

锗丙酰及锗甲基丙酰- α -氨基酸酯系列倍半氧化物的快原子轰击质谱规律研究

吴毅为 刘国湘

(首都师范大学化学系 北京 100037)

胡文祥* 恽榴红

(军事医学科学院药物毒物研究所 北京 100850)

[摘要]本文报道了 8 种新的锗丙酰及锗甲基丙酰- α -氨基酸酯系列倍半氧化物的快原子轰击质谱(FABMS)。结果表明,此类化合物基本不显示分子离子峰。碎片离子的形成以 Ge-C 键的 α -断裂为主要裂解方式,其基峰及主要碎片离子峰均表现出很强的规律性。

关键词:锗丙酰及酰及锗甲基丙酰- α -氨基酸酯系列倍半氧化物 快原子轰击质谱

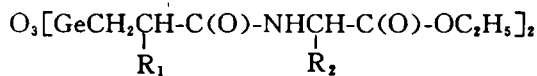
1 前言

自从 70 代初期日本学者浅井一彦首次合成了羧乙基锗倍半氧化物 $O_3(\text{GeC}_2\text{H}_2\text{CH}_2\text{COOH})_2$ (又称 Ge-132)^[1]以来,有机锗化合物因其本身具有的抗癌、抗菌、增强免疫力及抗衰老等生理活性,曾经成为药物化学的热点^[2]。

保持 Ge-132 具有生物活性的 $-\text{Ge} \begin{matrix} \diagup \text{O} \\ | \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{matrix}$ 网状结构^[3],以 $O_3[\text{Ge}-\text{C} \begin{matrix} | \\ | \\ | \end{matrix} \text{C}-\text{C}(\text{O})\text{X}]_2$ 骨架

为母体,在-X 位置上引入人体必需的氨基酸酯类,我们合成了一系列新的锗丙酰及锗甲基丙酰- α -氨基酸酯倍半氧化物^[4,5],以达到提高药效、降低毒性之目的。

此系列化合物基本结构如下:



化合物	1	2	3	4	5	6	7	8
R ₁	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃
R ₂	H	H	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃			

1996 年 4 月 16 日收

* 通讯联系人

这8个新化合物的结构均由元素分析、红外光谱及核磁共振谱(^1H 谱及 ^{13}C 谱)证明,此外,我们还对化合物1(锗丙酰甘氨酸乙酯倍半氧化物)作了底物辅助激光解析电离飞行时间质谱(MALDI-TOFMS),确定其式量 M 为512,进一步证实了上述化合物的基本结构。

有机锗类化合物的质谱规律未见文献报道^[6]。本文对上述系列化合物的快原子轰击质谱(FABMS)及已知化合物 Ge-132 的 FABMS 作了比较研究,并得到有关规律。

2 实验部分

FABMS 谱测定在 VGZAB-Spec 质谱仪上完成。操作条件:加速电压 8kV,碰撞气体为氩气 Ar,原子枪电压 8kV,电流 1mA,分辨率 1000,扫描范围 50~1500amu。以甘油为底物,溶剂分别采用 H_2O 、 CF_3COOH 、1%TFA 或 EtOH 等。

在 LDI-1700 质谱仪上测定化合物 1 的底物辅助激光解析电离飞行时间质谱(MALDI-TOFMS)。N₂ 激光器 $\lambda=337\text{nm}$ 。以 2,5-DHB 为底物,用 CF_3COOH 作溶剂,加速电压 30.0kV,以正离子方式测定。

3 结果与讨论

3.1 主要碎片离子峰及其规律

表 1 列出了上述 8 个化合物及 Ge-132(化合物 9)主要碎片离子峰中具有相同规律的部分数据。

表 1 化合物 1~9 FABMS 谱主要离子峰及其相对丰度 m/z (RA%)

化合物	式量	A. 基峰	B. $1/2(M-O)$	C. 基峰 $\times 2-3$	D. 基峰+G
1	512	322	248(3.5)	641(10.2)	414(6.8)
2	540	336	262(4.5)	669(2.1)	428(15.7)
3	596	364	290(6.6)	725(8.6)	456(1.0)
4	624	378	304(6.3)	753(6.6)	470(3.7)
5	624	378	304(7.9)	753(10.5)	470(1.0)
6	652	392	318(10.3)	扫描范围未及	484(16.1)
7	624	378	304(8.0)	753(8.1)	470(1.0)
8	652	392	318(8.9)	871(0.8)	484(9.5)
9	342	237	165(25)	471(6.0)	329(38.0)

正如表 1 所示,系列化合物各碎片离子峰的出现具有很强的规律性:

(1) 准分子离子峰极弱或根本不显示。这与已知化合物 Ge-132 的 FABMS 谱图中几乎看不到准分子离子峰是一致的(图 1)。

(2) 每个化合物的基峰 A 与 B 峰 $1/2(M-O)$ 二者质量相差 74amu。

(3) C 峰与基峰 A 间 m/z 有一致的数量关系:为(基峰 $\times 2-3$)

(4) D 峰显示为基峰离子 A 与周围底物(甘油 G)分子缔合而形成的缔合离子峰。

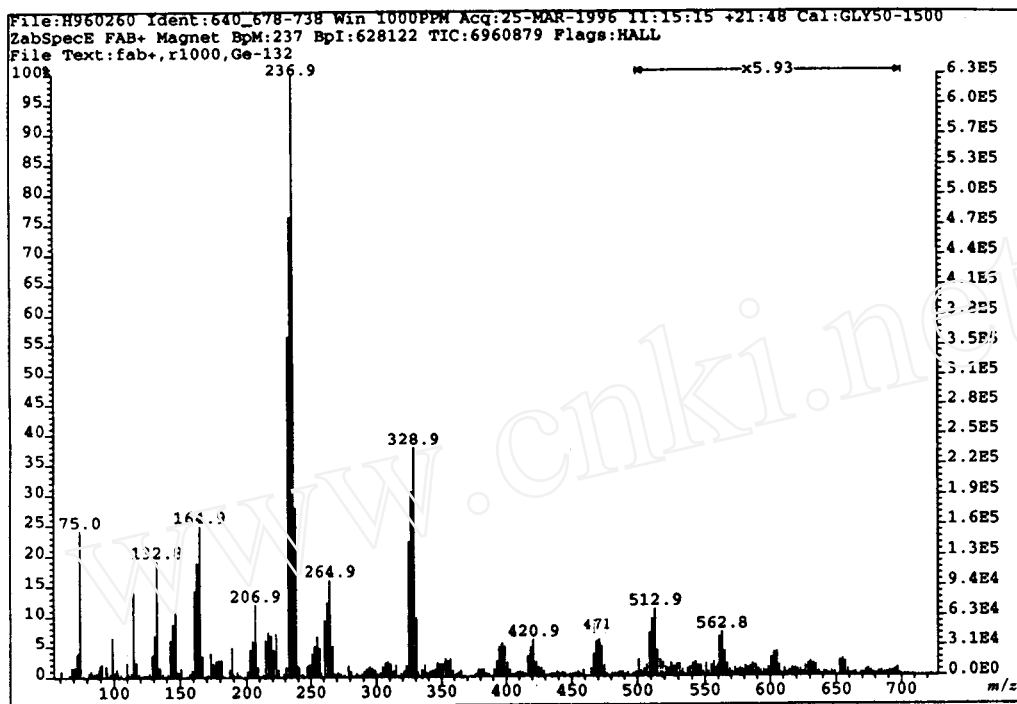


图1 Ge-132的FABMS

3.2 各碎片离子的锗原子数

以上碎片离子B、C、D各组峰均与基峰A有直接联系,而每两个化合物基峰间的质量差为这两个化合物式量差的一半。例如化合物2(锗甲基丙酰甘氨酸乙酯倍半氧化物)与化合物1(锗丙酰甘氨酸乙酯倍半氧化物)的式量差为28(540-512),二者基峰的质量差为14(336-322)。由此考虑到基峰的形成应与倍半氧化物 $\text{O}_3[\text{Ge}-\text{CH}_2\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{NHCH}-\text{C}(\text{O})-\text{OC}_2\text{H}_5]_2$ 的一半 $[\text{Ge}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{NHCH}-\text{C}(\text{O})-\text{OC}_2\text{H}_5]$ 的结构有关。

从锗同位素丰度的分布来看,在含1个锗原子的化合物中,如用 m 表示相对丰度为100的 ^{74}Ge ,锗同位素的丰度比 $(m-4)/(m-2)/(m)/(m+2)$ 为56/75/100/21(图2)。经计算得到含2个锗原子化合物的同位素分布: $(2m-6)/(2m-4)/(2m-2)/(2m)$ 为47/94/100/74(图3)。

化合物2的A(m/z 336),B(m/z 262),D(m/z 428)三个峰与其附近的峰($m/z-4$)/($m/z-2$)/(m/z)/($m/z+2$)之间丰度关系表明它们各含有1个锗原子。而C峰(m/z 669)与其($m/z-4$)/($m/z-2$)/(m/z)/($m/z+2$)峰间的丰度关系则表明含有2个锗原子(图4)。

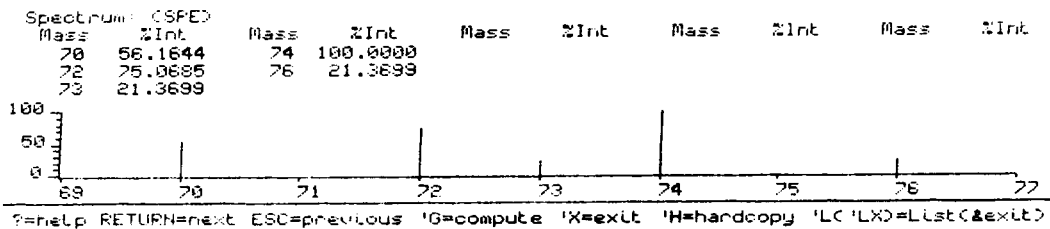


图 2 1 个锆原子同位素丰度分布图

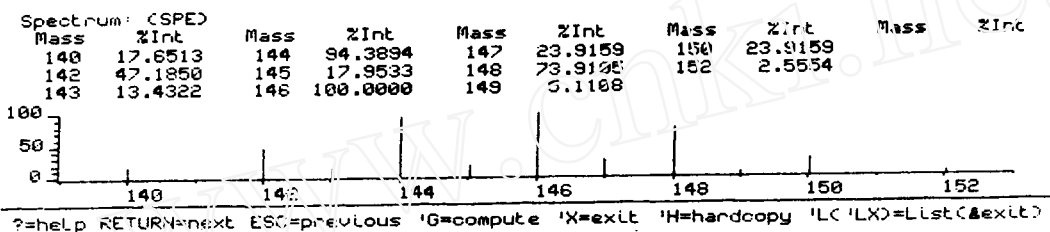


图 3 2 个锆原子同位素丰度分布图

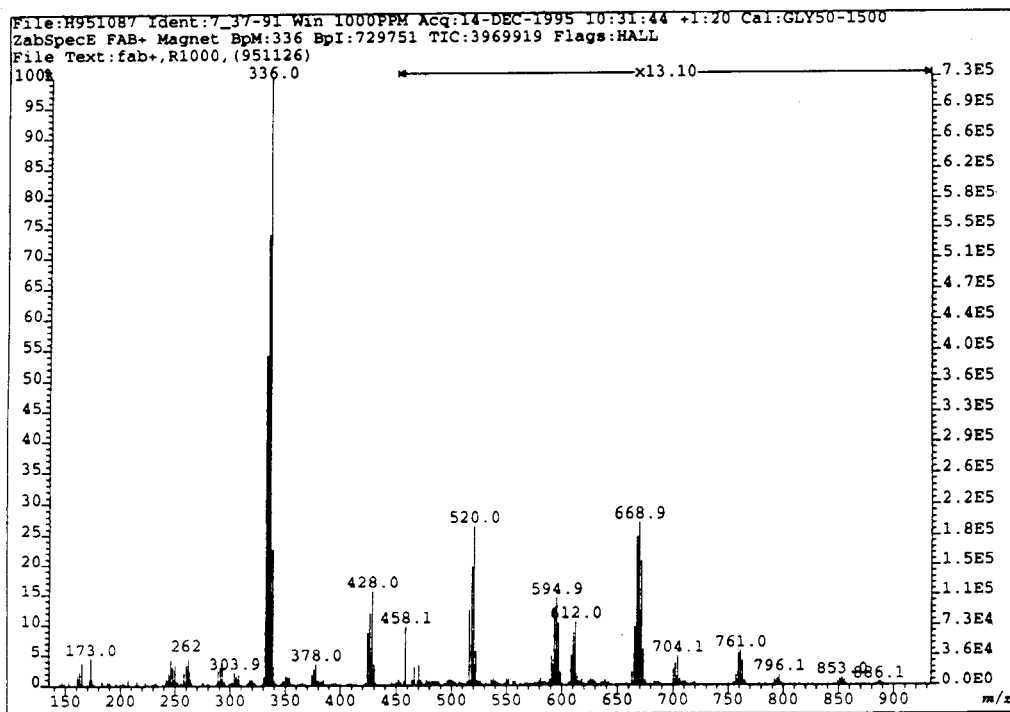


图 4 化合物 2 的 FABMS 图

3.3 主要碎片离子的形成

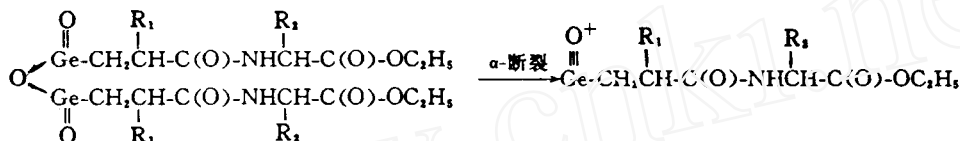
3.3.1 准分子离子峰

由图 1、图 4 可以看出, 化合物 2 和 9 都没有明显的准分子离子峰。从 Ge-132 的结构

考虑,由于它具有无限片状的网络结构,片层之间通过氢键相互连接,以聚合物形式存在^[3,7],故用 FABMS 法几乎测不出准分子离子峰。表 1 中其它化合物亦表现出同样的特点,没有出现明显的准分子离子峰。但用 MALDI-TORMS 法可获得 Ge-132 的准分子离子峰^[6]。同样,根据化合物 1 的 MALDI-TOFMS(图 5)中 536(M+Na+H)、559(M+2Na+H)、575(M+Na+K+H)诸峰的出现,可确认其式量为 512,进而确证锆丙酰胺甘氨酸乙酯倍半氧化物的基本结构。

3.3.2 B 峰 1/2(M-O)的形成

此峰为倍半氧化物中 Ge-O 键的 α -断裂所形成:



这种 α -断裂是最常见的断裂方式。在本系列化合物质谱中,除每个化合物都规律性地出现此峰外,各化合物的基峰也都与此峰有直接的关系。

3.3.3 基峰 A 的形成

图 1、图 4 中 Ge-132 及化合物 2 的基峰 (m/z 237、 m/z 336) 与其邻近各峰 ($m/z - 4$ 、 $m/z - 2$ 、 $m/z + 2$) 间的丰度比符合 1 个锆原子的同位素丰度关系,说明基峰含有 1 个锆原子。

表 1 结果又表明,各个基峰 A 与 B 峰之间均相差 74amu。因这 74amu 的组成结构尚不清楚,故基峰 A 的形成机理目前还不完全清楚。若从图 1 中 m/z 75 峰(RA 25%)的出现推测,74amu 可能是由底物甘油脱掉一分子水得到的($G - \text{H}_2\text{O} = 74$)。由 α -断裂形成的碎片(B 峰)与浓度较大的甘油脱水碎片相遇的几率较大,但 74amu 的组成还因化合物的不同而有其它多种可能。所以,基峰 A 的形成尚待进一步的研究。

3.3.4 C 峰的形成

与 A、B、D 三组峰比较,C 峰明显表现为含有 2 个锆原子。从数值上看,C 峰的 $m/z =$ 基峰 $m/z \times 2 - 3$ 。由于含两个锆原子同位素丰度最大值在 $(2m - 2)$ 处,因此,当碎片离子中含有两个 ^{74}Ge 原子时应表现为 $(m/z + 2)$ 峰,即 $m/z + 2 =$ 基峰 $m/z \times 2 - 1$ 。例如化合物 2 的 FABMS 图中,基峰 A 的 m/z 为 336,C 峰的 m/z 为 669($336 \times 2 - 3$)。实际应为 C 的 $(m/z + 2)$ 峰 m/z 671($336 \times 2 - 1$) 与基峰 A 有关。表明它是 2 个基峰碎片复合后减去 1 个质子的产物。

3.3.4 D 峰的形成

Method: SIMAP-2.WTH
Mass Range: 1000 Da
Mass Filter: 9 Da
Detector: -4.80 kV
Digitizer: 3.9 mV/b
Polarity: Positive

[Extractor: 9.3 kV]
[Repeller: 30.0 kV]
Offset: 0.10
Scale: 2.1978e-004

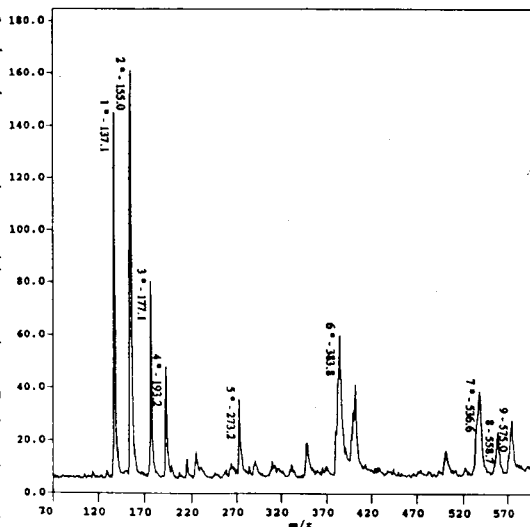


图 5 化合物 1 的 MALDI-TOFMS

在 Ge-132 FABMS 图(图1)的高质荷比部分,又连续出现了3组明显含1个锗原子同位素丰度特征的峰。它们的 m/z 与底物甘油有如下联系:329(基峰+92)、421(基峰+92 \times 2)、513(基峰+92 \times 3)。分子离子或碎片离子复合甘油的峰在以甘油为底物的 FABMS 谱中出现较多,一些极性分子曾出现过复合1个或2、3、4、5个甘油分子的峰。

表1中各化合物的D峰正是基峰离子A与底物甘油分子缔合而得到的缔合离子峰。

3.4 结论

本系列化合物 FABMS 谱中出现的典型碎片离子,在我们新合成的锗丙酰丙氨酸乙酯和锗丙酰苯丙氨酸乙酯倍半氧化物等类似化合物的 FABMS 中,也有相同类型的离子出现^[4,5],说明此系列倍半氧化物的 FABMS 规律具有较普遍的意义。

4 致谢

首都师范大学化学系教师张新位、杨永丽、胡德荣、凌小红等同志参加了部分化合物的合成研究,军事医学科学院质谱室在 FABMS 测定方面提供了帮助,数据分析曾得到北京医科大学彭嘉柔教授和北京大学何美玉教授的指导,在此一并致谢。

参 考 文 献

- 1 浅井一彦. 特许公报, 昭 46, 2964
- 2 刘国湘, 胡文祥. 有机锗抗癌药物研究进展. 中国药物化学杂志, 1993, 3(3): 216
- 3 白明章等. β -羧基乙基锗倍半氧化物及其衍生物. 有机化学, 1987, (2), 85
- 4 刘国湘等. 锗丙酰氨基酸酯倍半氧化物的合成及其有关波谱特征研究(待发表)
- 5 Liu G X, Hu W X *et al.* Synthesis of germanium propionyl amino acid esters sesquioxides. China J Pharmaceutical Sciences, 1996 (in press)
- 6 赵善楷. 有机激光质谱分析法. 质谱学报, 1992, 13(4): 13
- 7 Tsutsui M, Kakimoto N, Axtell D D *et al.* J Am Chem Soc, 1976, 98: 8287

FABMS of Germanium Propionyl and Methylpropionyl Amino Acid Ester Sesquioxides

Wu Yiwei, Liu Guoxiang

(Department of Chemistry, Capital Normal University, Beijing 100037, China)

Hu Wenxiang*, Yun Liuhong

(Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100085, China)

Received 1996-04-16

Abstract

A series of germanium propionyl and methylpropionyl amino acid esters sesquioxides were determined by the fast atomic bombardment mass spectrometry (FABMS). The correlation between fragment peaks were found and some FABMS phenomena were discussed.

Key Words: germanium propionyl and methylpropionyl amino acid ester sesquioxides, fast atomic bombardment, mass spectrometry

* To whom the correspondence should be addressed.