

基于常压质谱技术的化学反应中间体监测研究进展

葛喜洋¹, 尹伊颜¹, 欧阳津², 那娜¹

(1. 北京师范大学化学学院, 放射性药物化学教育部重点实验室, 北京 100875;

2. 北京师范大学(珠海校区)文理学院化学系, 广东 珠海 519087)

摘要: 随着科技的发展, 化学反应研究逐渐在合成、化工、能源、环境、生物、医学等领域展现出重要的推动作用。然而, 反应基质复杂, 中间体种类、分子质量、寿命及动态变化多样, 反应条件各异, 使反应中间体的捕获与检测难度增大, 同时给检测提出了更高要求。常压质谱技术因具有高灵敏度、高选择性、分析速度快、原位监测等特点, 近年来在化学反应中间体的监测及机理探究方面展示出独特优势。基于此, 本文综述了常压质谱技术在电化学、光化学、等离子体化学、微滴化学等反应过程中, 反应中间体捕获、检测、监测及相关机理研究等方面的进展。针对不同反应类型, 详细介绍常压质谱检测方法的建立, 阐明其在瞬时反应中间体的捕获和机理探究方面的应用, 并进行总结和展望。

关键词: 常压质谱; 反应中间体; 在线监测; 机理研究

中图分类号: O657.63

文献标志码: A

文章编号: 1004-2997(2024)01-0031-13

doi: 10.7538/zpxb.2023.0081

Recent Development on the Detection and Monitoring of Chemical Intermediates by Ambient Mass Spectrometry

GE Xi-yang¹, YIN Yi-yan¹, OUYANG Jin², NA Na¹

(1. Key Laboratory of Radiopharmaceuticals, Ministry of Education, College of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China;

2. Department of Chemistry, College of Arts and Sciences,

Beijing Normal University at Zhuhai, Zhuhai 519087, China)

Abstract: Along with the development of science and technology, chemical reactions exhibit an important role in various fields including synthesis, chemical engineering, energy, environment, biology and medicine. The effective intermediates monitoring and mechanism exploration of chemical reactions can promote their development and contribute to the design of new chemical reactions. However, in the complex reaction matrix, a variety of intermediates with different molecular weights, life and dynamic changes will be generated at different reaction conditions, the effective capture and structure determinations of the short-lived and active reaction intermediates are hard to be achieved. In recent years, ambient mass spectrometry (AMS) has been widely used in the detection of chemical intermediates to explore reaction mechanisms, due to its advantages of high

sensitivity, high selectivity, rapid analysis and in-situ monitoring. Herein, the research progress and development of AMS for the detection of reaction intermediates were reviewed, which involved the reactions in the fields of electrochemistry, photochemistry, plasma chemistry and microdroplet chemistry. For different types of reactions, the designs of different AMS detection technologies were introduced in details. Upon the different ionization strategies, different kinds of techniques have been reported, including desorption electrospray ionization mass spectrometry (DESI-MS), nano-electrospray ionization mass spectrometry (nESI-MS), extraction electrospray ionization mass spectrometry (EESI-MS), Venturi easy ambient sonic spray ionization mass spectrometry (VEASI-MS), spray-dependent plasma mass spectrometry (SDP-MS), accelerated plasma degradation coupled with electrospray ionization mass spectrometry (APD-MS), field-induced droplet ionization mass spectrometry (FIDI-MS) and so on. Subsequently, the progress and application of these mass spectrometry techniques in capturing intermediates of different kinds of reactions as well as the exploration of mechanisms were reviewed. Finally, the development of mass spectrometry for the detection of transient reaction intermediates in different chemical reactions, including electrochemical reactions, photochemical reactions, plasma reactions and microdroplet reactions were summarized and prospected. As reviewed, based on the characteristics of high throughput virtual screening and online monitoring, as well as the diversification of ion sources, AMS would be widely used in various fields including industrial production, environmental protection, energy and so on. In the future, the improved AMS techniques will be encouraged for examining more highly active intermediates with the increasing requirements for the examination of complicated reactions.

Key words: ambient mass spectrometry (AMS); reaction intermediates; online monitoring; mechanism exploration

化学反应在生产、生活、环境、能源等领域都发挥着重要作用。在这些过程中,需要对化学反应进行有效监测及机理研究才能够推动其发展。其中,发现和鉴定中间体结构并获取动态变化信息是阐明反应机理的重要环节。此外,建立新的化学反应也需要对反应机理以及中间体结构有清晰明确的认识^[1-2]。

在机理研究中,通常利用光谱技术,例如紫外光谱(UV-vis)、红外光谱(IR)以及核磁共振光谱(NMR)法等,通过被检测物质发色团或官能团的变化来反映中间体的特征变化,从而初步推测反应机理^[3-5]。然而,一些中间体的活性高、存在时间短,这给反应机理研究造成了一定的困难。尽管光谱法广泛应用于反应中间体产物检测,但在直接观察瞬时中间产物的结构、变化和相关动态信息等方面仍存在一定的局限性。因此,亟需开发新技术以直接反映未知中

间体的结构和变化信息。

质谱(mass spectrometry, MS)法是获取分子结构信息的主要方式之一,通过一次检测可以得到体系中多种物质的结构信息,是监测化学反应、捕捉中间体及研究动力学的理想方法^[6]。然而,考虑到质谱信号饱和以及高浓度样品造成的质谱污染等问题,传统的质谱检测手段通常采用“离线”方式,在测试前需要对样品进行预处理,增加了检测瞬态中间产物的难度。近年来,常压质谱(ambient mass spectrometry, AMS)技术发展迅速,与传统质谱需要严格的真空系统和复杂的样品预处理不同,该技术能够实时、快速、原位、高灵敏度地分析样品的不同状态,直接从反应体系中采样并使样品快速离子化。AMS在离线/在线化学反应监测研究中具有独特的优势,能够获得多种未知重要反应中间体的结构信息^[7-8]。

目前,AMS已广泛应用于生物化学、环境分析、能源、食品以及质谱成像等诸多领域的过程分析中^[9-13],通过测量反应体系中的反应物、中间体和产物的 m/z 值,可实现高灵敏度、高通量分析。AMS可以在线监测正在进行的反应体系,通过原位采样和直接电离捕获短寿命的中间产物,并跟踪反应进程,获得动力学过程。然而,对于一些复杂的反应体系,例如金属有机催化、电化学催化等,利用AMS探究其机理(如多种活性物质的分离、不同物种之间复杂转化关系的解析、反应的详细动力学分析等^[14])仍存在一定的挑战。同时,质谱信号还受反应体系极性以及不同反应介质(包括盐、缓冲液和pH值)等因素的影响,这些是发展和构建常压质谱技术,检测不同种类反应中间体的主要挑战^[15-17]。随着化学反应增多,反应中间产物的种类也逐渐增多,其机理解析难度加大,因此,需要开发新型常压质谱技术检测反应过程的中间体,进一步了解反应机理,为设计催化反应过程、优化反应条件、减少副产物、设计新反应等提供思路。

本文将综述近年来基于常压质谱技术设计和构建的不同类型反应中间体检测及监测的研究进展,重点介绍解吸电喷雾电离质谱(DESI-MS)、纳升电喷雾质谱(nESI-MS)、萃取电喷雾质谱(EESI-MS)、文丘里声喷雾质谱(VEASI-MS)、喷雾介导等离子体质谱(SDP-MS)、等离子体加速降解质谱(APD-MS)以及场诱导液滴电离质谱(FIDI-MS)等典型的常压离子化质谱技术在反应监测中的应用,并总结它们在电化学反应、光化学反应、等离子体反应、微滴反应等过程中对瞬时反应中间产物的检测和捕获,示于图1。同时,阐明常压质谱技术在机理探究方面的应用,并展望在未来的化学反应中间体研究中的前景。

1 化学反应中间体及中间产物的质谱检测方法

1.1 电化学反应

电化学反应(electrochemical, EC)是发生在带电界面上的反应,在材料、能源、环境以及生命科学等领域有着广泛应用。对电化学反应中间体及中间产物进行捕获及分析,可以更好

地了解反应机理并优化反应路径。传统的电化学分析方法缺乏反应特异性以及对关键活性物质的表征能力,而质谱法可以提供准确的中间体结构信息,并且能够进行多组分分析与鉴定,是电化学反应中间产物检测的有效手段^[18-19]。目前,电化学与质谱的在线联用主要涉及电喷雾电离(ESI)、差分电化学质谱(DEMS)、解吸电喷雾电离(DESI)等离子化技术^[20-22]。并且,随着技术的发展,已开发出多种新型质谱法对电化学反应中间体及中间产物进行快速、灵敏地检测。

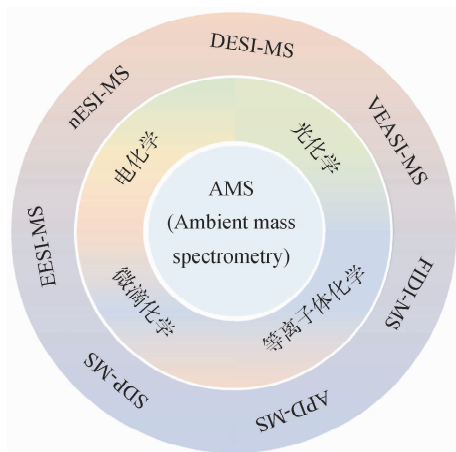
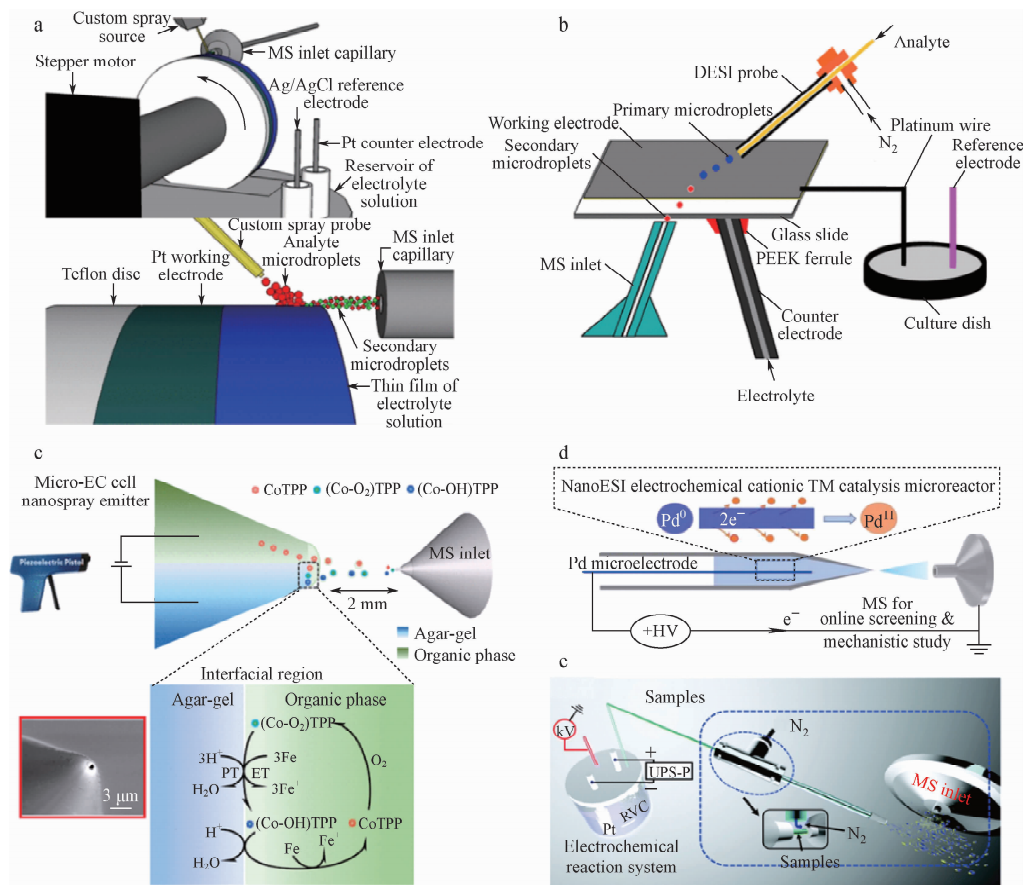


图1 不同化学反应中的常压质谱技术

Fig. 1 Ambient mass spectrometry technology in different chemical reactions

Brown等^[23]将DESI-MS与“水车”式工作电极装置相结合,利用不断旋转的工作电极将电化学反应中间体快速转移到气相中,并将分析物微滴引入工作电极表面,无需对溶液施加高压即可在电极表面原位采样,实现了毫秒时间尺度上的质谱分析,示于图2a。利用该装置捕获到了尿酸电化学氧化产生的短寿命二亚胺中间体,为二亚胺中间体的形成提供了有力的证据。此外,Zare等^[24]设计了2种以平面多孔碳带作为工作电极的EC监测装置,其中1种是将导电碳带置于槽状斜面上,另1种是平面构型的导电碳带,示于图2b。利用该装置,借助DESI-MS技术将含有样品的微滴与电解质接触,使样品快速离子化。这2种电极放置方式均能克服高速流动的鞘气和电解质的干扰,继而顺利检测到尿酸电化学氧化中由二亚



注: a. “水车”式旋转工作电极与 DESI-MS 耦合装置^[23]; b. 由多孔碳带组成的平面电极与 DESI-MS 耦合装置^[24];

c. 基于双微电极的 EC-MS 装置^[25]; d. 金属有机电化学与 nano-ESI-MS 耦合装置^[27]; e. 电化学反应与 EESI-MS 联用装置^[30]

图 2 电化学反应中常压质谱的装置及应用

Fig. 2 Devices and applications of ambient mass spectrometry in electrochemical reactions

胺和亚胺醇产生的瞬时自由基阳离子中间体,以及对二甲苯胺(DPTA)和 N,N' -二甲氧基二苯胺(DMDPA)电化学氧化过程中产生的短寿命自由基阳离子。

Shao 等^[25]开发了一种基于双微电极的原位电化学-质谱(EC-MS)技术,将 1 个通道用琼脂凝胶或聚氯乙烯(PVC)凝胶固化,另 1 个通道填充有机或水相,这样在双微电极的尖端就形成了琼脂-凝胶/有机界面和 PVC 凝胶/水界面。研究者将 Ag/AgCl 和 Ag/AgTPBF₅ 电极分别插入 2 个通道中,通过压电手枪施加脉冲电压产生一次离子流,使中间体溶液喷射到质谱仪中,实现中间体的检测,示于图 2c。该装置有效地缩短了电化学反应过程中活性物质抽提及检测之间的时间间隔,便于检测高活性中间体。利用这一装置研究了以四苯基卟啉钴(CoTPP)作为催化剂的氧还原反应(ORR),首

次观察到了 ORR 关键中间体(Co-O₂)TPP 和 (Co-OH)TPP,并提出了四电子氧还原的主要途径^[26]。

Yan 等^[27]利用纳升电喷雾质谱(nano-ESI-MS)设计了电化学-纳升电喷雾质谱(EC-nESI-MS)装置,用于监测过渡金属催化电化学反应。该装置利用 nano-ESI-MS 中的 Pd 电极在高电压下原位生成 Pd(II)来催化 Suzuki 偶联反应和 C-H 芳基化,同时,反应溶液实时进入质谱口进行检测,示于图 2d。该方法将原位生成过渡金属离子与质谱强大的分析能力相结合,实现了瞬态中间体和产物的实时监测和表征,为研究反应途径和机理提供了有效数据。基于此,研究者捕获了多个与 Pd 有关的反应中间体,提出了 Pd 催化的 Suzuki 偶联和 Pd(II)/Pd(0)催化循环的 C-H 芳基化机制。此外,还可以用其他金属取代 Pd 电极开展更多研

究。该技术在过渡金属催化过程中间产物的检测以及机理研究中展现出巨大的应用潜力。Xu 等^[28-29]利用 nano-ESI-MS 与双极超微电极 (BUME) 联用, 实现了瞬态电化学反应中间体的捕获与鉴定。该装置能够在有限的体积内进行快速的质量传输, 可以对电化学生成的中间体进行精确地时间和空间控制。使用该装置能够捕获三正丙胺 (TPrA) 电氧化中产生的自由基阳离子中间体 (TPrA^{•+}), 其寿命仅约 200 μ s。此外, 他们还对多巴胺等儿茶酚胺电氧化过程中生成的半醌自由基 (SQ) 中间体进行质谱鉴定, 为多巴胺的单电子电氧化机理研究提供了直接的实验证据。

为了实现对电化学反应过程的在线监测, Na 等^[30]将电催化体系与原位萃取电喷雾质谱 (EC-EESI-MS) 联用, 研究了 TEMPO 电催化氮杂环化合物的无受体脱氢过程, 动态监测反应过程中的反应物、产物和中间体, 观察到短寿命的自由基阳离子中间体, 并提出了 TEMPO 催化氮杂环化合物的无受体脱氢新机制, 示于图 2e。Min 等^[31]将毛细管电化学微反应器 (EC capillary microreactor) 与文丘里喷雾离子源 (V-EASI) 结合, 实现了电化学发光中的电信号、光信号以及质谱信号的实时同步采集, 对反应过程中短寿命中间体进行连续动态表征。利用该装置成功地监测了鲁米诺电化学发光的动态过程, 观察到了 α -羟基过氧化物和二氮醌等关键中间体, 揭示了它们与外加电压和电化学发光之间的相关性。

1.2 光化学反应

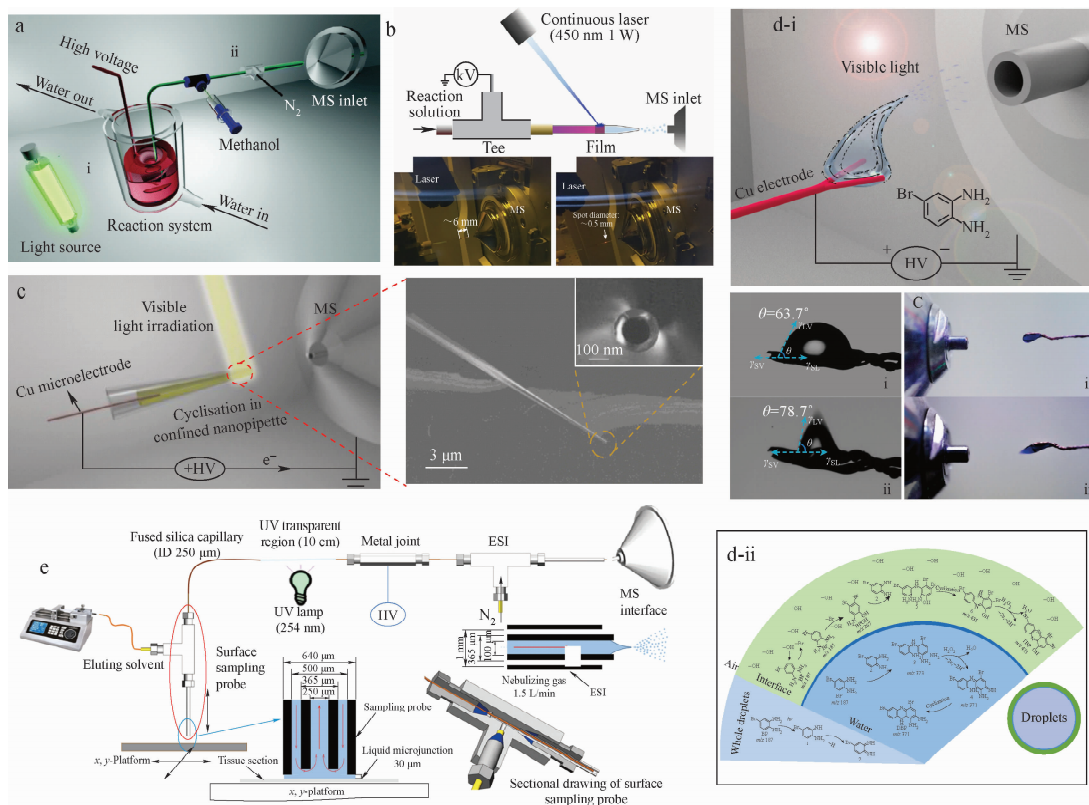
光化学反应是在反应物分子吸收光子达到激发态后发生的化学反应, 所以又称激发态化学。光化学反应在自然界中普遍存在, 植物的光合作用、有机合成以及光化学烟雾等都是典型的光化学反应。光化学反应的效率主要依赖于高活性物质的产生与捕获能力, 因此, 研究这些瞬态中间体对于阐明光化学过程机理非常重要^[32-33]。然而, 光化学反应中间产物的寿命极短、检测困难, 反应进程还受活性中间体动力学参数的影响, 给反应机理研究提出了更高挑战^[34]。质谱法能够对反应过程进行实时监测, 在反应过程完整描述、瞬态中间体捕获以及反应动力学过程研究方面具有较大优势^[35]。近

年来, 通过将常压质谱与光化学过程结合, 发展了多种新型的质谱检测方法, 有利于更好地监测光化学反应过程, 促进光化学的应用与发展。

Na 等^[36]建立了一种多相流萃取电喷雾质谱 (MF-EESI-MS) 法, 在不需要对样品进行预处理和中间体分离的情况下, 减少了盐系干扰、避免了盐结晶、提高了电离效率, 可以实现反应体系的快速检测, 示于图 3a。该装置利用 3 层同心毛细管, 最外层通入 N_2 使液体反应系统产生自泵效应进行样品抽提; 层间通入电离溶剂甲醇以提高离子化效率; 最内层毛细管直接插入液体反应体系实时抽取反应溶液。基于该装置在线监测了 TiO_2 催化的可见光介导的邻苯二胺 (*o*-PD) 染料敏化光催化过程, 检测到多种短寿命的关键中间体, 提出了染料引物在 *o*-PD 光氧化还原反应中的重要作用, 并阐述了光催化过程多电子转移和能量转移的动力学过程。

Bai 等^[37]设计并搭建了基于在线激光散射耦合电喷雾质谱 (LS-ESI-MS) 装置, 示于图 3b。在毛细管裸露的表面涂覆一层氧化石墨烯薄膜, 将激光照射在含有反应体系的连续流动毛细管上 (激光照射时产生散射现象), 可以触发光氧化还原催化反应, 实现反应的在线监测, 以增大光催化反应窗口, 提高反应中间产物产率。利用该装置, 研究者选择喹啉作为底物与 4-甲氧基苯重氮四氟硼酸盐反应, 通过开、关激光光源间歇引发和终止反应, 同时进行质谱信号采集和分析。基于该方法获得了 $Ru(bpy)_3^{3+}$ 和喹啉自由基等关键中间体, 为光催化 C—H 芳基化反应过程和机理研究提供了重要的实验支撑, 为长时间监测有机反应提供了实用、简便的解决方案。

Ouyang 等^[38]基于电喷雾离子源能够完好地保持溶液相中非共价复合物的特点, 设计了 nano-ESI-MS 装置, 观察到反应过程中烯烃 C=C 键与羰基化合物 C=O 键的非共价复合物中间体; 将含有多个不饱和 C=C 键的脂肪酸与二苯甲酮进行反应, 通过 nano-ESI-MS 捕获了脂肪酸与二苯甲酮形成的非共价复合物, 为表征复合物中间产物提供了一种温和的质谱检测策略。Na 等^[39]同样构建了 nano-ESI-MS 装置, 选择吡啶阳离子-自由基环化反应开展研



注: a. 多相流萃取电喷雾质谱装置在线监测染料光敏化过程^[36]; b. 在线激光散射结合电喷雾质谱装置^[37]; c. 纳升电喷雾质谱装置示意图以及针尖尺寸图^[39]; d. i. 水滴中污染物转化的常压质谱在线监测装置^[40], ii. 空气-水界面污染物 BP 转化机制; e. LMJ-SSP/Paterno-Büchi 反应/ESI 装置^[41]

图 3 光化学反应中常压质谱装置及其应用

Fig. 3 Devices and applications of ambient mass spectrometry in photochemical reactions

究,示于图 3c。该装置在纳米空间内极大地提高了反应效率,捕获到了由可见光捕获的 $\text{Ru}(\text{bpz})_3$ 复合物以及关键的阳离子自由基中间体。结果表明, $\text{Ru}(\text{II})$ -配合物通过配体-金属电荷转移(LMCT)产生了较低的最高占据分子轨道(HOMO)-最低空虚分子轨道(LUMO)能级间隙,从而使反应快速发生,利用 nano-ESI-MS 捕获生成的高活性阳离子自由基中间体。

光催化污染物降解逐渐成为一种绿色有效降解污染物的手段。受自然界中露水可以作为微反应器的启发,Na 等^[40]利用常压质谱原位监测了可见光下微液滴中空气-水界面污染物的转化过程,将单个液滴稳定在 Y 形 Cu 电极上模拟自然界的水滴(图 3d-i),通过施加高电压对液滴的空气-水界面内部进行逐层原位质谱监测,以 4-溴-1,2-苯二胺(BP)为模型,观察到了其在水滴中形成的二聚体以及自由基中间体,提出了不同于体相反应中空气-水界面的光

化学机理(图 3d-ii),为自然界可见光催化水滴中污染物转化机制提供了实验支持。

此外,结合质谱检测,光化学反应还可以应用于脂质组学研究,解析不同脂质的精细结构,对脂质 $\text{C}=\text{C}$ 键位置的解析有助于深入理解其代谢过程^[41-42]。Ouyang 等^[43]采用在线光化学反应耦合串联质谱技术对脂质进行提取和电离,通过捕获中间产物,鉴定了脂质 $\text{C}=\text{C}$ 键的位置。另外,他们还构建了 LMJ-SSP/Paterno-Büchi 反应(PB 反应)/ESI 装置,示于图 3e^[41]。利用熔融石英毛细管输送反应溶剂,将中间一段熔融石英毛细管的聚酰亚胺涂层烧掉形成透明区,用 254 nm 紫外灯照射,使饱和脂质和丙酮在该处发生光化学反应。继而将样品固定在移动的 x, y 轴平台上,利用注射泵将洗脱溶剂驱动到样品表面,萃取后对喷雾溶剂进行电离检测。该方法能够快速解析生物组织中脂质 $\text{C}=\text{C}$ 的位置异构体,并有助于 MS 成像(MSI),

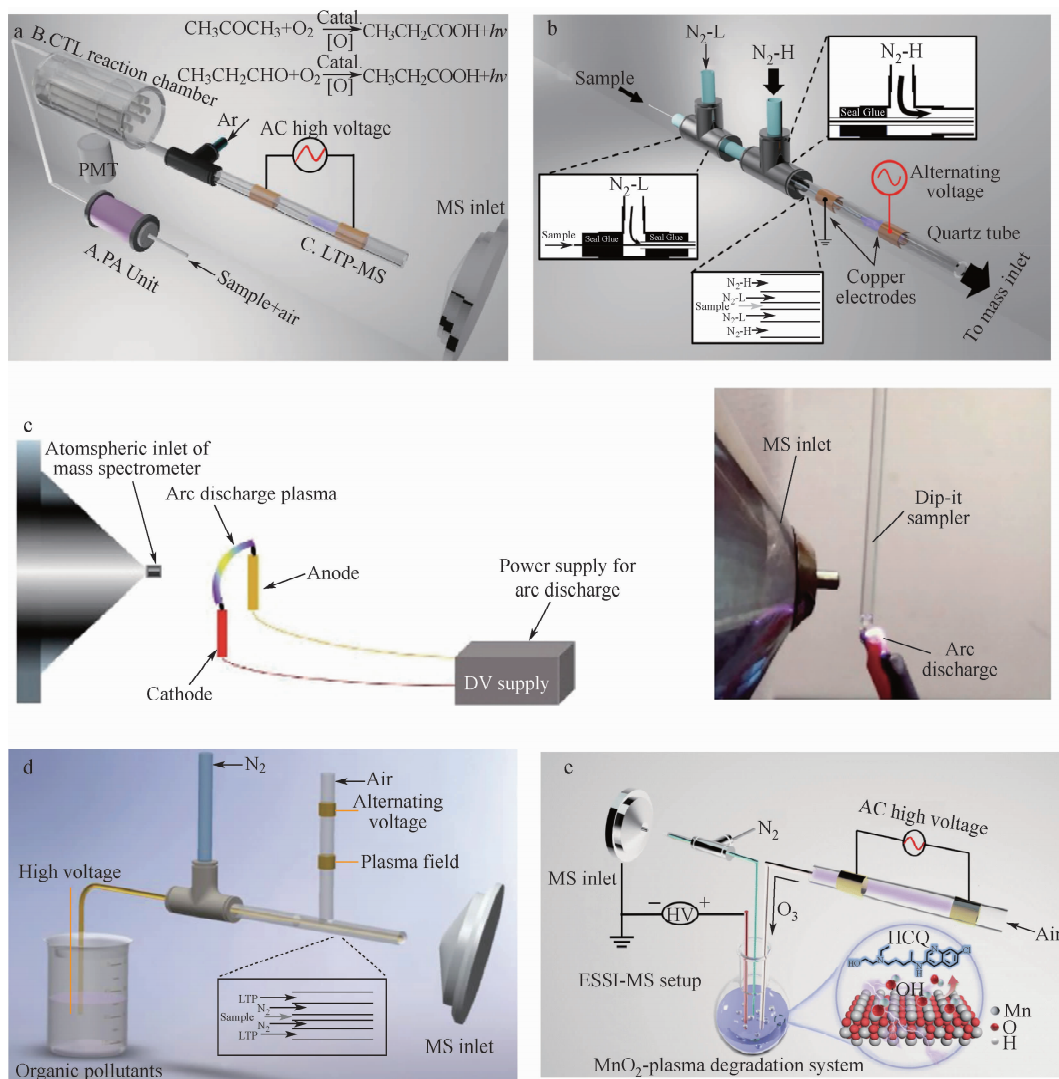
为功能性脂质组学和临床诊断提供潜在的有效途径。

1.3 等离子体化学

等离子体被称为物质的“第四态”，是一种由自由电子和带电离子组成的物质形态，在半导体制造、杀菌消毒、医疗等领域有着广泛应用。随着技术的发展，等离子体逐渐成为一种重要的质谱离子化方式。等离子体特定的电离机制使其在检测不同极性分析物上有着较大优势，可以用于气相、液相或固相等多种形态样品的快速离子化^[44-45]。等离子体电离源包括实时直接分析(DART)、低温等离子体(LTP)、探针

耦合介质阻挡放电电离(DBDI)、氦等离子体电离耦合常压固体分析探测器(ASAP)和等离子体辅助解吸/电离(PADI)等,具有灵敏度高、分析速度快、应用前景广等特点,在多领域表现出优势^[46-47]。

Na等^[48]构建了等离子体辅助催化发光系统,以丙酮的催化氧化为例,借助低温等离子体质谱离子化装置,示于图4a,实现了反应的实时监测。以空气作为放电气体产生常压下的低温等离子体,并通向SiO₂/Cu²⁺修饰的陶瓷棒表面发生等离子体催化发光反应。同时,在空气载气的作用下,反应中间体以及产物被引入



注:a. 等离子体辅助催化发光质谱耦合装置^[48]; b. 喷雾依赖性等离子体质谱装置^[49];

c. 电弧等离子体的新型质谱解离装置^[50]; d. 等离子体加速降解耦合质谱装置^[51]; e. 超声喷雾电离质谱装置^[52]

图4 等离子体化学中常压质谱装置及应用

Fig. 4 Devices and applications of ambient mass spectrometry in plasma chemistry reactions

等离子体质谱离子化系统进行快速离子化,随后进入质谱检测。利用该系统发现了丙酮催化氧化过程的多种反应中间体,提出了丙酮的自由基催化氧化途径。此外,还建立了喷雾介导等离子体离子源质谱(SDP-MS)^[49](图 4b),可以根据样品性质调整为“软”或“硬”离子化模式,能够对具有不同极性和不同分子质量的各种分子(如肌红蛋白、细胞色素 c 和强啡肽 A 肽等)进行有效的离子化检测,甚至可以捕获弱分子相互作用的团簇离子信息。该技术兼具电喷雾和大气压化学电离的特性,可以对不同极性、不同大小的分子进行较全面的检测,并成为研究分子间弱相互作用的有力工具,对有机合成、生化、医药和临床诊断有着重要意义。

Guo 等^[50]构建了一种基于电弧等离子体的新型质谱解离(APD)技术,示于图 4c,可以在常压下产生稳定的电弧等离子体进行大气压下有机物的质谱分析。根据 APD 碎裂有机化合物产生的大量奇、偶电子碎片离子,可以对化合物的“指纹”质谱图进行解析。将 APD 与纳升电喷雾电离源(nano-ESI)或零压纸喷雾(zero volt PSI)这 2 种 API 技术联用时,能够较好地实现实际毒品类化合物的指纹图谱分析。此外还发现,在 APD 解离模式下同时存在消除亚甲基和芳构化的 2 种特殊碎裂过程,有助于成功分辨 4-丁基苯胺和 N-丁基苯胺 2 种同分异构体。

等离子体还可以被应用于催化降解,在快速、绿色、高效的污染物降解中具有独特优势。然而,该降解速度较快,对降解过程监测和机理研究仍具有挑战。基于此,可以引入常压质谱快速检测技术与等离子体催化降解系统耦合,在线捕获降解过程中的反应中间体并监测其动态变化,对污染物降解机制研究具有重要意义。Na 等^[51]构建了等离子体加速降解质谱在线监测(APD-MS)系统,示于图 4d。APD 由 3 层同轴毛细管组成,最内层为污染物溶液,中间层为高速流动的 N₂ 鞘流以快速抽提污染物样品,最外层为气态等离子体流路。基于此装置,污染物被快速抽提出来,同时与等离子体高效接触并相互作用,实现了等离子体加速降解,产物或中间体在气流的作用下进入质谱检测。利用该装置,以污染物 4-Cl-oPD 的降解为例,捕获

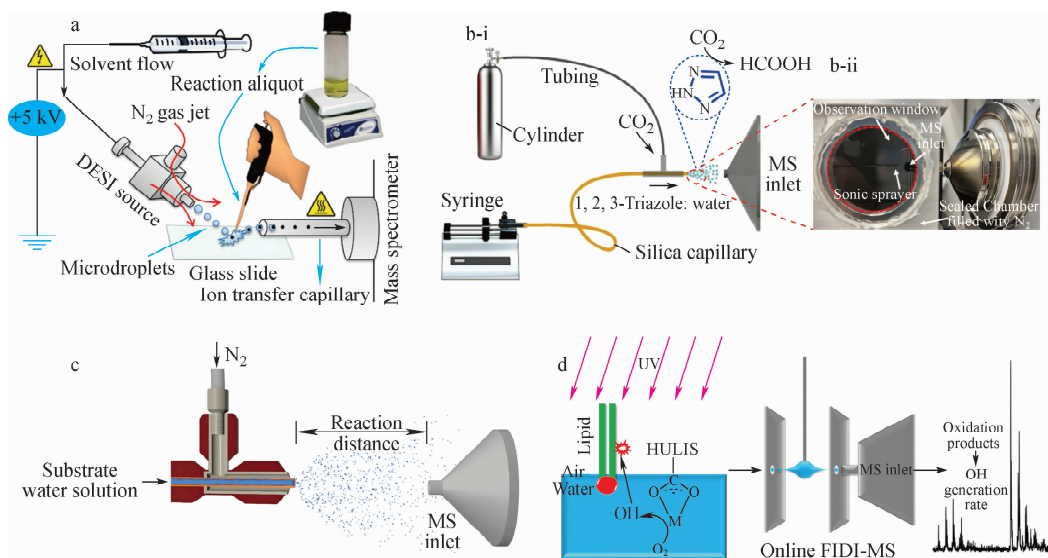
到了高活性中间产物,并监测其动力学变化过程,揭示了 4-Cl-oPD 脱氯生成小分子 H₂O 和 CO₂ 的机理。此外,该课题组还搭建了超声喷雾电离质谱(ESSI-MS)装置^[52],示于图 4e,通过与等离子体催化降解体系联用,监测等离子体催化降解过程,成功捕获了等离子体催化降解羟化氯喹(HCQ)过程中的短寿命自由基阳离子和碳正离子中间体,提出了·OH 自由基引发的单电子转移加速降解机理。

1.4 微滴化学

近年来,随着人们对水微滴认识的逐渐深入,微滴化学已成为目前最热门的研究领域之一。微滴反应的速率比体相反应快几个数量级,且微液滴能够引发体相反应中无法发生的反应,在有机合成以及绿色催化等领域有着重要应用^[53-55]。研究^[56-59]表明,在微滴的空气-水界面存在高压电场(~109 V/m),极高的电场足以将电子从水中的氢氧根离子(OH⁻)中拉出来,生成羟基自由基(·OH)和电子(e⁻)用于催化化学反应。由于微滴化学反应迅速,反应体系特殊,利用常规检测手段难以有效观察到活性中间体的形成。因此,基于常压质谱法原位、快速获取反应过程信息的优势已成为研究微液滴化学的主要工具。

Banerjee 等^[60-61]利用水微滴直接捕获和分离反应过程中难以捕获的碳正离子中间体,然后进行质谱检测。使用 DESI-MS 装置成功检测到了各种反应(如消除、取代和氧化反应等)中产生的不同类型碳正离子。在反应 1 min 后,用反应溶液撞击带正电荷的水微滴,可以直接捕获和检测瞬态碳正离子中间体,其寿命在纳秒到皮秒之间,示于图 5a。此外,还利用该装置检测反应体系的碳负离子^[62],有效捕获了有机反应中短寿命碳正离子/碳负离子中间体。

Zare 课题组^[63]利用水微滴将二氧化碳还原为甲酸,并借助常压质谱技术成功监测到关键的反应中间体。在喷雾端和质谱入口之间设置不锈钢连接器,可以形成无 CO₂ 的环境(图 5b-ii),在该环境中仅检测到碳酸相关的离子信号;而去除不锈钢室后,喷射的微滴在到达质谱口的过程中与空气中的 CO₂ 接触(图 5b-i),可以检测到甲酸阴离子(HCOO⁻),表明 CO₂ 可



注: a. DESI-MS 检测碳正离子中间体装置^[60]; b. 常压质谱检测水微滴中 CO_2 还原为甲酸的装置^[63];

c. 常压质谱检测水微滴中 C—H 偶联装置^[64]; d. FIDI-MS 检测大气 $\text{PM}_{2.5}$ 中氧化过程装置^[65]

图 5 微滴化学中常压质谱装置及应用

Fig. 5 Devices and applications of ambient mass spectrometry in droplet chemistry reactions

以被 1,2,3-三氮唑(Tz)有效捕获并在气液界面转化为甲酸,其反应转化率高达 81%,甲酸产率高达 80%。随后还发现,当 Tz 的 2 位上的 H 被甲基取代后, CO_2 还原为甲酸的反应几乎无法发生,表明 Tz 的 2 位 H 是反应过程中的质子供体。该装置为 CO_2 的治理以及甲酸的合成及研究提供了新方法。

Zhang 等^[64]在室温下将反应物的水溶液转化成微滴,合成了一系列 C—H/N—H 偶联产物,借助注射器,在泵的推动下使混合反应溶液通过熔融石英毛细管。该熔融石英毛细管位于内径较大的同轴毛细管内,外层是鞘气 N_2 。在鞘气流和泵的共同作用下,反应物喷出并产生反应物微滴喷雾进入质谱检测,示于图 5c。喷雾器与质谱口之间的距离为反应距离,据此可以估算反应时间。将 N,N-二甲基苯胺(DMA)和吩噻嗪(POA)的水溶液引入毛细管后,可以观察到明显的 DMA 和 POA 自由基阳离子中间体信号,这些中间体的出现促进了 C/N 耦合,快速形成偶联产物。研究发现,从反应底物上去除 1 个电子的过程是反应的决速步骤。该方法已扩展到多个不同的反应研究中,均可以在数百微秒内完成,比本体反应速度快 6 个数量级。

此外,Zhang 等^[65-66]还构建了场致液滴电

离-质谱(FIDI-MS)装置,能够对驻留在空气-水界面的分子进行选择“在线”采样,实现了有机物在大气 $\text{PM}_{2.5}$ 中的氧化过程研究。以脂质为例,将脂质分子附在 $\text{PM}_{2.5}$ 水溶性提取物液滴表面,经紫外光照射处理后,检测到生成了氧化产物,示于图 5d。随后,将异戊二烯吸附在水的表面,利用质谱技术检测到被快速氧化的多种产物。基于质谱检测与理论计算,推测反应加速的原因是由于空气与水的界面产生了大量的 OH 自由基,为脂质氧化提供了独特的加速环境。

2 结论与展望

本文基于质谱技术的设计及构建,总结了针对不同反应过程中多种中间体或中间产物的检测方法。根据各反应的特点,介绍了电化学、光化学、等离子体化学以及微滴化学反应中的常压质谱技术,并阐明了其对反应中瞬时反应中间产物的捕获和机理探究应用。文中涉及的常压质谱技术包括 DESI-MS、nESI-MS、EESI-MS、VEASI-MS、FIDI-MS、SDP-MS 等,它们能够检测到高活性的反应中间体或中间产物,并且具有较高灵敏度和分辨率,已成为监测反应过程以及研究机理的重要手段。虽然常压质谱技术在检测反应中间体及中间产物方面已取

得了许多进展,但还存在一些挑战:1) 目前,常压质谱技术主要集中于检测寿命为毫秒或微秒级的中间体,捕获与检测寿命更短、活性更高的中间体还存在困难;2) 由于反应种类不同,常压质谱装置的构建也不同,设计一种通用的、商业化的装置可以为反应监测提供便利;3) 随着反应种类的增多以及反应复杂程度的增加,构建合适的离子化方式,实现对高活性中间产物的捕获还需要进一步探索。

参考文献:

- [1] CHEN X J, YEOH Y Q, HE Y B, ZHOU C G, HORSLEY J R, ABELL A D, YU J X, GUO X F. Unravelling structural dynamics within a photo-switchable single peptide: a step towards multimodal bioinspired nanodevices[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2020, 59(50): 22 554-22 562.
- [2] MENG L N, XIN N, HU C, WANG J Y, GUI B, SHI J J, WANG C, SHEN C, ZHANG G Y, GUO H, MENG S, GUO X F. Side-group chemical gating via reversible optical and electric control in a single molecule transistor[J]. *Nature Communications*, 2019, 10: 1 450.
- [3] DI T, ZHU B, CHENG B, CHEHNG B, YU J G, XU J S. A direct Z-scheme g-C₃N₄/SnS₂ photocatalyst with superior visible-light CO₂ reduction performance[J]. *Journal of Catalysis*, 2017, 352: 532-541.
- [4] HAN Q, GAO P, CHEN K Z, LIANG L X, ZHAO Z C, YAO X L, XIAO D, HAN X W, HOU G J. Synergistic interplay of dual active sites on spinel ZnAl₂O₄ for syngas conversion[J]. *Chem*, 2023, 9(3): 721-738.
- [5] BUZZETTI L, CRISENZA G E M, MELCHIORRE P. Mechanistic studies in photocatalysis[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2019, 58(12): 3 730-3 747.
- [6] HE J, WANG W X, ZHANG H, YU K, KAN G F, WANG Y Y, GUO C L, LIU J Y, JIANG J. High-sensitive detection of fluorene by ambient ionization mass spectrometry[J]. *New Journal of Chemistry*, 2021, 45(23): 10 325-10 330.
- [7] SUN J H, YIN Y Y, LI W X, OUYANG J, NA N. Chemical reaction monitoring by ambient mass spectrometry[J]. *Mass Spectrometry Reviews*, 2022, 41(1): 70-99.
- [8] HAN J L, CHEN S M, ZHOU X C, DENG H X. Uncovering growth species of multivariate MOFs in liquid phase by mass spectrometry[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2022, 33: 3 993-3 998.
- [9] XIAO Y P, DENG J W, YAO Y, FANG L, YANG Y Y, LUAN T G. Recent advances of ambient mass spectrometry imaging for biological tissues: a review[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2020, 1 117: 74-88.
- [10] BLACK C, CHEVALLIER O P, ELLIOTT C T. The current and potential applications of ambient mass spectrometry in detecting food fraud[J]. *Trends in Analytical Chemistry*, 2016, 82: 268-278.
- [11] FORBES T P, SISCO E. Recent advances in ambient mass spectrometry of trace explosives[J]. *Analyst*, 2018, 143(9): 1 948-1 969.
- [12] LI Y, GAO Y J, ZHAN B P, CHEN W W, CHU F J, FENG H R, GAO Z, MA Z H, PAN Y J. Applications of ambient electric arc ionization mass spectrometry in saline samples[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2022, 33(5): 2 708-2 710.
- [13] MA Z H, GAO Y J, CHU F J, TONG Y L, LI Y, GAO Z, CHEN W W, ZHANG S H, PAN Y J. Tip-assisted ambient electric arc ionization mass spectrometry for rapid detection of trace organophosphorus pesticides in strawberry[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2022, 33(9): 4 411-4 414.
- [14] ZHENG Y, YAO H, DI R, XIANG Z, WANG Q, LU F, LI Y, YANG G, MA Q, ZHANG Z. Water coordinated on Cu(I)-based catalysts is the oxygen source in CO₂ reduction to CO[J]. *Nat Communications*, 2022, 13(1): 2 577.
- [15] WANG Y, SUN M, QIAO J P, OUYANG J, NA N. FAD roles in glucose catalytic oxidation studied by multiphase flow of extractive electrospray ionization (MF-EESI) mass spectrometry[J]. *Chemical Science*, 2018, 9(3): 594-599.
- [16] HU W M, LI T Y, Yang Y L, JIA S S, ZHANG M. Rapid differentiation of simple saccharides based on cluster ions by paper spray tandem mass spectrometry[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2022, 33: 4 808-4 816.
- [17] WANG F, LIU Z, WENG G. Profiling the short-lived cationic species generated during cata-

- lytic dehydration of short-chain alcohols[J]. *Communications Chemistry*, 2018, 1: 51.
- [18] LI W X, SUN J H, GAO Y X, ZHANG Y, OUYANG J, NA N. Monitoring of electrochemical reactions on different electrode configurations by ambient mass spectrometry[J]. *Trends in Analytical Chemistry*, 2021, 135: 116-180.
- [19] ZHANG X H, ZHAN J R, YU Z Y, DENG J T, LI M X, SHAO Y H. Recent advances in real-time analysis of electrochemical reactions by electrochemical mass spectrometry[J]. *Chinese Journal of Chemistry*, 2022, 41(2): 214-224.
- [20] MOLLER S, BARWE S, MASA J, WINTRICH D, SEISEL S, BALTRUSCHAT H, SCHUH-MANN W. Online monitoring of electrochemical carbon corrosion in alkaline electrolytes by differential electrochemical mass spectrometry[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2020, 59(4): 1 585-1 589.
- [21] FENG T, LI F T, HU X J, WANG Y. Selective electroreduction of nitrate to ammonia via NbWO₆ perovskite nanosheets with oxygen vacancy[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2023, 34(5): 107-862.
- [22] YU Z Y, SHAO Y, MA L P, LIU C Z, LIU J J, HE P, LI M X, NIE Z X, PENG Z Q, SHAO Y H. Revealing the sulfur redox paths in a Li-S battery by an in situ hyphenated technique of electrochemistry and mass spectrometry[J]. *Advance Materials*, 2022, 34(7): e2106618.
- [23] BROWN T A, CHEN H, ZARE R N. Identification of fleeting electrochemical reaction intermediates using desorption electrospray ionization mass spectrometry[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2015, 137(23): 7 274-7 277.
- [24] CHENG H, YAN X, ZARE R N. Two new devices for identifying electrochemical reaction intermediates with desorption electrospray ionization mass spectrometry[J]. *Analytical Chemistry*, 2017, 89(5): 3 191-3 198.
- [25] GU C Y, NIE X, JIANG J Z, CHEN Z F, DONG Y F, ZHANG X, LIU J J, YU Z Y, ZHU Z W, LIU J, LIU X Y, SHAO Y H. Mechanistic study of oxygen reduction at liquid/liquid interfaces by hybrid ultra-microelectrodes and mass spectrometry[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2019, 141(33): 13 212-13 221.
- [26] ZHANG X, CHEN Q F, DENG J, XU X, ZHAN J, DU H Y, YU Z, LI M, ZHANG M T, SHAO Y H. Identifying metal-oxo/peroxo intermediates in catalytic water oxidation by in situ electrochemical mass spectrometry[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2022, 144(39): 17 748-17 752.
- [27] CHENG H, YANG T, EDWARDS M, TANG S, XU S, YAN X. Picomole-scale transition metal electrocatalysis screening platform for discovery of mild C-C coupling and C-H arylation through in situ anodically generated cationic Pd[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2022, 144(3): 1 306-1 312.
- [28] WANG M H, LIU J J, LIANG X, GAO R Y, ZHOU Y M, NIE X, SHAO Y, GUAN Y, FU L M, ZHANG J P, SHAO Y H. Electrochemiluminescence based on a dual carbon ultramicroelectrode with confined steady-state annihilation[J]. *Analytical Chemistry*, 2021, 93(10): 4 528-4 535.
- [29] HU J, ZHANG N, ZHANG P K, CHEN Y, XIA X H, CHEN H Y, XU J J. Coupling a wireless bipolar ultramicroelectrode with nano-electrospray ionization mass spectrometry: insights into the ultrafast initial step of electrochemical reactions[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2020, 59(41): 18 244-18 248.
- [30] LI W X, SUN J H, WANG Y, QIAO J P, HE L X, OUYANG J, NA N. Understanding of TEMPO-electrocatalyzed acceptorless dehydrogenation of tetrahydroquinoline by *in situ* extractive electrospray ionization mass spectrometry[J]. *Chemical Communications*, 2021, 57(23): 2 955-2 958.
- [31] ZHANG X, LU W, MA C, WANG T, ZHU J J, ZARE R N, MIN Q. Insights into electrochemiluminescence dynamics by synchronizing real-time electrical, luminescence, and mass spectrometric measurements[J]. *Chemical Science*, 2022, 13(21): 6 244-6 253.
- [32] HUANG H Y, XU C, LIN K N, PENG J W, GU F L, LAN Z G. Significant impact of deprotonated status on the photoisomerization dynamics of bacteriophytochrome chromophore[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2023, 34: 107-850.
- [33] WU Y P, YAN M, GAO Z Z, HOU J L, WANG H, ZHANG, D W, ZHANG J L, LI Z

- T. Ruthenium(II)-cored supramolecular organic framework-mediated recyclable visible light photoreduction of azides to amines and cascade formation of lactams[J]. Chinese Chemical Letters, 2019, 30(7): 1 383-1 386.
- [34] MAI S B, GONZALEZ L. Molecular photochemistry: recent developments in theory[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2020, 59(39): 16 832-16 846.
- [35] XU C B, YANG W S, GUO Q, DAI D X, CHEN M D, YANG X M. Molecular hydrogen formation from photocatalysis of methanol on anatase-TiO₂ (101) [J]. Journal of the American Chemical Society, 2014, 136(2): 602-605.
- [36] SUN J H, FAN X C, LU H, TAN H W, ZHANG Y, WANG Y, ZHAO Y L, OUYANG J, NA N. Observation of intermediates by online mass spectrometry to demonstrate the multiple mechanisms of dye-sensitized photocatalysis[J]. Chemical Communications, 2021, 57(32): 3 921-3 924.
- [37] AI W P, YANG Q R, GAO Y P, LIU X Y, LIU H W, BAI Y. In situ laser scattering electrospray ionization mass spectrometry and its application in the mechanism study of photoinduced direct C-H arylation of heteroarenes[J]. Analytical Chemistry, 2020, 92(17): 11 967-11 972.
- [38] LI H F, CAO W B, MA X X, XIE X B, XIA Y, OUYANG Z. Visible-light-driven [2+2] photocycloadditions between benzophenone and C=C bonds in unsaturated lipids[J]. Journal of the American Chemical Society, 2020, 142(7): 3 499-3 505.
- [39] SUN J H, TAN H W, GAO Y X, LI J J, WEI J J, ZHANG S X, OUYANG J, NA N. Confined surface-enhanced indole cation-radical cyclization studied by mass spectrometry[J]. Analyst, 2023, 148(2): 262-268.
- [40] ZHANG S X, SUN J H, YIN Y Y, GE X Y, OUYANG J, NA N. Real-time studies of chemical conversions across the air-water interface of a single droplet: generating secondary pollutants under visible light[J]. ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 2023, 11(5): 1 701-1 708.
- [41] CAO W B, CHENG S M, YANG J, FENG J X, ZHANG W P, LI Z S, CHEN Q H, OUYANG Z, MA X X. Large-scale lipid analysis with C=C location and *sn*-position isomer resolving power[J]. Nature Communications, 2020, 11(1): 375.
- [42] ZHANG W P, ZHANG D H, CHEN Q H, WU J H, OUYANG Z, XIA Y. Online photochemical derivatization enables comprehensive mass spectrometric analysis of unsaturated phospholipid isomers[J]. Nature Communications, 2019, 10(1): 79.
- [43] TANG F, GUO C, MA X, ZHANG J, SU Y, TIAN R, SHI R, XIA Y, WANG X, OUYANG Z. Rapid in situ profiling of lipid C horizontal C=C location isomers in tissue using ambient mass spectrometry with photochemical reactions[J]. Analytical Chemistry, 2018, 90(9): 5 612-5 619.
- [44] YUE H L, HE F Y, ZHAO Z J, DUAN Y X. Plasma-based ambient mass spectrometry: recent progress and applications[J]. Mass Spectrometry Reviews, 2023, 42(1): 95-130.
- [45] LIANG Y T, LI J Y, XUE Y Y, TAN T, JIANG Z, HE Y Y, SHANGGUAN W F, WANG J Z, PAN Y. Benzene decomposition by non-thermal plasma: a detailed mechanism study by synchrotron radiation photoionization mass spectrometry and theoretical calculations[J]. Journal of Hazardous Materials, 2021, 420: 126 584.
- [46] ALBERT A, SHELLEY J T, ENGELHARD C. Plasma-based ambient desorption/ionization mass spectrometry: state-of-the-art in qualitative and quantitative analysis[J]. Analytical Bioanalytical Chemistry, 2014, 406(25): 6 111-6 127.
- [47] PENG X X, WANG Z. Systematic evaluation of advance in application and discharge mechanism of solution electrode glow discharge[J]. Chinese Chemical Letters, 2022, 33(1): 107 862.
- [48] ZENG N, LONG Z, WANG Y, OUYANG J, NA N. An acetone sensor based on plasma-assisted cataluminescence and mechanism studies by online ionizations[J]. Analytical Chemistry, 2019, 91(24): 15 763-15 768.
- [49] WANG Y, SUN J H, QIAO J, NA N. A "Soft" and "Hard" ionization method for comprehensive studies of molecules[J]. Analytical Chemistry, 2018, 90(24): 14 095-14 099.
- [50] ZHU S Z, ZHANG L, ZHANG J, GUO Y L. Arc plasma-based dissociation device: fingerprinting mass spectrometric analysis realized at atmospheric condition[J]. Analytical Chemistry,

- 2020, 92(21): 14 633-14 639.
- [51] LU H, YIN Y Y, SUN J H, LI W X, SHEN X T, FENG X J, OUYANG J, NA N. Accelerated plasma degradation of organic pollutants in milliseconds and examinations by mass spectrometry[J]. Chinese Chemical Letters, 2021, 32(11): 3 457-3 462.
- [52] GE X Y, YIN Y Y, SUN J H, OUYANG J, NA N. OH Radical-initiated single-electron transfer for accelerated degradation *via* carbocation intermediates[J]. Chemical Science, 2023, 14(8): 2 229-2 236.
- [53] LI K J, GONG K D, LIU J, OHNOUTEK L, AO J P, LIU Y YCHEN X, XU G J, RUAN X J, CHEN H Y, HAN J, SUI G D, JI M B, WALEV V K, ZHANG L W. Significantly accelerated photochemical and photocatalytic reactions in microdroplets[J]. Cell Reports Physical Science, 2022, 3(6): 100 917.
- [54] LIANG Q J, ZHU C Q, YANG J. Water charge transfer accelerates criegee intermediate reaction with H₂O-radical anion at the aqueous interface [J]. Journal of the American Chemical Society, 2023, 145(18): 10 159-10 166.
- [55] HE Z Y, WU H, YAN X H, LIU W. Recent advances in droplet microfluidics for microbiology [J]. Chinese Chemical Letters, 2022, 33: 1 729-1 742.
- [56] GONG C, LI D Y, LI X L, ZHANG D M, XING D, ZHAO L L, YUAN X, ZHANG X X. Spontaneous reduction-induced degradation of viologen compounds in water microdroplets and its inhibition by host-guest complexation [J]. Journal of the American Chemical Society, 2022, 144(8): 3 510-3 516.
- [57] XING D, MENG Y F, YUAN X, JIN S H, SONG X W, ZARE R N. Capture of hydroxyl radicals by hydronium cations in water microdroplets[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2022, 61: e202207587.
- [58] JIN S H, CHEN H, YUAN X, XING D, WANG R J, ZHAO L L, ZHANG D M, GONG C, ZHU CH, GAO X F, CHEN Y Y, ZHANG X X. The spontaneous electron-mediated redox processes on sprayed water microdroplets[J]. JACS Au, 2023, 3: 1 563-1 571.
- [59] CHEN H, WANG R J, XU J H, YUAN X, ZHANG D M, ZHU Z G, MARSHALL M, BOWEN K, ZHANG X X. Spontaneous reduction by one electron on water microdroplets facilitates direct carboxylation with CO₂ [J]. Journal of the American Chemical Society, 2023, 145(4): 2 647-2 652.
- [60] KUMAR A, MONDAL S, BANERJEE S. Aqueous microdroplets capture elusive carbocations[J]. Journal of the American Chemical Society, 2021, 143(6): 2 459-2 463.
- [61] KUMAR A, MONDAL S, SANDEEP, VENUGOPALAN P, KUMAR A, BANERJEE S. Destabilized carbocations caged in water microdroplets: isolation and real-time detection of alpha-carbonyl cation intermediates [J]. Journal of the American Chemical Society, 2022, 144(8): 3 347-3 352.
- [62] KUMAR A, MONDAL S, MOFIDFAR M, ZARE R N, BANERJEE S. Capturing reactive carbanions by microdroplets [J]. Journal of the American Chemical Society, 2022, 144(17): 7 573-7 577.
- [63] SONG X, MENG Y, ZARE R N. Spraying water microdroplets containing 1,2,3-triazole converts carbon dioxide into formic acid[J]. Journal of the American Chemical Society, 2022, 144(37): 16 744-16 748.
- [64] ZHANG D M, YUAN X, GONG C, ZHANG X X. High electric field on water microdroplets catalyzes spontaneous and ultrafast oxidative C-H/N-H cross-coupling[J]. Journal of the American Chemical Society, 2022, 144(35): 16 184-16 190.
- [65] ZHANG D M, WANG J, CHEN H, CONG C, XING D, LIU Z, GLADICH I, FRANCISCO J S, ZHANG X X. Fast hydroxyl radical generation at the air-water interface of aerosols mediated by water-soluble PM_{2.5} under ultraviolet a radiation[J]. Journal of the American Chemical Society, 2023, 145(11): 6 462-6 470.
- [66] MU C N, WANG J, BARRAZA K M, ZHANG X X, BEAUCHAMP J L. Mass spectrometric study of acoustically levitated droplets illuminates molecular-level mechanism of photodynamic therapy for cancer involving lipid oxidation[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2019, 58(24): 8 082-8 086.

(收稿日期:2023-07-21;修回日期:2023-08-23)