

进展评述

质谱实时监测有机化学反应的研究进展

裴妙荣 谢宗波 石云峰 乐长高*

(东华理工大学应用化学系 南昌 330013)

摘要 质谱法是一种能够提供物质丰富结构信息的谱学方法,广泛应用于有机物的测定、有机化学反应的监测以及有机化学反应机理的研究中。本文综述了质谱实时监测缩合反应、取代反应、氧化反应、环化反应、加成反应、偶联反应、自由基反应等有机化学反应的研究进展。

关键词 质谱 实时监测 有机反应 机理研究

Progress in Real-time, On-line Monitoring of Organic Chemical Reactions Using Mass Spectrometry

Pei Miaorong, Xie Zongbo, Shi Yunfeng, Le Zhanggao*

(Department of Applied Chemistry, East China Institute of Technology, Nanchang 330013)

Abstract Mass spectrometry is a kind of spectroscopy method, which can provide abundant structural information. Its applications mainly include the determination of organic compound, monitoring organic reaction and studying organic chemistry reaction mechanism. This paper reviews the development of real-time, on-line monitoring organic reactions including condensation reaction, substitution reaction, oxidation reaction, cyclization, addition reaction, coupling reaction, radical reaction by mass spectrometry.

Keywords Mass spectrometry, Real-time monitoring, Organic reaction, Mechanism

有机反应是一个非常复杂的反应体系,常常伴随着多种副反应的发生,且反应过程中常生成多种中间产物^[1,2],这给有机合成工作者带来很大的工作量。在有机分析科学领域,科学家们试图通过研究反应体系中反应物、中间体和产物的行为来推断有机反应机理,以调控有机反应进程,从而解决上述难题。质谱分析具备高特异性和高灵敏度,且能在一次分析中提供丰富的结构信息,从而成为一种被广泛应用的方法^[3,4]。近年来,随着质谱技术的迅猛发展,科学家也将其引入到有机反应的研究中,开辟了有机质谱分析这个新的学科分支^[5],并通过实时在线监测这一种新颖的化学过程方法,来全面地对整个有机反应过程进行科学地描述与记录^[6,7],以揭示化学反应发生的微观机理、反应历程和动力学特征,同时优化反应条件,对反应进程和终点进行合理调控,有效提高反应的选择性、转化率以及产物的质量和收率。

自 20 世纪 80 年代以来,随着电喷雾离子化质谱法(ESI-MS)^[8]和基质辅助激光解析离子化质谱法(MALDI-MS)^[9,10]的出现,质谱与实时在线监测的联用逐步进入到化学领域,并主要应用于有机物质的测定^[2,11,12]、化学反应中间体的监测^[13~16]及化学反应机理的研究^[17~23]中。回顾质谱监测反应方法的发展可以发现,其研究的反应体系与离子源的发展密切相关。离子源作为质谱仪的心脏,决定质谱仪可分析物质的类型和形态,也限制了其所能监测反应的类型和所能采取的进样方式。早期的电子电离(EI)

裴妙荣 女, 28 岁, 硕士生。*联系人, 乐长高 男, 博士, 教授, 主要从事有机合成及应用研究。E-mail: zhgle@ecit.edu.cn

国家自然科学基金项目(21465002, 21262002, 21462001)、江西省自然科学基金项目(20142BAB203008)、江西省高等学校科技落地计划项目(KJLD12006, KJLD14050)和江西省教育厅科技项目(GJJ14466)资助

2015-08-27 收稿, 2015-10-14 接受

和化学电离(CI)只能离子化可形成气相分子的物质,且离子化过程必须在真空条件下才可发生。ESI 和大气压化学电离源(APCI)等常压离子源的出现突破了真空要求的限制,在大气压下即可发生离子化,使可分析物质的范围进一步拓宽。相比常压电离源,敞开式电离源则增加了采样能力,无需样品预处理即可在敞开大气压条件下完成样品的解吸附和离子化。

随着离子源的发展,质谱监测有机反应机理的装置也在演变。起初,常压离子源用于反应中间体的研究大多数采用离线方式,即取反应体系中的反应混合液(必要时稀释)直接送入离子源,无需加热气化,其优点为反应中间体不脱离反应环境,并维持原有结构。然而,在金属有机化学反应快速发展的过程中,常会出现金属催化剂与底物形成的不稳定复合物,使得离线检测不能及时捕捉到中间体,故在 ESI 做为软离子源出现后不久就被用于该类反应的研究中。将 ESI-MS 用于在线反应监测^[24],最简单的做法是将反应器直接连接到 ESI 喷口或者进样针来作为反应容器。从离子源的结构来说,与 ESI 不同,萃取电喷雾离子化(EESI)的在线反应监测方法的解吸附和离子化过程是相互分离的:一路氮气作为载气进入反应体系,产生气溶胶,完成解吸附;之后载气带着气溶胶与电喷雾溶剂液滴相互作用,完成离子化过程(如图 1a 所示),此法分析了反应体系上方的顶空气,实现了对有机反应的在线监测^[17]。随后,研究人员从实用的角度出发,又提出了基于 EESI 的粘性体系中反应的在线监测方法,如图 1b 所示。该方法成功应用的关键是利用了微喷现象,氮气通过粘稠体系时会在体系内部产生气泡,随着气泡的上升,它会带着一部分体相样品上升至溶液表面,最后在溶液表面的气液界面处,气泡发生爆裂产生微小液滴进入质谱。测定这些微小液滴的成分,也就测定了体相的真实成分。因此用 EESI 监测粘性体系^[19]的反应不存在因顶空采样而无法反映体系真实变化的问题。随后研究人员又对该反应装置进行改进^[25](如图 1c 所示),通过鼓气直接将体相先通过毛细管再经分流器作用,最后将少量体相液体直接进入质谱进行监测。

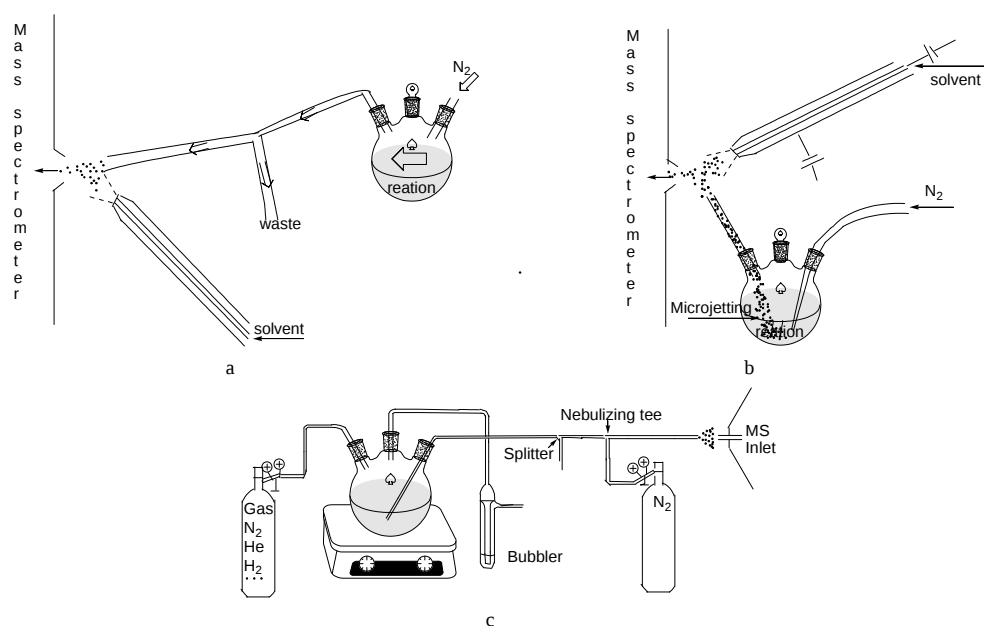


图 1 在线检测方法的演变

Fig.1 The development of on-line monitoring

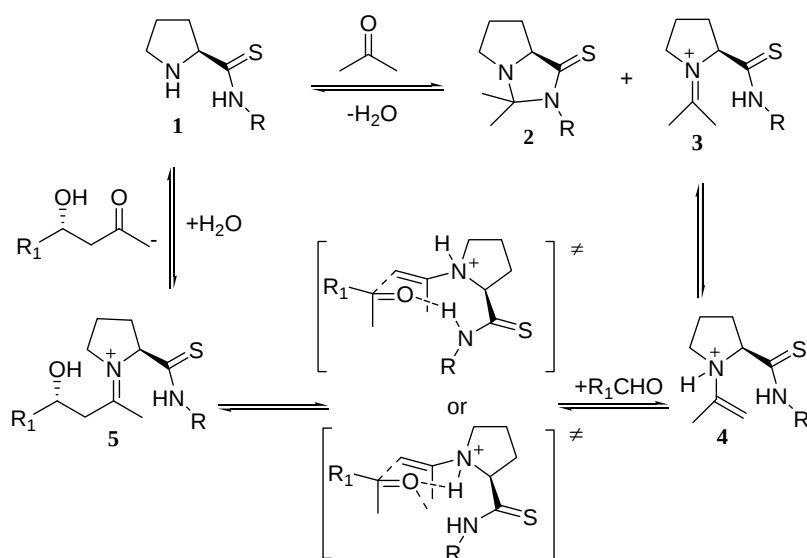
总之,反应监测的研究内容能为反应动力学和反应机理提供直接证据,故反应监测方法研究一直备受重视。然而,在已提出的化学反应机理中只有很少一部分得到了实验证实,已有反应监测分析方法明显滞后于合成化学的快速发展。因此,研究质谱实时监测有机化学反应有着重要研究和推广价值^[26]。本文综述了质谱法在实时监测缩合反应、取代反应、氧化反应、环化反应、加成反应、偶联反应、自由基反应等有机化学反应中的应用概况。

1 缩合反应

1.1 羟醛缩合

在碱或酸的催化下, 含有 α -H 的醛、酮缩合生成 β -羟基醛或酮的反应, 称为羟醛缩合反应(Aldol reaction)。它是一类形成碳碳键的重要反应, 可用来合成 β -羟基醛酮、 α,β -不饱和羰基化合物和 1,2-二醇等有机化合物^[27]。特别是在天然产物的合成中, 不对称的羟醛缩合占有非常重要的地位^[28], 故发展不对称羟醛缩合反应早已成为有机合成化学中的一项热门研究课题。

2006 年, Metzger 等^[29]利用在线电喷雾质谱监测技术, 结合 ESI-MS/MS 裂解技术捕捉到 L-脯氨酸催化不对称 Aldol 反应的关键活性中间体烯胺, 验证了 List 等^[30~33]提出的烯胺中间体机理。同年, Dorota 等^[34]完成了 L-脯氨酸硫代酰胺催化的不对称羟醛缩合反应的监测, 证明烯胺是由亚胺直接催化而来的; 并且还报道了使用质子化的 L-脯氨酸硫代酰胺代替游离碱衍生物作为有机催化剂对反应产率和立体选择性都有明显的影响; 并且采用 ESI-MS 监测到亚胺盐 **3** 的存在, 推断出羟醛缩合反应的机理如图式 1 所示。



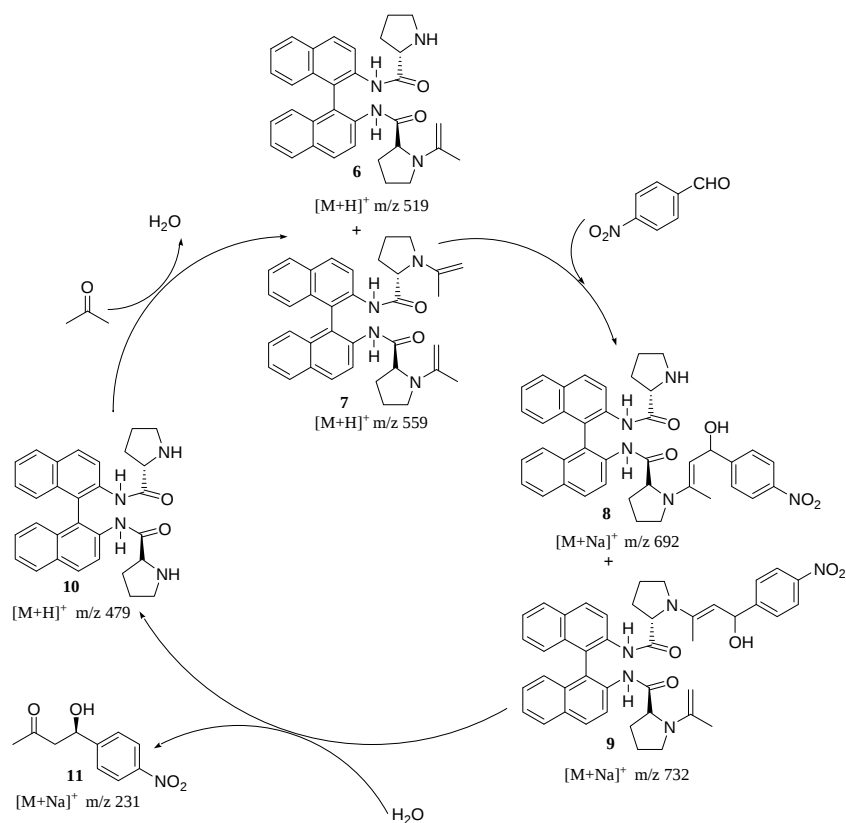
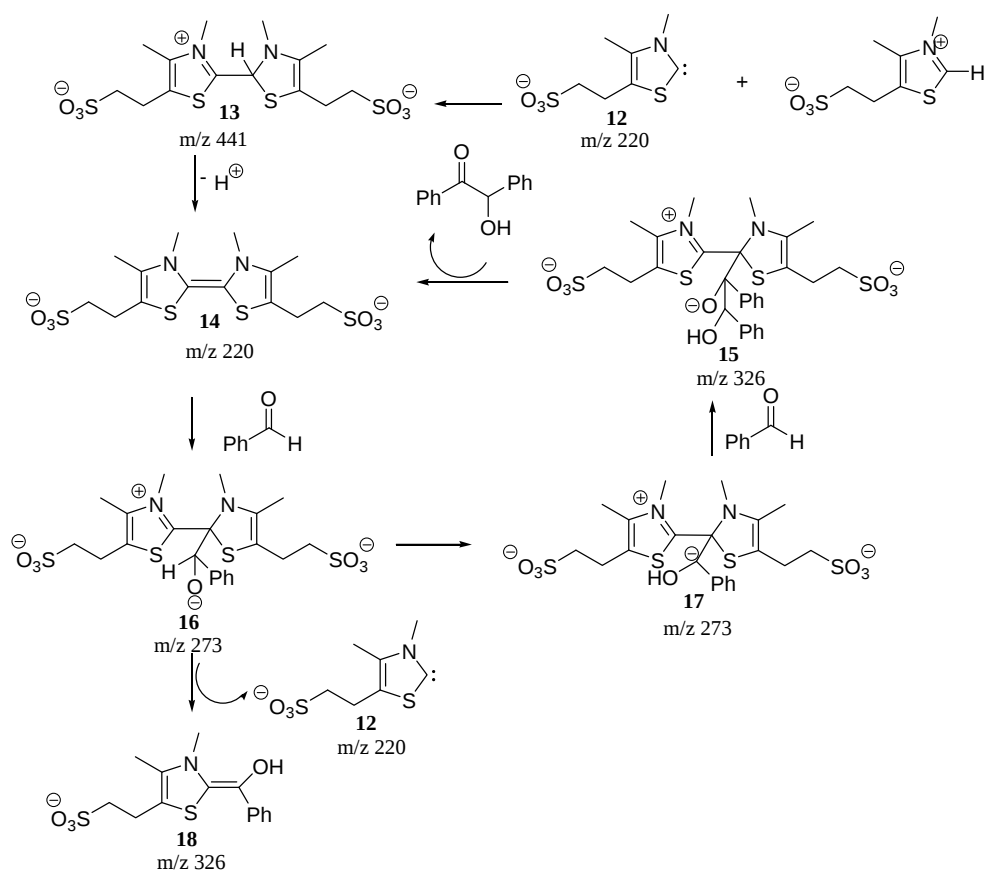
图式 1 Dorota 提出的不对称羟醛缩合反应的机理^[34]

Scheme 4 The mechanism of Asymmetric aldol condensation reaction presented by Dorota^[34]

随后, Gabriela 等^[35]在无溶剂条件下, 以 **6** 为催化剂, 催化了对硝基苯甲醛和环己酮的不对称羟醛缩合反应, 并使用 ESI-MS 监测捕捉到了烯胺中间体, 其反应机理如图式 2 所示。

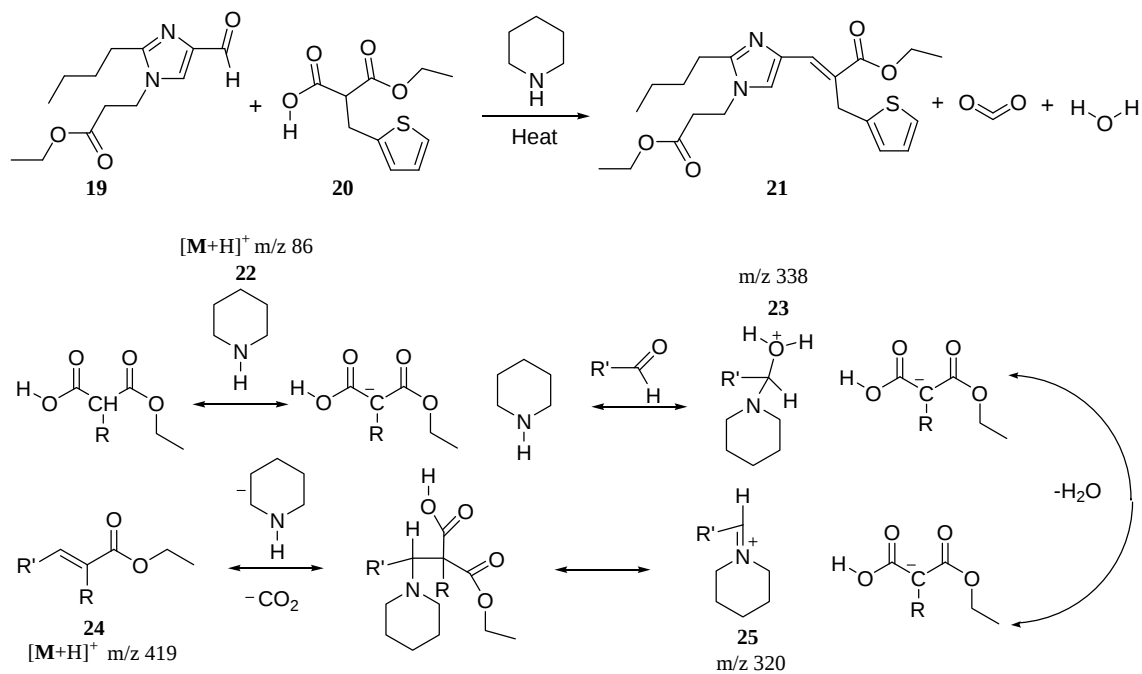
1.2 安息香缩合

传统的安息香缩合反应(Benzoin condensation)是在碱性条件下, 以氰化钠或氰化钾为催化剂, 即氰负离子(CN⁻)促使的两分子苯甲醛发生的缩合反应。1958 年, Breslow 提出了安息香缩合的机理后, 发现噻唑盐具有和维生素 B₁ 相似的活性基团^[36~39]。2012 年, Breslow 的机理得到认同, 并由此建立了二聚体理论^[40~42](最先是由 Lemal 等^[43]提出的)。然而, 2014 年, Zeng 等^[44]运用电喷雾电离质谱对以噻唑为催化剂的苯甲醛和三乙胺的安息香缩合反应进行了跟踪, 仅得到与 Breslow 的机理相类似的中间体离子, 而没有得到任何有关于二聚体的中间体离子, 从而佐证了 Breslow 机理, 推翻了二聚体理论(图式 3)。由于该反应中的中间体不带电荷, 故难以用质谱对其进行监测, 该方法使用极性转换把催化剂用电荷标记出来对反应进行了跟踪以便于机理研究。

图式 2 不对称羟醛缩合反应的机理^[35]Scheme 2 The mechanism of asymmetric aldol condensation reaction^[35]图式 3 安息香缩合反应机理^[44]Scheme 3 The mechanism of benzoin condensation reaction^[44]

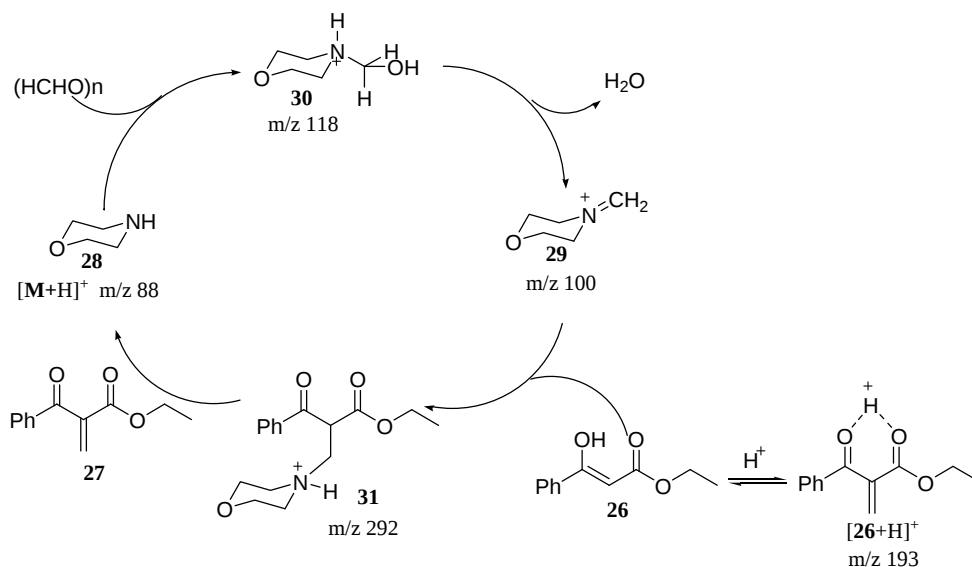
1.3 康尼查罗缩合

在由碳碳双键来增长碳链的众多有机反应中, 康尼查罗(Knoevenagel)缩合反应是一类非常重要的反应, 其主要通过羰基化合物(醛或酮)与活性亚甲基化合物脱水缩合来实现^[45]。该反应常用的催化剂^[46, 47]为酸碱^[48~51]或离子液体^[52]。然而就离子液体的催化机理而言, 目前还鲜有报道, 仅 Philip 等^[53]用 ESI- MS 对 19 和 20 的反应进行了实时在线监测, 捕捉到中间体从而得到其反应机理(图式 4), 并利用测得的离子流程图数据简单地控制反应的选择性, 推断其反应动力学。

图式 4 Knoevenagel 缩合反应机理^[53]Scheme 4 The mechanism of Knoevenagel condensation reaction^[53]

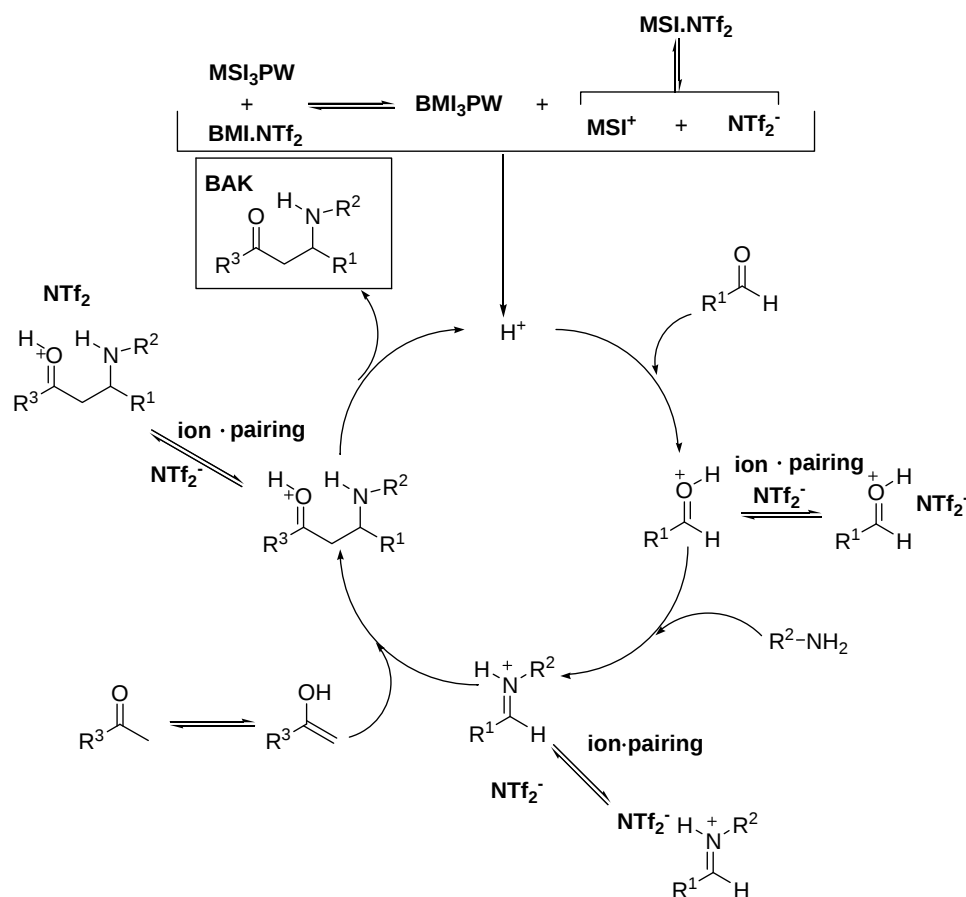
1.4 曼尼希反应

曼尼希(Mannich)反应, 也称作胺甲基化反应, 是含有活泼氢的化合物(通常为羰基化合物)与甲醛及二级胺或氨缩合, 生成 β -氨基(羰基)化合物的有机反应^[45]。反应的产物 β -氨基(羰基)化合物称为“曼尼希碱”。曼尼希反应在药物合成中有重要作用^[54~57]。

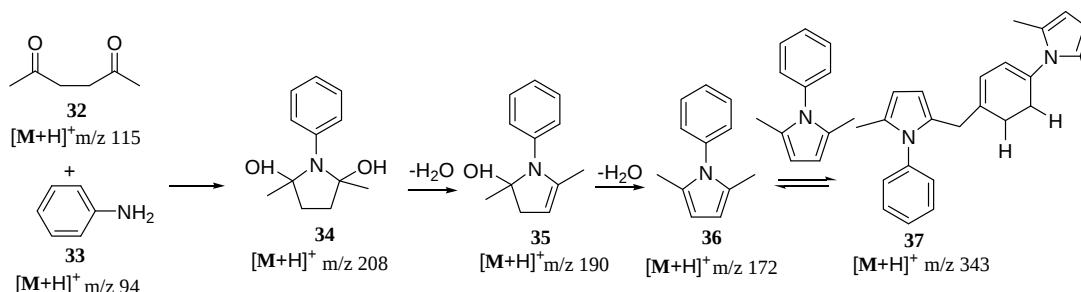
图式 5 Milagre 提出的曼尼希反应机理^[58]Scheme 5 The mechanism of Mannich condensation reaction presented by Milagre^[58]

近年来随着质谱的发展，学者们也开始用质谱实时在线监测了曼尼希反应，并通过质谱对该反应的机理、选择性、转化率、产物的收率、副反应、副产物生成及目标产物的定量合成进行控制。例如，Milagre 等^[58]用 ESI-MS 在线监测了曼尼希型的 α -酮酯亚甲基化，他们在催化循环中捕捉到了中间体，从而得到机理(图式 5)，并根据谱图信息对反应条件进行优化，从而以高产率(80%~95%)得到了高纯度的亚甲基化 α -酮酯。

此外, Haline 等^[59]用 ESI-MS 对室温下的醛、伯胺和酮的三组分曼尼希反应进行了在线监测, 捕捉到了亚胺离子中间体以及超分子聚集体的形成, 从而得到了如图式 6 所示的反应机理。

图式 6 Haline 提出的曼尼希反应机理^[59]Scheme 6 The mechanism of Mannich condensation reaction presented by Haline^[59]

1.5 Paal-Knorr 缩合

图式 7 Paal-Knorr 反应机理^[62]

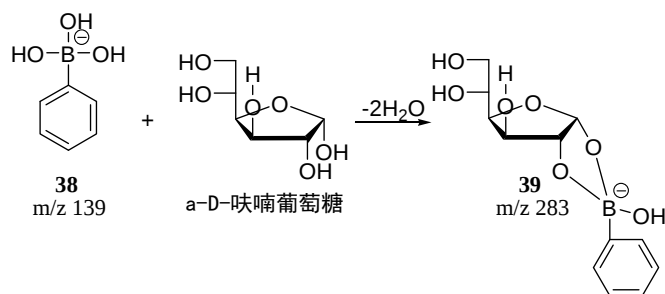
Scheme 7 The mechanism of Paal-Knorr condensation reaction^[62]

吡咯及其衍生物是一类重要的杂环化合物，在天然产物、有机合成、药物化学及材料化学等领域有着广泛的用途，所以，一直受到化学和医药工作者的关注^[60, 61]。在吡咯及其衍生物的合成方法中，

Paal-Knorr 缩合是一种最广泛使用的方法。2005 年 Park 等^[62]首次用 ESI-MS 在线监测由苯胺与 2,5-己二酮制备 2,5-二甲基-1-苯基吡咯的 Paal-Knorr 反应, 监测到了 2,5-二甲基-1-苯基吡咯的迅速产生, 并捕捉到传统的薄层色谱(TLC)跟踪所观察不到的二聚体 37, 从而得到其反应机理如图式 7 所示。

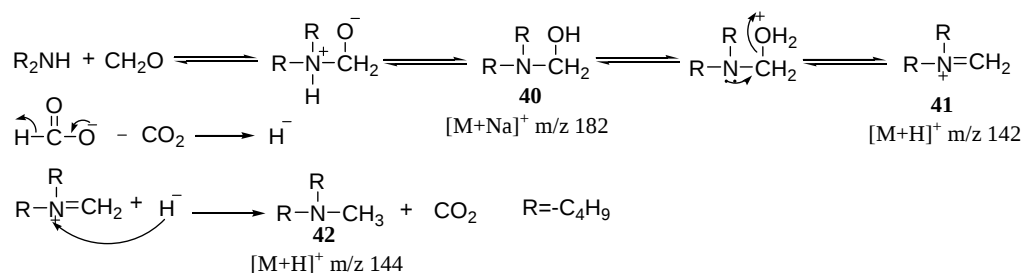
1.6 酯化反应

酯化反应通常是指醇或酚与含氧的酸类(包括无机酸和有机酸)作用生成酯和水的过程, 其实就是在醇或酚羟基的氧原子上引入酰基的过程^[63]。Chen 等^[64]将质谱监测应用于非均相反应中, 并用电喷雾解吸电离质谱(DESI-MS)对环状硼酸酯的形成过程进行监测, 证明顺二醇官能团的存在(图式 8)。

图式 8 酯化反应^[64]Scheme 8 The mechanism of esterification reaction^[64]

1.7 Eschweiler-Clarke condensation

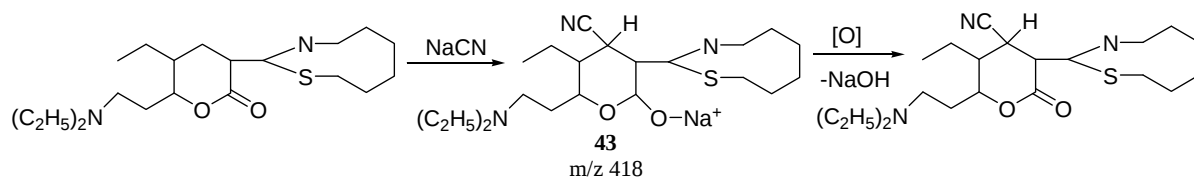
Eschweiler-Clarke 缩合反应是经典的化学反应, 即在过量甲醛或甲酸的存在下, 由伯胺或仲胺甲基化到叔胺的反应^[65,66]。Xu 等^[67]用 DESI-MS 对甲酸催化的甲醛和仲胺的反应进行在线监测, 捕捉到了顺态中间体羟基烷基胺 40 和亚胺离子 41, 得到反应机理如图式 9 所示。

图式 9 Eschweiler-Clarke 反应机理^[67]Scheme 9 The mechanism of Eschweiler-Clarke condensation^[67]

2 取代反应

在有机化学中取代反应也称置换反应, 是应用很广泛的一类反应。通常取代反应是指氢被其他原子或原子团取代的反应, 然而更广义的概念, 是指任何原子或原子团被其他原子或原子团所取代的反应^[68]。

2.1 氰化反应

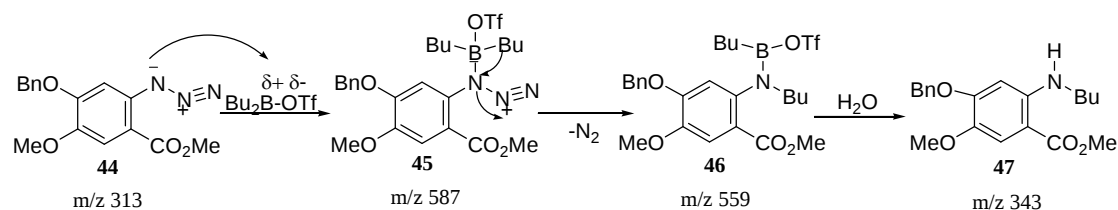
图式 10 氰化反应机理^[69]Scheme 10 The mechanism of cyanation reaction^[69]

在分子中引入氰基的反应的主要方法有: 不饱和键的加成、甲基氨氧化或氨基重氮化转化、亲核

取代(如取代卤原子或磺酸基)等。从 20 世纪 70 年代开始出现了氰基直接取代氢原子而引入氰基的方法,但由于其过渡态难以分离得到,为该反应的研究带来不便。罗先金等^[69]用大气压电喷雾离子源质谱(API-MS)对氰化反应机理进行研究,成功捕捉到了中间体 **43**,从而得到其反应机理(图式 10)。

2.2 *N*-烷基化反应

N-烷基化是在胺类化合物的氨基上引入烷基的化学过程^[70]。*N*-烷基化胺可以运用到天然产物、生物分子和工业材料中,另外由于其生理活性,在有机化学合成中也得到了广泛的应用^[71~74]。因此,近年来人们开始将注意力集中于克服传统方法的弊端^[75~86],将其应用于 *N*-烷基化胺的制备过程中。Nagula 等^[87]用 ESI-MS 在线监测了以二烷基硼三氟甲磺酸酯为催化剂的单-*N*-烷基化反应并得到其机理(图式 11),验证了早年由布朗和其同事提出的机理:叠氮化物与二烷基硼反应得到仲胺。这个反应可能涉及到三烷基硼烷的叠氮化物的可逆重排:即随着 N_2 的失去,同时烷基从硼迁移到氮。



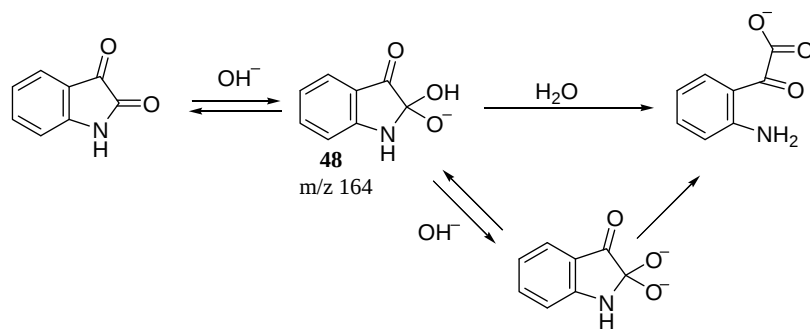
图式 11 单-*N*-烷基化反应机理^[87]

Scheme 11 The mechanism of single-*N*-alkylation reaction^[87]

2.3 水解反应

水解反应是指有机化合物 X-Y 与水的复分解反应,实验室合成和工业生产中有许多化合物(如醇、酚、醛、酮、羧酸、酰胺等)都可通过水解反应制得^[63]。

Jeffrey 等^[88]用 ESI-MS 以正负离子模式对靛红的水解进行实时在线监测,捕捉到反应过程中的离子 **48**,从而得到其反应机理(图式 12),并进一步将得到的质谱数据与一级反应动力学数据进行比较。



图式 12 靛红的碱诱导水解反应途径^[88]

Scheme 12 The mechanism of alkali-induced hydrolysis of Isatin^[88]

曹书霞等^[89]利用电喷雾离子阱质谱(ESI-ITMS)对 β -环糊精(β -CD)催化的 *N*-二异丙氧磷酰化氨基酸(DIPP-AA)的水解反应进行在线监测,并对 β -CD 和 DIPP-AA 及氨基酸形成的复合物进行了碰撞诱导解离(CID)裂解研究,发现两者具有不同的裂解特点。由反应过程中 DIPP-AA 和 β -CD 的混合液的质谱随时间变化可知,复合物 β -CD/DIPP-AA 的信号随时间的延长逐渐减弱,而复合物 β -CD/AA 的信号逐渐增强。并且在此过程中,复合物 $[DIPP-AA+\beta-CD-42+K]^+$ 随时间的延长先逐渐增大后又逐渐减弱,从而推测复合物 $[DIPP-AA+\beta-CD-42]$ 可能为 β -CD 催化水解反应的中间体。由此得出 β -CD 对 DIPP-AA 的水解反应机制。

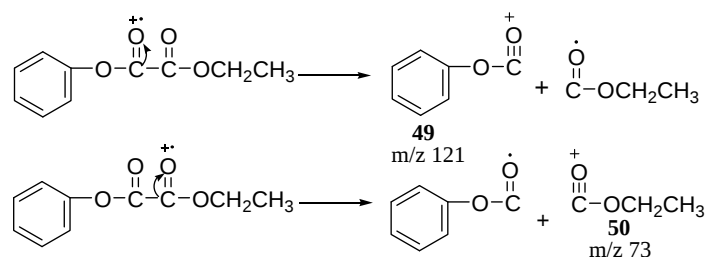
McCullough 等^[18]用电喷雾萃取电离质谱(EESI-MS)在线监测了水杨酸乙酯的水解反应,研制了可调节的 EESI 进样源,使得反应易调控,且对该源的灵敏度、线性范围和动态范围进行了测定,并绘制出了水杨酸水解过程中各物质质谱信号强度随时间的变化曲线,为其应用于有机反应的在线监测奠定

了基础。相比于其他方法而言,该法的测样浓度范围变宽。

2.4 酯交换反应

酯交换反应包括三种类型,即酯的醇解、酸解和酯交换^[45]。反应均为可逆的,其中醇解应用最广泛。酯交换反应与醇的结构有关,伯醇容易,仲醇次之,叔醇较困难。酯交换反应在药物合成中的应用较广,一些不易用直接酯化法合成的酯,采用醇解法有时会得到较好的结果。

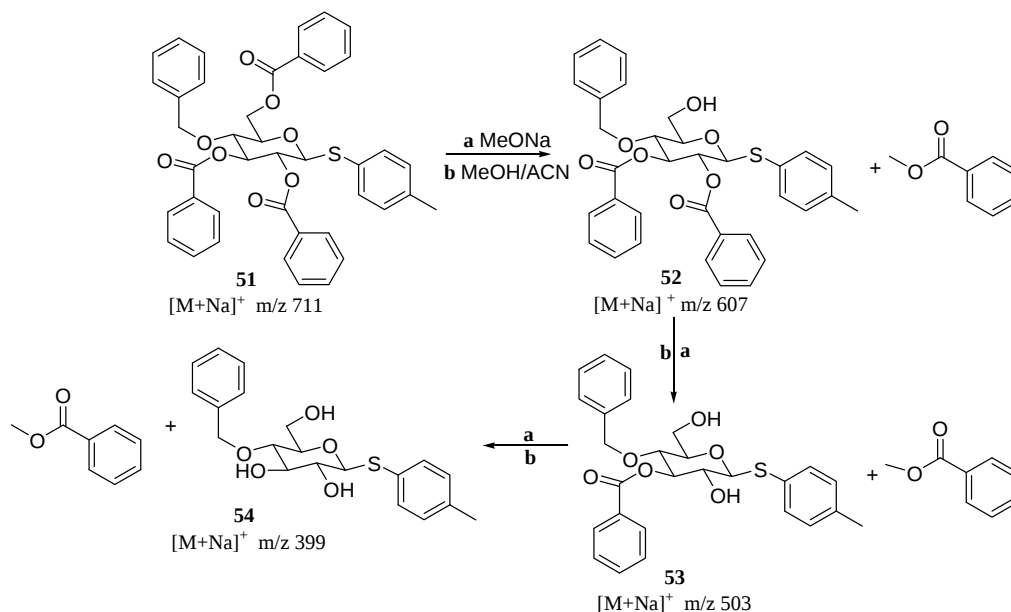
边丽等^[90]采用了气相色谱-质谱(GC-MS)联用的方法,以 $\text{MoO}_3/\text{SiO}_2$ 为催化剂催化了草酸二乙酯与苯酚酯的交换反应,并对其反应产物进行分析,得出合成草酸二苯酯(DPO)的反应条件,实现了对反应中间产物 DPO、乙基苯基草酸酯(EPO)的定性分析。他们主要采用了谱库联机自动检索,在定性分析时通过将反应物、产物的质谱图与不同保留时间物质的质谱图进行对比分析,根据保留时间确定了 EPO 为反应中间体,并得到了图式 13 所示的反应机理。



图式 13 乙基苯基草酸酯的碎裂反应机理^[90]

Scheme 13 The mechanism of ethyl phenyl oxalate ester rupture reaction^[90]

Chen 等^[91]用超声辅助喷雾电离质谱(UASI-MS)对 Zemplen 反应进行了在线监测,得到反应机理如图式 14 所示。他们的结果表明, UASI-MS 作为一种新的简单的监测手段,将有可能广泛应用于酶反应和聚合物的降解反应中。



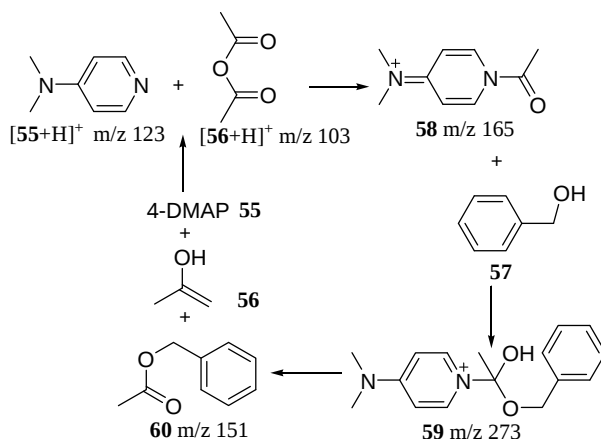
图式 14 逐步酯交换水解反应机理^[91]

Scheme 14 The mechanism of gradually the ester exchange hydrolysis reaction^[91]

2.5 乙酰化反应

乙酰化反应是指将乙酰基引入到有机化合物中的反应。Zhu 等^[17]使用 EESI-MS 对乙酸酐和苯甲醇的反应进行了实时在线检测,捕捉到中间体 58 和 59,得到反应机理如图式 15 所示。他们还根据 EESI-MS 提供的实时信息,确定了反应最佳时间,及时终止反应,使成本最低化。另外其简单的操作和装置,

使实时监测有机反应可以用于普通实验室以及推广到工业生产中。



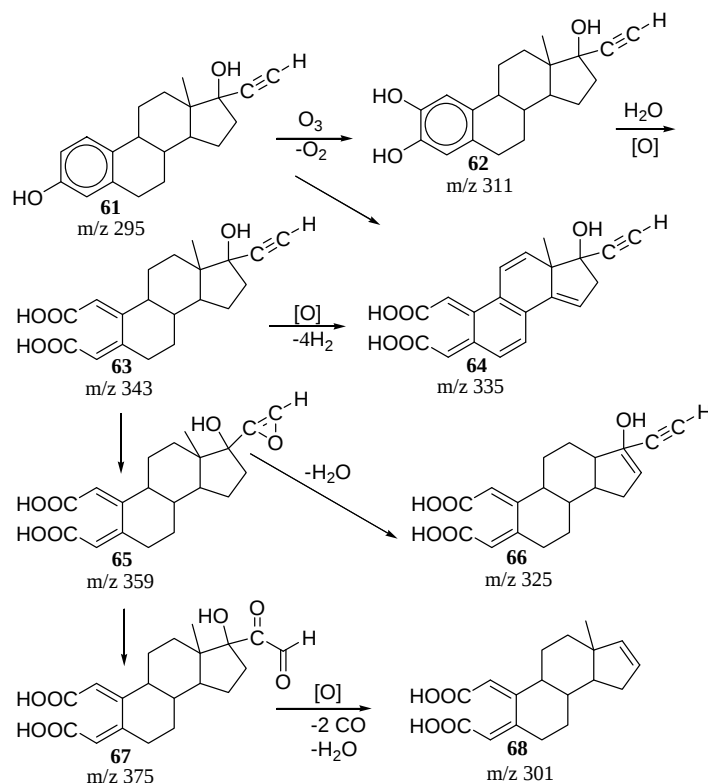
图式 15 乙酰化反应机理^[17]

Scheme 15 The mechanism of acetylation reaction^[17]

3 氧化反应

氧化反应是一类常见的有机化学反应。广义上讲，有机化合物分子中，凡是失去电子、电子发生偏移或使碳原子上的电子云密度降低的反应，统称为氧化反应。狭义上讲，指有机物分子中增加氧，失去氢，或同时增加氧、失去氢的反应，且反应不涉及 C-X，C-N，C-S 等新化学键的形成^[92]。

Karl 等^[93]用 ESI-MS 对炔雌醇的臭氧化作用进行质谱在线监测，描述其反应过程。在负离子模式下，过程监测显示，随着炔雌醇的不断消耗，即[61-H]⁻ *m/z* 295 的减少，出现了氧化产物；而且，该反应第一步涉及到臭氧酚醛环的 1,3-偶极环加成，即检测显示得到的二羟基化产物为[62-H]⁻ *m/z* 311，从而证实乙炔损失 2 个氢是唯一的解离途径，且这种羟基化发生在酚环上而不是炔基部分，随后以丢失 CO₂ 为佐证，证明氧化是源于其他一些带有羧基官能团的物质。从而得到了该反应的机理(图式 16)。



图式 16 炔雌醇的臭氧化机理^[93]

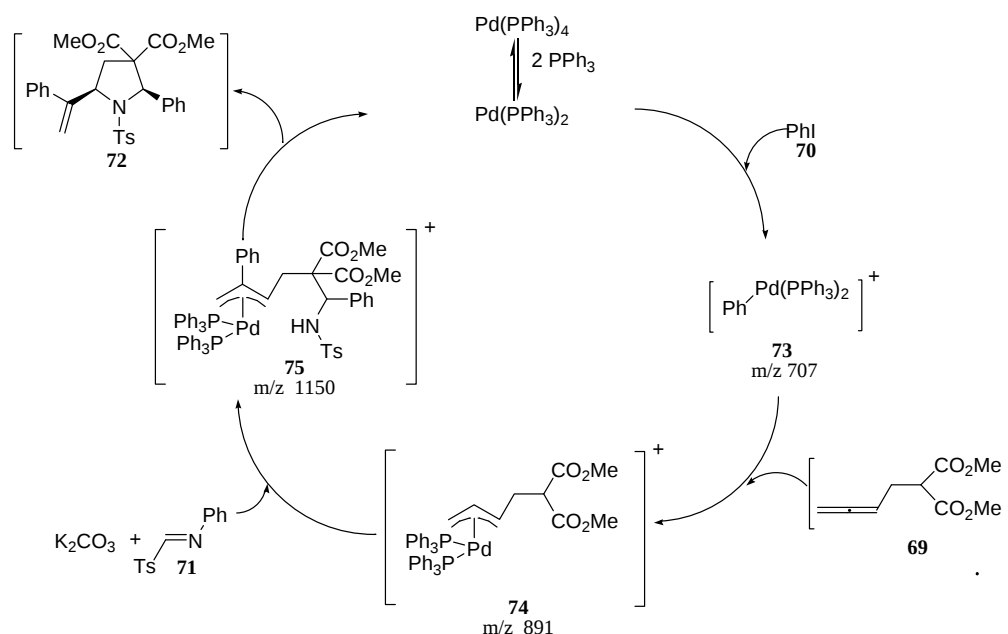
Scheme 16 The mechanism of ethinylestradiol ozonation^[93]

Cheng 等^[94]用 ELDI-MS 在线监测了查尔酮的环氧化反应、乙二胺四乙酸与铜及镍离子的螯合反应和 1,10-菲咯啉与二价铁的螯合反应, 并指出 ELDI-MS 在线监测有机反应的原理和优点, 例如, 无需预处理、在亲水性或疏水性溶剂中都能够直接监测离子。

4 环化反应

环化反应^[95]是指经由协同式的键转移而形成环状化合物的反应。环化反应包括电子环化反应、钼合反应、环化加成反应。质谱分析法在环化反应中有重要的应用, 例如, Campbell 等^[96]通过质谱实时监测 4 种螯合化合物: 对称乙二胺二乙酸(*s*-EDDA)、不对称乙二胺二乙酸(*u*-EDDA)、*N*-(2-羟乙基)乙二胺三乙酸(HEDTA)和 *N*-(2-羟乙基)亚氨基二乙酸(HEIDA)的环化反应机理。通过图谱分析显示它们的环化反应均为可逆反应, 并且在较高的温度和较低的 pH 下有利于环化。该文还通过实时监测绘制出了一级反应和二级反应曲线。

Guo 等^[97]使用电喷雾电离傅里叶变换质谱(ESI-FTMS)对 2-(2,3-丙二烯基)丙二酸二乙酯、碘代苯和亚胺的三组分加成环化反应进行了实时在线监测, 过程中捕捉到了钯阳离子中间体 **73**、**74** 和 **75**, 排除了氮杂环钯-还原消除途径^[98], 从而得到反应机理如图式 17 所示。



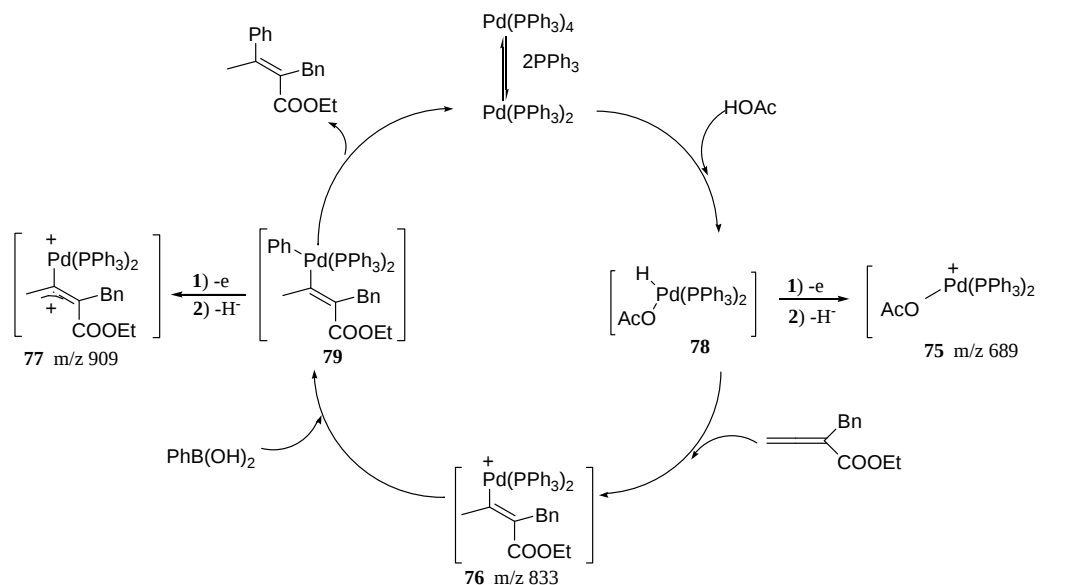
图式 17 钯催化的三组分环化反应机理^[97]

Scheme 17 The mechanism of three components of palladium catalytic cyclization reaction^[97]

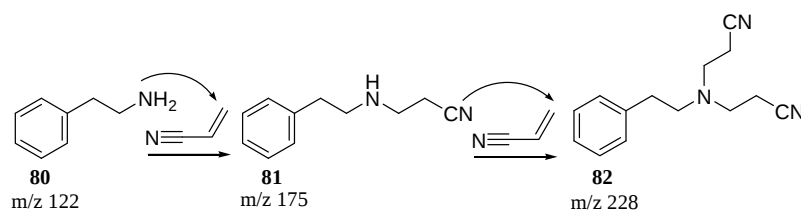
5 加成反应

加成反应是发生在含有双键或叁键物质的反应。在加成反应进行后, 重键打开, 原来重键两端的原子各连接上一个新的基团^[99]。加成反应一般是两分子反应生成一个分子, 相当于无机化学的化合反应。根据机理, 加成反应可分为亲核加成反应、亲电加成反应、自由基加成和环加成。近几年质谱在加成反应中有广泛的应用, 魏先文等^[100]用电喷雾电离质谱对 C_{60} 与 1,3-丙二胺和 *N,N*-二甲基-1,3-丙二胺的加成反应进行了在线监测, 由得到的图谱信息证明其产物为多胺基化合物, 且产物中含有 $C_{60}O_nX_m$ (X 为胺), 证明了这是反应物与氧气的反应。随后, 他们^[101]又用电喷雾电离质谱对 C_{60} 与乙醇胺或茂钠的加成反应产物进行了研究, 以四氢呋喃为溶剂, 在氩气回流下, 监测到 $C_{60}R_n$ 和 $C_{60}R_nO_m$ 的图谱信息。Qian 等^[102]用 ESI-FTMS 对联烯醇和有机硼酸的有机加成反应进行了实时在线监测。虽然丙二烯类物质是极不稳定的, 但通过质谱实时在线监测能捕捉到它们(如 **77**), 从而观察到其所表现出

的反应活性和选择性；而且，不需要通过分离和表征就能观察到有机金属物质(如 **76**)(有机金属物质难以被表征与分离)，从而得到了该反应的机理如图式 18 所示。

图式 18 钯催化的加成反应机理^[102]Scheme 18 The mechanism of palladium catalyst addition reaction^[102]

Zhu 等^[17]运用 EESI-MS 对苯乙胺和丙烯腈的 Michael 加成反应进行了实时在线监测(图式 19)，观测到反应物和产物的信号强度随时间的变化趋势，确定了最佳反应时间，从而使成本最小化、产量最大化。

图式 19 Michael 加成反应机理^[17]Scheme 19 The mechanism of Michael addition reaction mechanism^[17]

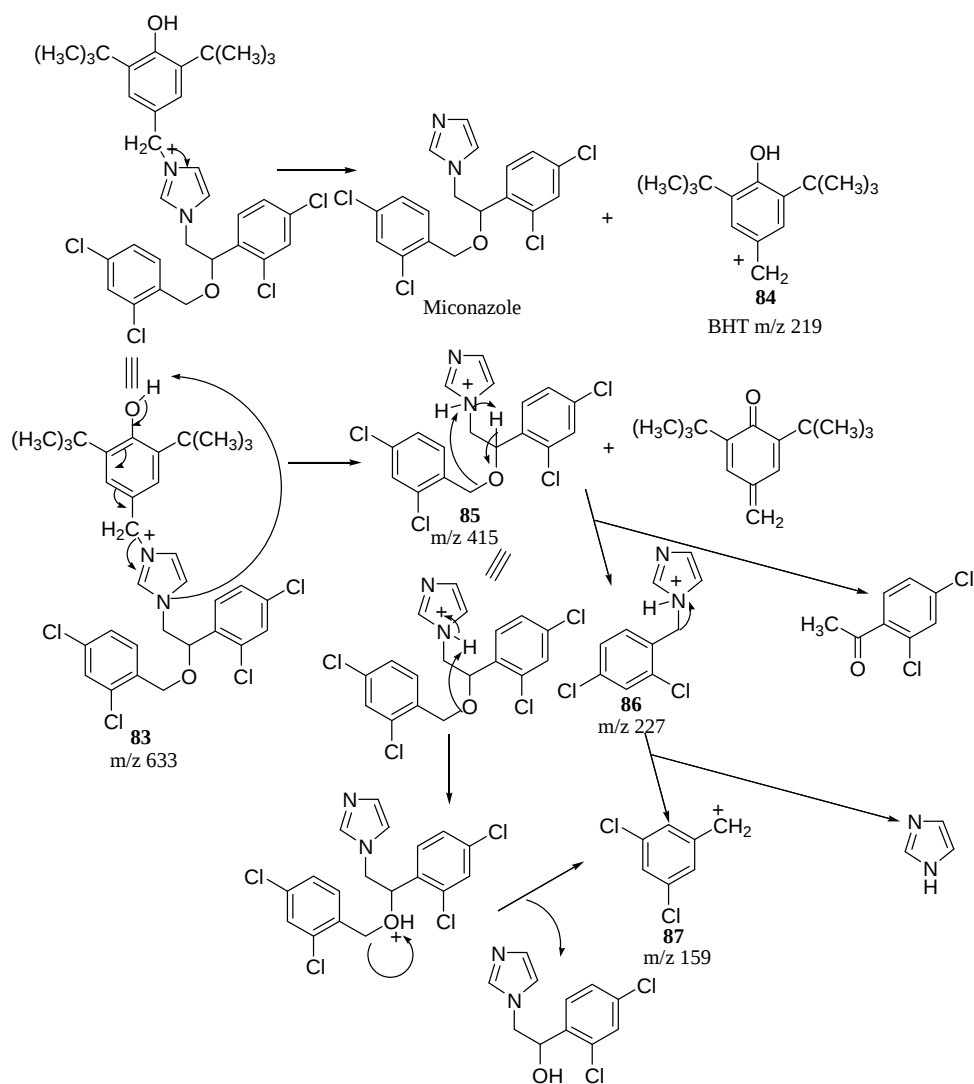
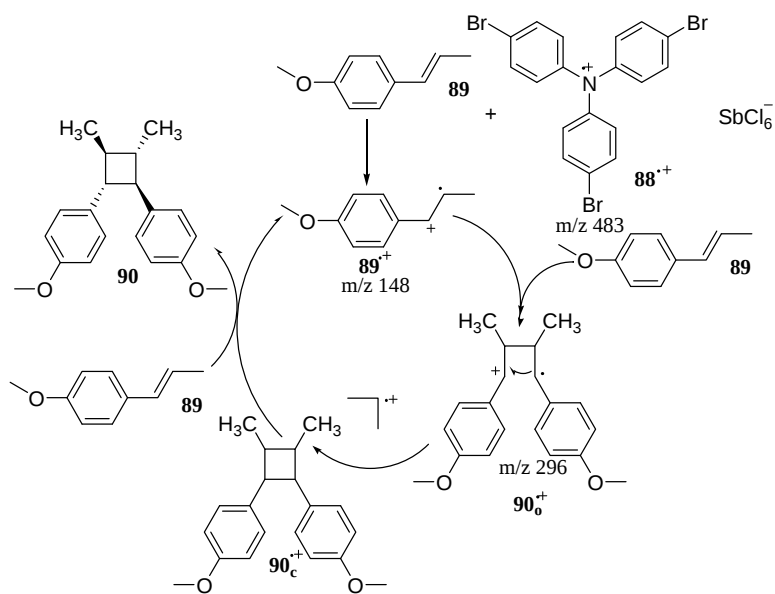
6 偶联反应

在弱酸性、中性或弱碱性溶液中，重氮盐与芳胺或酚类作用生成颜色鲜艳的各种偶氮化合物的反应，称为偶联反应^[103]。由于反应产物中仍然保留有 2 个氮原子，故偶联反应是不放氮反应。

在外用软膏凡士林的配方中，含有作为活性成分的确咪唑康唑(Miconazole)和作为抗氧化剂的 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT)，Shankaraiah 等^[104]用 HPLC-ESI-MS 对其监测捕捉到硝酸咪唑康唑和 BHT 发生氧化偶联反应的产物硝酸 1-(3,5-二-叔-丁基-4-羟基-苄基)-3-[2-(2,4-二氯苄氧基)-2-(2,4-二氯苄基)-乙基]-3H-咪唑-1-鎓(**83**)的存在，他们将 **83** 碎裂过程中产生的离子与已知的谱图进行对比得到碎裂机理(图式 20)。分析认为，氧化诱导偶联反应的发生是由 BHT 醌甲基化物中间体所引起的；此外，他们还揭示了 BHT 与含咪唑的药物所含其他物质之间可能发生的反应，从而为如何避免改变其药理活性的反应发生提供了借鉴。

7 自由基反应

自由基化学^[105]曾一度被认为是“新的有机化学”，其在有机化学发展中是一个比较新的领域^[106]。1900 年，Gomberg^[107]第一次制得了稳定的三苯甲基自由基，从而确立了自由基的概念。

图式 20 83 的碎裂反应机理^[104]Scheme 20 The mechanism of rupture reaction of 83^[104]图式 21 反茴香脑的二聚反应机理^[108]Scheme 21 The mechanism of anti anethole dimerization reaction^[108]

张银华等^[108]利用色谱-质谱(GC-MS)和质量色谱(MC)研究了苯甲酸钐的热分解气相产物和热分解机理,探讨了分解过程中形成的自由基的种类及其相互作用。Marquez 等^[109]用 EESI-MS 在线监测了反茴香脑的二聚反应即电子转移催化(ETC)反应,并成功检测到四亚甲基自由基阳离子 **90_o** 和 **90_c**,得到其反应机理如图式 21 所示,为研究类似的 ETC 反应如 Diels-Alder 反应做了铺垫^[24]。

8 结论与展望

运用质谱实时在线监测有机反应可明确其反应机理,此外通过质谱谱图信息分析可指导反应的优化从而提高产率和纯度,并对反应进程和终点进行合理的调控,最终实现反应的高效化和绿色化。

质谱实时监测有机反应的优点是,可以对反应进行跟踪验证假想机理或佐证传统机理;能够明确观察到反应进行过程中出现的中间物质及其随时间的变化(这是传统 TLC 所观察不到的),从而研究反应机理,调控反应进程;可以通过观察反应物和产物随时间的变化提高反应的区域选择型和对映选择性,从而优化反应,且根据其绘制反应动力学曲线和计算动力学反应方程式;可以揭示物质之间是否可能发生反应,从而可以排除或避免副反应的发生,例如,在药物生产中阻止将可能改变其药理活性反应的发生。并且质谱实时监测有机反应不需要把中间体或产物分离出来,这对于监测有机金属物质参与的反应和过渡态难以分离的反应都十分有利。因此,质谱在有机反应实时在线监测中的应用拓宽了有机化学的研究领域,并带来一种启示,即化学检测手段和有机合成领域的融合对学科的交叉学习和分析有着重要的作用。

但是,现阶段质谱实时监测有机反应还是有一些局限性的,主要有:(1)装置的局限性:由于需要进入质谱口的体相比较少,故采用毛细管进样,但由于在线监测有机反应的时间比较长会出现毛细管堵塞问题;(2)定量的局限性:由于长时间的反应体相会有所损耗,故到反应结束时对反应的产率计算带来问题;(3)有关污染问题的局限性:由于质谱的灵敏度高和检出限低,故长时间在线监测反应会造成质谱污染,或造成残留影响实验的重复研究;(4)普及的局限性:质谱技术费用较高,普及不便;电荷标记困难,有的有机反应机理中的中间产物不带电荷,这使电荷难以标记(可以通过极性转化的方法解决)。故用质谱实时在线监测有机反应首先保证体相进入质谱监测,才会得到有关该反应的动力学曲线以及动力学方程。其次需要考虑进样装置的衔接问题,使反应无间断的进入质谱进行监测从而得到其中间产物推测其反应机理,且需要对从毛细管进入质谱的体相进行稀释从而避免造成对质谱的污染问题。总之,质谱实时在线监测有机反应是重要的且前景亦是美好的,但也给研究人员带来了新的挑战。

参考文献

- [1] 吴毓林. 大学化学, 2003,18: 13~25.
- [2] P Flores, P Hellin, J Fenoll. Food Chemistry, 2012,132(2): 1049~1054.
- [3] 孙毓庆, 胡育筑. 分析化学. 北京: 高等教育出版中心化学与资源环境分社, 2011.
- [4] 杨根元. 实用仪器分析. 北京: 北京大学出版社, 2010.
- [5] V Pirro, A K Jarmusch, M Vincenti et al. Anal. Chim. Acta, 2015,861: 47~54.
- [6] R G Cooks, A K Jarmusch, M Wlekinski. Int. J. Mass Spectrom., 2015,377: 709~718.
- [7] S Bag, P Hendricks, J C Reynolds et al. Anal. Chim. Acta, 2015,860: 37~42.
- [8] J B Fenn, M Mann, C K Meng et al. Science, 1989, 246: 64~71.
- [9] K Tanaka, H Waki, Y Ido et al. Rapid Commun Mass Spectrom., 1988, 2: 151~153.
- [10] M Karas, F Hillenkamp. Anal. Chem., 1988,60: 2299~2301.
- [11] 张明, 唐访良, 俞雅云 等. 色谱, 2014,32(5): 472~476.
- [12] G Bonvin, J Schappler, S Rudaz. J. Chromatogr. A, 2014,1323: 163~173.
- [13] Y Wu, H Xu, X Chen et al. Chem. Commun., 2015,51(50):10096~10098.
- [14] L F Tietze, T Eicher, U Diederichsen et al. Reactions and Syntheses: In the Organic Chemistry Laboratory. John Wiley & Sons, 2015.
- [15] C Guo, K Jiang, S Zheng. Rapid Commun. Mass Spectrom., 2014,28(12): 1381~1386.
- [16] L Zhang, R Qian, X Zhang et al. Chin. J. Org. Chem., 2008,28(3): 372~380.
- [17] L Zhu, G Gamez, H W Chen et al. Rapid Commun. Mass Spectrom., 2008,22(19): 2993~2998.
- [18] B J McCullough, T Bristow, G O'Connor et al. Rapid Commun Mass Spectrom., 2011,25(10): 1445~1451.
- [19] W S Law, H Chen, J Ding et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2009,48(44): 8277~8280.

- [20] L S Santos. *Eur. J. Org. Chem.*, 2008,(2): 235~253.
- [21] D Schroeder. *Acc. Chem. Res.*, 2012,45(9): 1521~1532.
- [22] P A Belyakov, V I Kadentsev, A O Chizhov et al. *Mendeleev Commun.*, 2010,20(3): 125~131.
- [23] L Sun, Z Liang, J Yu. *Polym. Chem.*, 2015,6(6): 917~924.
- [24] J J Haven, J Vandenbergh, T Junkers. *Chem. Commun.*, 2015,51(22): 4611~4614.
- [25] X Yan, E Sokol, X Li et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014,53(23): 5931~5935.
- [26] M Staniuk, D Zindel, W van Beek et al. *Crystengcomm.*, 2015.
- [27] 荣国斌, 秦川. 大学基础有机化学. 北京: 化学工业出版社, 2011.
- [28] K C Nicolaou, D Vourloumis, N Winssinger. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000,39: 44~122.
- [29] C Marquez, J O Metzger. *Chem. Commun.*, 2006: 1539~1541.
- [30] B List. *Chem. Commun.*, 2006: 819~824.
- [31] L Hoang, S Bahmanyar, K N Houk et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2003,125: 16~17.
- [32] B List, R A Lerner, C F Barbas, III. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122: 2395~2396.
- [33] B List, L Hoang, H J Martin. *PNAS*, 2004,101: 5839~5842.
- [34] D Gryko, M Zimmnicka, R Lipinski. *J. Org. Chem.*, 2007,72(3): 964~970.
- [35] G Guillena, M del Carmen Hita, C Najera et al. *J. Org. Chem.*, 2008,73(15): 5933~5943.
- [36] A Lapworth. *J. Chem. Soc.*, 1903, 83: 995~1005.
- [37] T Ugai, S Tanaka, S Dokawa. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, 1943,63: 296~300.
- [38] R Breslow. *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, 80: 3719~3726.
- [39] T Ukai, R Tanaka, T Dokawa. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, 1943,63: 296~300.
- [40] D A DiRocco, K M Oberg, T Rovis. *J. Am. Chem. Soc.*, 2012,134: 6143~6145.
- [41] A Berkessel, S Elfert, V R Yatham et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012,51: 12370~12374.
- [42] A Berkessel, S Elfert, K Etzenbach-Effers et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010,49: 7120~7124.
- [43] D M Lemal, R A Lovald, K I Kawano. *J. Am. Chem. Soc.*, 1964,86: 2518~2519.
- [44] H Zeng, K Wang, Y Tian et al. *Int. J. Mass Spectrom.*, 2014,369: 92~97.
- [45] 孙昌俊, 王秀菊, 孙风云. 有机化合物合成手册. 北京: 化学工业出版社, 2011.
- [46] H Olivier-Bourbigou, L Magna, D Morvan. *Appl. Catal. A-Gen.*, 2010,373(1): 1~56.
- [47] Q H Zhang, S G Zhang, Y Q Deng. *Green Chem.*, 2011,13: 2619~2637.
- [48] C H Xing, S Z Zhu. *J. Org. Chem.*, 2004,69: 6486~6488.
- [49] S S Al-Shihry. *Molecules*, 2004,9(8): 658~665.
- [50] 张文飞, 梁金花, 刘艳秋 等. 催化学报, 2013,34: 559~566.
- [51] N Mohammad, M Barahman. *Tetrahed. Lett.*, 2009,50(1): 1453~1455.
- [52] J S Sandhu. *Green Chem. Lett. Rev.*, 2011,4: 289~310,310~320.
- [53] P Dell'Orco, J Brum, R Matsuoka et al. *Anal. Chem.*, 1999,71(22): 5165~5170.
- [54] B Eberlin, E D Su Dol, V L Dimonie. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, 2000,38: 4419~4430.
- [55] D R Wiff, G M Lenke, P D Fleming. *J. Polym. Sci.*, 2003,32(16): 2555~2565.
- [56] S E Lingsey. *Synth. Met.*, 1984,10: 817~824.
- [57] F H Y Leepae. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, 2000,38: 4247~4248.
- [58] C D F Milagre, H M S Milagre, L S Santos et al. *J. Mass Spectrom.*, 2007,42(10): 1287~1293.
- [59] H G O Alvim, G A Bataglion, L M Ramos et al. *Tetrahedron*, 2014,70(20): 3306~3313.
- [60] J A H Lainton, J W Hofman, B R Martin et al. *Tetrahed. Lett.*, 1995,36: 1401.
- [61] C Y De Leon, B Ganem. *Tetrahedron*, 1997,53: 7731~7752.
- [62] S Y Park, M S Chun, J S Song et al. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2005,26(4): 575~578.
- [63] 赵德明. 有机合成工艺. 杭州: 浙江大学出版社, 2012.
- [64] H Chen, I Cotte-Rodriguez, R G Cooks. *Chem. Commun.*, 2006,(6): 597~599.
- [65] H T Clarke, H B Gillespie, S Z J Weisschaus. *J. Am. Chem. Soc.*, 1933,55: 4571.
- [66] E Farkas, C J Sunman. *J. Org. Chem.*, 1985,50: 1110~1112.
- [67] G Xu, B Chen, B Guo et al. *Analyst*, 2011,136(11): 2385~2390.
- [68] 陈腾龙. 取代反应. 广州: 广东高等教育出版社. 1990.
- [69] 罗先金, 修乃云, 程倡柏 等. 分析化学, 2002,30(03): 376.
- [70] 李和平. 精细化工生产原理与技术. 郑州: 河南科学技术出版社, 1994.
- [71] B E Benediktsdóttir, T Gudjónsson, Ó Baldursson et al. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2014,86(1): 55~63.
- [72] T Ishida, R Takamura, T Takei et al. *Appl. Catal. A: Gen.*, 2012,413~414(0): 261~266.
- [73] Y Kong, W Zhang, M Tang et al. *Tetrahedron*, 2013,69(35): 7487~7491.
- [74] H Liu, G K Chuah, S Jaenicke. *J. Catal.*, 2012,292(0): 130~137.
- [75] C A Olsen, H Franzyk, J W Jaroszewski. *Synthesis-Stuttgart*, 2005,16:2631~2653.
- [76] R N Zuckermann, J M Kerr, S B H Kent et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992,114: 10646~10647.
- [77] O Y Lee, K L Law, C Y Ho et al. *J. Org. Chem.*, 2008,73: 8829~8837.
- [78] C Y Sajjadi, W D Lubell. *J. Peptide Res.*, 2005,65: 298~310.
- [79] J C Wong, S M Sternson, J B Louca et al. *Chem. Biol.*, 2004,11: 1279~1291.
- [80] A A Virgilio, S C Sch€urer, J A Ellman. *Tetrahed. Lett.*, 1996,37: 6961~6964.
- [81] W M Bryan, W F Huffman, P K Bhatnagar. *Tetrahed. Lett.*, 2000,41: 6997~7000.
- [82] G Byk, M Frederic, D Scherman. *Tetrahed. Lett.*, 1997,38: 3219~3222.
- [83] A J Souers, A A Virgilio, A Rosenquist et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999,121: 1817~1825.
- [84] M R Tremblay, P Wentworth, G E Lee et al. *J. Comb. Chem.*, 2000,2: 698~709.

- [85] D R Barn, J R Morphy, D C Rees. *Tetrahed. Lett.*, 1996,37: 3213~3216.
- [86] A J Souers, A A Virgilio, S S Sch€urer et al. *Med. Chem. Lett.*, 1998,8: 2297~2302.
- [87] N Shankaraiah, N Markandeya, V Srinivasulu et al. *J. Org. Chem.*, 2011,76(17): 7017~7026.
- [88] J Brum, P Dell'Orco, S Lapka et al. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2001,15(17): 1548~1553.
- [89] 曹书霞, 陈晓岚, 赵玉芬. 中国有机质谱学第十二届全国学术大会, 2003,25(02): 13~14.
- [90] 边丽, 王胜平, 马新宾. 河北工程大学学报(自然科学版), 2009,26(01): 106~108.
- [91] T Y Chen, C S Chao, Mong K-KT et al. *Chem. Commun.*, 2010,46(44): 8347~8349.
- [92] 魏红, 吴秋业. 化学实验 II. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [93] K M Vieira, C C Nascentes, R Augusti. *J. Braz. Chem. Soc.*, 2010,21(5): 787~794.
- [94] C Y Cheng, C H Yuan, S C Cheng et al. *Anal. Chem.*, 2008,80(20): 7699~7705.
- [95] 刘军. 有机化学. 武汉: 武汉理工大学出版社.
- [96] J A Campbell. *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 2000,245(2): 293~300.
- [97] H Guo, R Qian, Y X Liao et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005,127(37): 13060~13064.
- [98] S Ma. *Top. Organomet. Chem.*, 2005,14: 183~210.
- [99] 梁世懿. 加成反应. 北京: 人民教育出版社, 1980.
- [100] 魏先文, 吴鸣飞, 张诚 等. 高等学校化学学报, 1996,(10): 1570~1573.
- [101] 杨高升, 魏先文. 安徽师范大学学报(自然科学版), 2000,23(02): 129~130.
- [102] R Qian, H Guo, Y X Liao et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005,44(30): 4771~4774.
- [103] 刘军, 张文雯, 申玉双. 有机化学. 北京: 化学工业出版社, 2010.
- [104] F Zhang, M Nunes. *J. Pharm. Sci.*, 2004,93(2): 300~309.
- [105] 穆光照. 自由基反应. 北京: 高等教育出版社, 1985.
- [106] Y Yang, H Fan, J Song et al. *Chem. Commun.*, 2015,51(19): 4028~4031.
- [107] M Gomberg. *Ber Deut. Chem. Gesel.*, 1902,35(4): 3914~3920.
- [108] 张银华, 许建明, 孙聚堂 等. 分析测试学报, 1998,(06): 15~18.
- [109] C A Marquez, H Wang, F Fabbretti et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008,130(51): 17208.