苯甘氨酸的识别效果最好, $R_{chiral} = 3.52$ 。同时研究发现,改变对映体混合物中的 *D*、*L*-苯甘氨酸的配比,对 R 值有很大影响,*L*-苯甘氨酸所占的比例越高, R 值越小。实验结果良好,有望在药物质量监测方面得到应用。

最近, Lee 等^[71]报道了使用动力学方法对甲状腺素进行手性识别的研究。氨基酸/衍生氨基酸作为手性选择剂, Ca^{2+} 、 Mn^{2+} 等过渡金属离子作为中心离子,对甲状腺素对映体进行手性识别研究。研究发现, Mn^{2+} 作为中心离子时,取得的识别效果令人比较好。随后他们又使用了固定配体(在后面详述)进行实验,发现 Mn^{2+} 作为中心离子依然可以取得非常好的识别效果。认

为 Mn^{2+} 的 *d*-空轨道和配体上的电子之间的 π -*d* 相互作用是产生较好识别效果的原因。

表 2 过渡金属离子和手性选择剂对 *D*-FMAU 和 *L*-FMAU 识别效果的影响
Table 2 Influence of the transition metal ion and reference ligand on chiral distinction of *D*-FMAU and *L*-FMAU

ref [*]	R_{chiral}			
	$M = Co^{2+}$	$M = Ni^{2+}$	$M = Cu^{2+}$	$M = Zn^{2+}$
<i>L</i> -异亮氨酸	—	—	0.82	0.82
<i>N</i> -乙酰基- <i>L</i> -苯丙氨酸	1.84	1.36	1.22	1.51
<i>N</i> -乙酰基- <i>L</i> -脯氨酸	1.88	2.82	1.03	3.15
胸腺嘧啶脱氧核苷	0.81	0.84	0.87	0.97

1.2.3 动力学方法对糖进行手性识别 糖类化合物在自然界分布很广,与国民经济关系非常密切。由于单糖分子中常有多手性碳原子,立体异构体很多,所以对糖的手性质谱研究也越来越多^[65, 72]。

Augusti 等^[65]报道了一种用动力学方法对甘露糖、葡萄糖、半乳糖和核糖进行快速,简洁的手性识别和定量方法。在实验中,他们使用衍生化的氨基酸作为手性选择剂, Co^{2+} 、 Ni^{2+} 等作为中心离子对糖类分子进行识别研究。实验结果表明,动力学方法可以对手性糖进行良好的识

别,其中对于甘露糖、核糖和葡萄糖以 Cu^{2+} 作为中心离子可以取得最佳的识别效果。

1.2.4 配体的改进——固定配体 在以前的研究中,使用两个相同的分子作为手性选择剂,限制了反应的优化,同时,由于三元配合物离子的形成过程中,究竟是由哪个分子失去质子而提供两个配位原子很不确定,最终会形成多种三元复合物离子。

Wu 和 Cooks 等^[66, 73]对配体进行了进一步的改进和优化,提出了固定配体(fixed ligand)的概念。这种新的动力学手性识别方法,由于固定配体(一般为小肽)的引入,形成 $[(\text{M}^{2+} + L_{\text{fixed}} - \text{H}^+)(\text{ref}^*)(\text{A}_{\text{R or S}})]^+$ 三元金属复合物离子,解决了上述的两个问题。在实际工作中,Wu 和 Cooks 等^[73]使用 Gly-Gly-Ala-Gly(GGAG)作为固定配体,缬氨酸(Val)作为手性选择剂, Mn^{2+} 作为中心离子,对 4-苯甲基-2-噁唑烷酮进行了手性识别,取得了很好的效果,其产物离子图示于图 5。他们发现,固定配体的尺寸和氨基酸的排列顺序对识别效果有着重要影响。增加固定配体的尺寸, ref^* 和 A 由于位阻作用而相互靠近,产生更强的金属-配体和配体-配体的相互作用,使识别作用增强。固定配体的尺寸过大时,削弱了金属离子和其他配体之间的作用,手性识别效果反而减弱。对于固定配体肽中氨基酸的序列,当丙氨酸位于四肽的中间时(GGAG),可以和 Mn^{2+} 结合成有稳定几何构型的复合物离子,使得识别效果增强。

1.3 用动力学方法进行对映体过量值的测量

所谓对映体过量值,指的是对映体混合物中一个异构体 R 比另一个异构体 S 多出来的量占总量的百分数。采用质谱动力学方法对手性化合物对映体过量的测定有两种方式,即单比法(single ratio)和商比法(quotient ratio)。

1.3.1 单比法 单比法首先由 Tao 和 Cooks 等^[40]提出。通过三元金属复合物离子解离反应势能图^[74](图 6)并结合前面对 R_{R} , R_{S} 和 R_{chiral} 的定义,可以证明有如下的关系存在^[12]:

$$\Delta(\Delta G) = \Delta(\Delta G)_{\text{R}} + \frac{1+ee}{2} + \Delta(\Delta G)_{\text{S}} \frac{1+ee}{2} = \frac{\Delta(\Delta G)_{\text{R}} + \Delta(\Delta G)_{\text{S}}}{2} + \frac{\Delta(\Delta G)_{\text{R}} + \Delta(\Delta G)_{\text{S}}}{2} ee \quad (5)$$

$$\ln R = \frac{\ln R_{\text{R}} + \ln R_{\text{S}}}{2} + \frac{\ln R_{\text{chiral}}}{2} ee \quad (6)$$

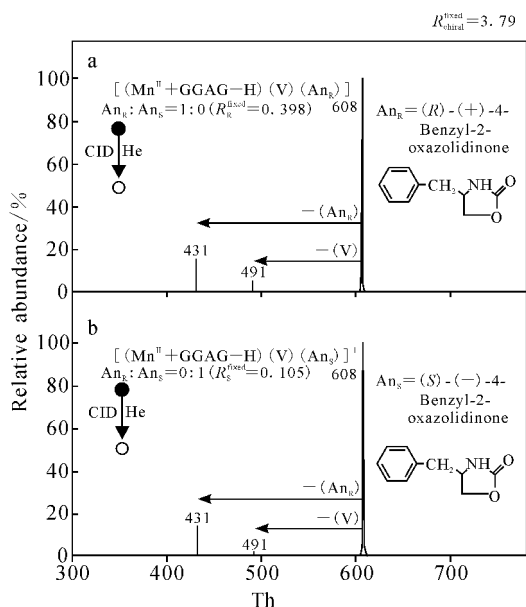


图 5 $[(\text{Mn}^{2+} + L_{\text{fixed}} - \text{H})(\text{ref}^*)(\text{An})]^+$

MS/MS 产物离子图

($L_{\text{fixed}} = \text{GGAG}$, $\text{ref}^* =$ 缬氨酸,

$\text{An} = (\text{R}), (\text{S})$ -4-苯甲基-2-噁唑烷酮)

Fig. 5 MS/MS product ion spectra of $[(\text{Mn}^{2+} + L_{\text{fixed}} - \text{H})(\text{ref}^*)(\text{An})]^+$ ($L_{\text{fixed}} = \text{GGAG}$, $\text{ref}^* = \text{Val}$, $\text{An} = (\text{R}), (\text{S})$ -4-benzyl-2-oxazolidinone)

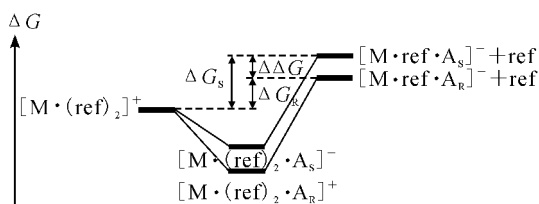


图 6 三元复合物离子解离的自由能图

Fig. 6 Free energy diagram for

the dissociation of trimeric cluster ions

式中, $\Delta(\Delta G)_{\text{R}}$ 或 $\Delta(\Delta G)_{\text{S}}$ 分别为当分析物中仅含 R 或 S 构型时,自由能变化的增量;R 为理想气体常数。从式(6)可以看出, $\ln R$ 与 ee 成线性关系,且 $\ln R_{\text{chiral}}$ 越大,测定的灵敏度越高。在实际的工作中,一般选取光学纯的 R 和 S 样品分别进行质谱行为研究,获得 $[\text{Cu}^{2+}(\text{ref}^*)_2(\text{A}-\text{H})]^+$ 的二级质谱图,求得 $\ln R$,做出两点校正曲线;也可先用已知配比对映体混合物绘制标准曲线,然后进行对映体过量的定量分析。该方法

具有快速、灵敏、准确等优点,特别适用于凝聚态衍生化或色谱分离无效的情况^[75],已成功的应用于氨基酸^[12, 25, 48]、手性药物^[41-42]以及手性糖^[65]的对映体过量值测量。

1.3.2 商比法 商比法(图 7)由 Tao 和 Cooks 等^[76]提出,其中 ref_R^* 是 R 构型的手性选择剂,

ref_S^* 是 S 构型的手性选择剂。与单比法不同,商比法研究的前体离子是 $[\text{M}^{2+}(\text{ref}^*)(\text{A})_2 - \text{H}]^+$ 。同样,一对竞争反应的反应速率不同, $[\text{M}^{2+}(\text{A})(\text{ref}^*) - \text{H}]^+$ 和 $[\text{M}^{2+}(\text{A})_2 - \text{H}]^+$ 的丰度比不同。

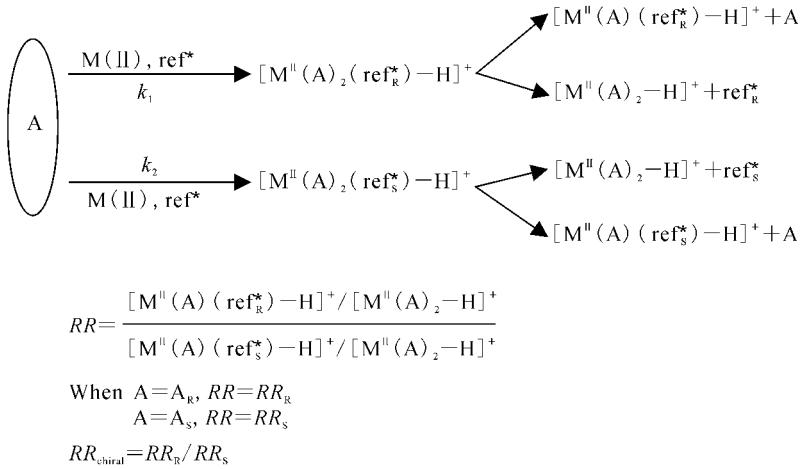


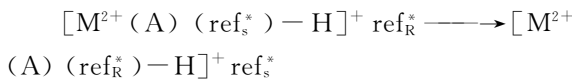
图 7 商比法

Fig. 7 Quotient ratio (QR) method

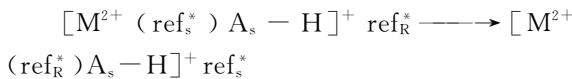
与单比法相似, $\ln(RR)$ 与产生两种二元配合物离子的竞争解离反应所需自由能差值有式(7)的关系:

$$\ln(RR) = \Delta(\Delta G) / RT_{\text{eff}} \quad (7)$$

其中, RR, RR_R, RR_S 的定义示于图 6, $\Delta(\Delta G)$ 为下面反应的自由能。



当检测 A 的两种对映体的混合物 (A_R 和 A_S) 时, $\Delta(\Delta G)$ 为如下两个独立反应的 $\Delta(\Delta G)_R$ 和 $\Delta(\Delta G)_S$ 之和。



$\Delta(\Delta G)_R$ 和 $\Delta(\Delta G)_S$ 互为相反数。若定义 R 的对映体过量值为 ee , 可以证明 RR 和 ee 有式(8)的关系:

$$\ln(RR) = \frac{\Delta(\Delta G)_R + \Delta(\Delta G)_S}{2RT_{\text{eff}}} + \frac{\Delta(\Delta G)_R + \Delta(\Delta G)_S}{2RT_{\text{eff}}} ee \quad (8)$$

从式(8)可以看出, 当分析物为外消旋混合

物 ($ee = 0\%$) 时, $\ln(RR) = 0$, $\ln(RR)$ 与 ee 存在线性关系, 并且直线的斜率取决于 $\Delta(\Delta G)_R$ 和 $\Delta(\Delta G)_S$ 的数值, 商比法的斜率比单比法的斜率大, 因此其灵敏度也较高。对于单比法, 在测定分析物前需要两点来确定标准曲线, 商比法只需一点即可, 因为当分析物为外消旋混合物 ($ee = 0\%$) 时, $\ln(RR) = 0$, 所以这条直线恒过原点, 只需对一个已知样品进行测定就可建立标准曲线, 因此通常用一个纯的单一对映体就可以。对于一个未知 ee 的对映体混合物, 只要测得其 RR 值, 就可以从校正曲线上得到它的 ee 值。以上方法目前已经成功地应用于手性药物多巴的 ee 值测定^[66]。

2 结 语

动力学方法是目前被广泛使用的手性识别方法, 具有分析样品不需提纯, 分析速度快和灵敏度高优点。对动力学方法的改进, 主要从两个方面^[63]考虑: (1) 配体的影响。Tao 和 Cooks 等^[12]认为, 三点作用是产生手性识别的根本原因。图 8 中, 两个配体都是二齿的, 以 Cu^{2+} 为媒介的两个配体之间的多重相互作用为手性识别

提供了充分的条件,其中两个配体不对称 α 碳的取代基之间较弱的疏水作用是手性识别的关键。带芳香侧链的氨基酸作为手性选择剂,一般具有较好的手性识别效果,说明 π - π 堆积在识别中起着关键作用。芳香环平行的位于羧基的上方,这样的结构使得芳环和羧基之间的电荷迁移(CT)成为可能^[77-79]。当带有芳环的 *L* 型氨基酸作为手性参照物时,这种作用被 *L* 型分析氨基酸 α 碳的侧基所干扰,但是 *D* 型被分析氨基酸的这种干扰作用小很多,因为它的侧基位于四方平面的对边。这和实验中的 *L*-*D* 二聚体碎片复合物离子要比 *L*-*L* 二聚体碎片复合物离子更稳定的结果完全一致。另外,从 Kumari^[70] 和 Hyyryläinen 等^[69] 的工作可以看出,有刚性环结构的配体所带来的位阻效应也能对识别效果产生有利影响。(2)中心离子的影响。中心离子的选择对手性识别也有着重要影响。在对克来夫定^[42]、 α -羟基氨基酸^[63] 以及甲状腺素^[71] 的手性识别研究中发现,中心离子的不同使得相同手性选择剂对同一种被分析对映体的手性识别率发生很大变化。不同的过渡金属离子有着不同的电子构型,对整个复合物产生不同的立体化学方面的影响。在以 Co^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Mn^{2+} 和 Zn^{2+} 作为中心离子进行研究时发现,对于不同的体系获得最好的手性识别效果的中心离子是不同的。例如,对于 α -羟基氨基酸来说, Ni^{2+} 作为中心离子的手性识别率最高;而对于甲状腺素来说, Mn^{2+} 作为中心离子的效果最好;在所有的这些金属离子中, Cu^{2+} 作为中心离子对上述几种被分析对映体所获得手性识别率比较低,这与被分析对映体本身的性质以及 Cu^{2+} 的电子构型有关。对于 α -羟基氨基酸, Cu^{2+} 作为软路易斯酸更容易和氧原子而不是氮原子结合;对于甲状腺素,可能是 Cu^{2+} 所形成的三元复合物离子中的五元环发生极大的几何畸变,并且由于构型原因,使得羰基上的 π 轨道和 Cu^{2+} 的 *d* 轨道不能有效重叠,导致了手性识别效果的降低。然而, Cu^{2+} 对于糖^[65]、氨基酸^[12, 48] 和手性药物^[66] 等均取得了比较好的结果。这说明要取得较好的识别效果,随着被分析物的改变,中心离子和手性选择剂也要相应的进行一些调整和优化。

总之,动力学方法是迄今为止应用最广泛的手性识别方法,相对于其他检测方法具有显著优势,必将在手性分析中占据越来越重要的地位。

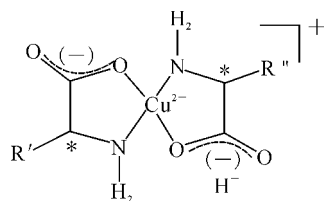


图 8 $\text{Cu}(\text{II})$ 二元复合物离子的结构式

Fig. 8 The structure of the copper(II) dimeric cluster ion

参考文献:

- [1] CHRISTOPH A, SCHALLEY P W. Unusually stable magic number clusters of serine with a surprising preference for homochirality [J]. *Int J Mass Spectrom*, 2002, 221(1): 9-19.
- [2] TAKATS Z, NANITA S C, COOKS R G. Serine octamer reactions; indicators of prebiotic relevance [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42 (30): 3 521-3 523.
- [3] JULIAN R R, MYUNG S, CLEMMER D E. Do homochiral aggregates have an entropic advantage [J]. *J Phys Chem B*, 2005, 109(1): 440-444.
- [4] TEICHERT A, PFALTZ A. Mass spectrometric screening of enantioselective diels-alder reactions¹³[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47(18): 3 360-3 362.
- [5] 刘 勤, 张淑珍, 吴弼东, 等. 电喷雾质谱在手性识别和分析中的应用[J]. *化学进展*, 2006, 18 (6): 780-788.
- [6] BOUR P, KIM J, KAPITAN J, et al. Vibrational circular dichroism and IR spectral analysis as a test of theoretical conformational modeling for a cyclic hexapeptide[J]. *Chirality*, 2008, 20(10): 1 104-1 119.
- [7] UNCUTA C, CARAMAN G B, TANASE C I, et al. Synthesis and absolute configuration assignment of 5-amino-1,3,5-triphenyl-pentane-1,3-diol stereoisomers[J]. *Chirality*, 2005, 17(1): 63-72.
- [8] LARA K O, GODOY-ALCÄNTAR, ELISEEV A V, et al. Recognition of α -amino acid derivatives by *N,N*-dibenzylated *S,S*-(+)-tetrandrine [J]. *Org Biomol Chem*, 2004, 12: 1 712-1 718.
- [9] SCHMIDT R, WAHL H G, HÄBERLE H, et al. Headspace gas chromatography-mass spectrometry analysis of isoflurane enantiomers in blood samples after anesthesia with the racemic mixture [J]. *Chirality*, 1999, 11(3): 206-211.

- [10] DESAI M J, ARMSTRONG D W. Analysis of native amino acid and peptide enantiomers by high-performance liquid chromatography/atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry [J]. *J Mass Spectrom*, 2004, 39(2): 177-187.
- [11] KOPPENHOEFER B, ZHU X, JAKOB A, et al. Separation of drug enantiomers by capillary electrophoresis in the presence of neutral cyclodextrins [J]. *J Chromatogr A*, 2000, 875(1/2): 135-161.
- [12] TAO W A, ZHANG D X, NIKOLAEV E N, et al. Copper(II)-assisted enantiomeric analysis of d, l-amino acids using the kinetic method: chiral recognition and quantification in the gas phase[J]. *J Am Chem Soc*, 2000, 122(43): 10 598-10 609.
- [13] 李明, 陈焕文, 刘志强, 等. 质谱动力学方法在手性分析中的应用[J]. *化学进展*, 2006, 18(10): 1 369-1 374.
- [14] 吴璐东, 谢剑炜. 电喷雾质谱技术在手性识别中的应用[J]. *军事医学科学院院刊*, 2004, 28(4): 381-384.
- [15] DANIEL J M, FRIESS S D, RAJAGOPALAN S, et al. Quantitative determination of noncovalent binding interactions using soft ionization mass spectrometry[J]. *Int J Mass Spectrom*, 2002, 216(1): 1-27.
- [16] FALES H M, WRIGHT G J. Detection of chirality with the chemical ionization mass spectrometer. "Meso" ions in the gas phase[J]. *J Am Chem Soc*, 1977, 99(7): 2 339-2 340.
- [17] FILIPPI A, GIARDINI A, PICCIRILLO S, et al. Gas-phase enantioselectivity[J]. *Int J Mass Spectrom*, 2000, 198(3): 137-163.
- [18] GRIGOREAN G, GRONERT S, LEBRILLA C B. Enantioselective gas-phase ion-molecule reactions in a quadrupole ion trap[J]. *Int J Mass Spectrom*, 2002, 219(1): 79-87.
- [19] ARAKAWA R, KOBAYASHI M, FUKUO T, et al. Studies on the association of 2-thiazolidinecarboxylic acid and antimony potassium tartrate: chiral recognition and prediction of absolute configuration by electrospray ionization mass spectrometry[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2001, 15(9): 685-689.
- [20] CHENG Y, HERCULES D M. Measurement of chiral complexes of cyclodextrins and amino acids by electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry[J]. *J Mass Spectrom*, 2001, 36(7): 834-836.
- [21] ARAKAWA R, KOBAYASHI M, AMA T. Chiral recognition in association between antimony potassium tartrate and bis(L-alaninate) ethylenediamine cobalt(III) complexes using electrospray ionization mass spectrometry[J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2000, 11(9): 804-808.
- [22] 宋凤瑞, 刘子阳, 孙维星, 等. 区分麻黄碱立体异构体的质谱新方法[J]. *分析化学*, 1999, 27(9): 1 000-1 002.
- [23] SHIZUMA M, ADACHI H, TAKAI Y, et al. Combinatorial evaluation of the chiral discrimination of permethylated carbohydrates using fast-atom bombardment mass spectrometry [J]. *Carbohydr Res*, 2001, 335(4): 275-281.
- [24] REETZ M T, BECKER M H, KLEIN H W, et al. A method for high-throughput screening of enantioselective catalysts[J]. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38(12): 1 758-1 761.
- [25] YAO Z P, KWONG K P, WAN T S M, et al. Chiral recognition of amino acids by electrospray ionisation mass spectrometry/mass spectrometry [J]. *Chem Commun*, 1999, 20: 2 119-2 120.
- [26] YAO Z P, WAN T S M, KWONG K, et al. Chiral analysis by electrospray ionization mass spectrometry/mass spectrometry. 2. determination of enantiomeric excess of amino acids[J]. *Anal Chem*, 2000, 72(21): 5 394-5 401.
- [27] RAMIREZ J, HE FEI, LEBRILLA C B. Gas-phase chiral differentiation of amino acid guests in cyclodextrin hosts[J]. *J Am Chem Soc*, 1998, 120(29): 7 387-7 388.
- [28] GRIGOREAN G, GRIGOREAN G, AHN S H, et al. A mass spectrometry method for the determination of enantiomeric excess in mixtures of d, l-amino acids[J]. *Anal Chem*, 2000, 72(18): 4 275-4 281.
- [29] GRIGOREAN G, LEBRILLA C B. Enantiomeric analysis of pharmaceutical compounds by ion/molecule reactions [J]. *Anal Chem*, 2001, 73(8): 1 684-1 691.
- [30] GAL J F, STONE M, LEBRILLA C B. Chiral recognition of non-natural α -amino acids[J]. *Int J Mass Spectrom*, 2003, 222(1/2/3): 259-267.
- [31] GRIGOREAN G, CONG X, LEBRILLA C B. Chiral analyses of peptides by ion/molecule reactions[J]. *Int J Mass Spectrom*, 2004, 234(1/2/3): 71-77.
- [32] SAWADA M, SHIZUMA M, TAKAI Y, et al.

- Enantioselectivity in fast-atom bombardment (FAB) mass spectrometry[J]. *J Am Chem Soc*, 1992, 114(11): 4 405-4 406.
- [33] SAWADA M, OKUMURA Y, SHIZUMA M, et al. Enantioselective complexation of carbohydrate or crown ether hosts with organic ammonium ion guests detected by FAB mass spectrometry[J]. *J Am Chem Soc*, 1993, 115(16): 7 381-7 388.
- [34] SAWADA M, OKUMURA Y, YAMADA H, et al. Cross-chiral examinations of molecular enantioselective recognition by fast atom bombardment mass spectrometry: host-guest complexations between chiral crown ethers and chiral organic ammonium ions[J]. *Org Mass Spectrom*, 1993, 28(12): 1 525-1 528.
- [35] SAWADA M, TAKAI Y, YAMADA H, et al. Chiral recognition in host-guest complexation determined by the enantiomer-labeled guest method using fast atom bombardment mass spectrometry [J]. *J Am Chem Soc*, 1995, 117(29): 7 726-7 736.
- [36] SAWADA M. Chiral recognition detected by fast atom bombardment mass spectrometry[J]. *Mass Spectrom Rev*, 1997, 16(2): 73-90.
- [37] SAWADA M, TAKAI Y, YAMADA H, et al. Determination of enantiomeric excess for amino acid ester salts using FAB mass spectrometry[J]. *Chem Commun*, 1998, 15: 1 569-1 570.
- [38] SAWADA M, TAKAI Y, YAMADA H, et al. Chiral amino acid recognition detected by electrospray ionization (ESI) and fast atom bombardment (FAB) mass spectrometry (MS) coupled with the enantiomer-labelled (EL) guest method [J]. *J Chem Soc Perkin Trans*, 1998, 2(3): 701-710.
- [39] SAWADA M, YAMAOKA H, TAKAI Y, et al. Determination of enantiomeric excess for organic primary amine compounds by chiral recognition fast-atom bombardment mass spectrometry [J]. *Int J Mass Spectrom*, 1999, 193(2/3): 123-130.
- [40] TAO W A, ZHANG D, WANG F, et al. Kinetic resolution of *d, l*-amino acids based on gas-phase dissociation of copper (II) complexes [J]. *Anal Chem*, 1999, 71(19): 4 427-4 429.
- [41] TAO W A, GOZZO F C, COOKS R G. Mass spectrometric quantitation of chiral drugs by the kinetic method [J]. *Anal Chem*, 2001, 73(8): 1 692-1 698.
- [42] TAO W A, WU L M, COOKS R G, et al. Rapid enantiomeric quantification of an antiviral nucleoside agent (*d, l*-FMAU, 2'-fluoro-5-methyl- β, d, l -arabinofurano-syluracil) by mass spectrometry [J]. *J Med Chem*, 2001, 44(22): 3 541-3 544.
- [43] TAO W A, COOKS R G. Peer reviewed: chiral analysis by MS [J]. *Anal Chem*, 2003, 75(1): 25 A-31 A.
- [44] YU C T, GUO Y L, CHEN G Q, et al. Chiral recognition of zinc(II) ion complexes composed of bicyclo[3. 3. 0] octane-2, 6-diol and *s*-naproxen probed by collisional-induced dissociation [J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2004, 15(6): 795-802.
- [45] LU H J, GUO Y L. Evaluation of chiral recognition characteristics of metal and proton complexes of *di-o*-benzoyl-tartaric acid dibutyl ester and *L*-tryptophan in the gas phase[J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2003, 14(6): 571-580.
- [46] 陆豪杰, 余翀天, 郭寅龙. 环糊精对手性药物伪麻黄碱分子识别的电喷雾飞行时间质谱研究[J]. *化学学报*, 2002, 60(5): 882-885.
- [47] 任士芳, 王昊天, 郭寅龙. 环糊精对托品烷手性识别的电喷雾傅立叶变换离子回旋共振质谱研究 [J]. *化学学报*, 2004, 62(19): 1 959-1 962.
- [48] LI M, LIU Z Q, CHEN H W, et al. Chiral quantification of *D, L*-phenylglycine mixture using mass spectrometric kinetic method [J]. *J Mass Spectrom*, 2005, 40(8): 1 072-1 075.
- [49] 于 湛, 闫存玉, 宋凤瑞, 等. 七-(2, 6-二-*O*-甲基)- β -环糊精对 1, 1'-联萘酚对映体手性识别的电喷雾质谱研究[J]. *化学学报*, 2006, 34(14): 671-674.
- [50] 于 湛, 闫存玉, 宋凤瑞, 等. 七-(2, 6-二-*O*-甲基)- β -环糊精对薄荷醇对映体手性识别的电喷雾质谱研究 [J]. *化学学报*, 2006, 64(5): 1 507-1 512.
- [51] LIU Q, ZHANG S Z, WU B D, et al. Chiral melamine derivatives: design, synthesis, and application to mass spectrometry-based chiral analysis [J]. *Anal Chem*, 2005, 77(16): 5 302-5 310.
- [52] CHEN Y Z, LI H, YANG H J, et al. Stereochemical effects in mass spectrometry. 7. Determination of absolute configuration of some organic molecules by reaction mass spectrometry[J]. *Org Mass Spectrom*, 1988, 23(12): 821-824.
- [53] YANG H J, CHEN Y Z. Stereochemical effects in mass spectrometry XIII - determination of absolute configuration by fast atom bombardment mass spectrometry[J]. *Org Mass Spectrom*, 1992, 27

- (6): 736-740.
- [54] 陆豪杰, 郭寅龙. 手性分子识别的质谱研究进展[J]. 分析测试技术与仪器, 2002, 8(2): 65-71.
- [55] LU H J, GUO Y L. Chiral recognition of borneol by association with zinc(II) and -tryptophan in the gas phase[J]. Anal Chim Acta, 2003, 482(1): 1-7.
- [56] COOKS R G, WONG P S H. Kinetic method of making thermochemical determinations: advances and applications[J]. Acc Chem Res, 1998, 31(7): 379-386.
- [57] NOURSE B D, COOKS R G. Proton affinity determinations using the kinetic method in an ion trap mass spectrometer[J]. Int J Mass Spectrom Ion Process, 1991, 106: 249-272.
- [58] WILLIAMS T I, DENAULT J W, COOKS R G. Proton affinity of deuterated acetonitrile estimated by the kinetic method with full entropy analysis[J]. Int J Mass Spectrom, 2001 (210/211): 133-146.
- [59] SALEM L, CHAPUISAT X, SEGAL G, et al. Chirality forces[J]. J Am Chem Soc, 1987, 109(10): 2 887-2 894.
- [60] COTTON F A, WILKINSON. Advanced inorganic chemistry [M]. 4th ed. Wiley: New York, 1988.
- [61] PAULI N, RAOS N. Review: The chemistry of chelates with *N*-alkylated amino acids[J]. J Coord Chem, 1994, 31(3): 181-190.
- [62] COOKS R G, KRUGER T L. Intrinsic basicity determination using metastable ions[J]. J Am Chem Soc, 1977, 99(4): 1 279-1 281.
- [63] WU L M, TAO W A, COOKS R G. Ligand and metal-ion effects in metal-ion clusters used for chiral analysis of α -hydroxy acids by the kinetic method[J]. Anal Bioanal Chem, 2002, 373: 618-627.
- [64] ZHANG D X, TAO W A, COOKS R G. Chiral resolution of *D*- and *L*-amino acids by tandem mass spectrometry of Ni(II)-bound trimeric complexes[J]. Int J Mass Spectrom, 2001, 204(1/2/3): 159-169.
- [65] AUGUSTI D V, CARAZZA F, AUGUSTI R, et al. Quantitative chiral analysis of sugars by electrospray ionization tandem mass spectrometry using modified amino acids as chiral reference compounds[J]. Anal Chem, 2002, 74(14): 3 458-3 462.
- [66] WU L M, MEURER E C, COOKS R G. Chiral morphing and enantiomeric quantification in mixtures by mass spectrometry[J]. Anal Chem, 2004, 76(3): 663-671.
- [67] WU L M, TAO W A, COOKS R G. Kinetic method for the simultaneous chiral analysis of different amino acids in mixtures[J]. J Mass Spectrom, 2003, 38(4): 386-393.
- [68] SHEN W, WONG P S H, COOKS R G. Stereoisomeric distinction by the kinetic method: 2,3-butanediol[J]. Rapid Comm Mass Spectrom, 1997, 11(15): 71-74.
- [69] HYYRYLÄINEN A R M, PAKARINEN J M H, FÜLÖP F, et al. Diastereochemical differentiation of some cyclic and bicyclic β -amino acids, via the kinetic method[J]. J Am Soc Mass Spectrom, In Press, Corrected Proof.
- [70] KUMARI S, PRABHAKAR S, VAIRAMANI M, et al. Chiral discrimination of *D*- and *L*-amino acids using iodinated tyrosines as chiral references: effect of iodine substituent[J]. J Am Soc Mass Spectrom, 2007, 18(8): 1 516-1 524.
- [71] LEE M K, KUMAR A P, LEE Y I. Kinetic method for enantiomeric determination of thyroid hormone (*d,l*-thyroxine) using electrospray ionization tandem mass spectrometry (ESI-MS/MS)[J]. Int J Mass Spectrom, 2008, 272(2/3): 180-186.
- [72] HARVEY D J. Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry of carbohydrates[J]. Mass Spectrom Rev, 1999, 18(6): 349-450.
- [73] WU L M, COOKS R G. Chiral analysis using the kinetic method with optimized fixed ligands: applications to some antibiotics[J]. Anal Chem, 2003, 75(3): 678-684.
- [74] FAGO G, FILIPPI A, GIARDINI A, et al. Chiral recognition of *O*-phosphoserine by mass spectrometry[J]. Angew Chem Int Ed, 2001, 40(21): 4 051-4 054.
- [75] 张淑珍, 吴弼东, 刘 勤, 等. 质谱技术在手性识别和分析中的应用研究进展[J]. 分析化学, 2005, 33(1): 123-128.
- [76] TAO W A, CLARK R L, COOKS R G. Quotient ratio method for quantitative enantiomeric determination by mass spectrometry[J]. Anal Chem, 2002, 74(15): 3 783-3 789.
- [77] YAMAUCHI O, ODANI A. Structure-stability relationship in ternary copper(II) complexes invol-

ving aromatic amines and tyrosine or related amino acids. Intramolecular aromatic ring stacking and its regulation through tyrosine phosphorylation [J]. J Am Chem Soc, 1985, 107 (21): 5 938-5 945.

- [78] MASUDA H, SUGIMORI T, ODANI A, et al. Structural evidence for the intramolecular charge-transfer interaction involving an indole ring in ternary copper (II) complexes with -tryptophan and

aromatic diamines [J]. Inorg Chim Acta, 1991, 180(1): 73-79.

- [79] YAMAUCHI O, ODANI A, MASUDA H. Weak interactions in metal complexes of amino acids with a phosphorylated side chain. Conversion of aromatic ring stacking to electrostatic bonding by tyrosine phosphorylation [J]. Inorg Chim Acta, 1992 (198/199/200): 749-761.

中国质谱学会第八届理事会

理 事 长:李金英

副理事长:吴侔天,刘志强,宋 彪,侯冬岩

秘 书 长:郭冬发

副秘书长:刘虎生,宋凤瑞

常务理事:(21 人)

1. 仪器与教育专业组:(3 人)

刘子阳(主任),陈大舟(副主任),侯冬岩

2. 无机质谱专业组:(4 人)

李志明(主任),王 军(副主任),李 冰,李金英

3. 同位素专业组:(5 人)

赵永刚(主任),廖俊生(副主任),朱祥坤,郭冬发,宋 彪

4. 有机专业组:(6 人)

李重九(主任),胡 蓓(副主任),乔善义(副主任),刘志强,潘远江,汪福意

5. 生物质谱专业组:(3 人)

张养军(主任),刘斯奇(副主任),吴侔天

委员:(63 人)以下按姓氏拼音为序

1. 仪器与教育专业组:(9 人)

陈大舟,陈焕文,黄 刚,侯冬岩,林跃武,刘克新,刘子阳,翟利华,张玉海

2. 有机质谱专业组:(20 人)

陈建新,陈笑艳,杭太俊,胡 蓓,李重九,林 峰,刘志强,罗 海,马安德,潘远江,齐 飞,乔善义,饶 竹,汪福意,许国旺,徐建中,闫存玉,袁 谷,张金兰,张新荣

3. 无机质谱专业组:(11 人)

陈 刚,胡净宇,吉艳琴,李 冰,李金英,李献华,李志明,刘丽萍,孟 蓉,王京宇,王 军

4. 同位素质谱专业组:(15 人)

陈友宁,郭冬发,何 明,黄冬生,李钜源,廖俊生,宋 彪,肖应凯,杨杰东,曾毅强,张劲松,赵永刚,周 涛,朱祥坤,邹会军

5. 生物质谱专业组:(7 人)

国新华,刘斯奇,陆豪杰,王 勇,吴侔天,杨福全,张养军

6. 香港台湾地区理事:(1 人)

蔡宗苇