

# 电喷雾质谱法研究有机反应活泼中间体

张立, 钱荣, 张祥, 周静, 郭寅龙

(中国科学院上海有机化学研究所, 上海 200032)

## Electrospray Ionization Mass Spectrometric Studies on Intermediates of Organic Reaction

ZHANG Li, QIAN Rong, ZHANG Xiang, ZHOU Jing, GUO Yin-long

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Science, Shanghai 200032, China)

**Abstract:** The recent development of ESI-MS studies on intermediates of organic reactions is reviewed in this paper. Examples of the successful application of ESI-MS were summarized including revealing, elucidating and confirming the proposed mechanisms of organic reactions.

**Keyword:** intermediates of organic reactions; ESI-MS; review

中图分类号: O657.63

文献标识码: A

文章编号: 1004-2997 (2007) 增刊-11-02

有机反应的活性中间体的研究对于反应进程的跟踪以及反应机理的探究都有很大的帮助。电喷雾电离 (Electrospray Ionization, ESI) 技术的出现扩大了质谱在无机和有机金属化学领域的研究范围。在捕捉表征有机反应重要的中间体离子过程中, ESI-MS 方法检测到的离子的质核比与同位素分布为分析中间体结构和研究机理提供宝贵的线索, 为有机反应机理的研究开辟了一条新的路径, 通过研究反应过程中的关键的活泼中间体离子的演变, 可以提供一些其他研究手段无法提供的重要信息。目前, 这种方法不仅在表征无机和有机化合物方面取得了很大的成功, 而且在捕捉、表征反应的活性中间体验证其机理方面也取得了突破性的进展<sup>[1]</sup>。同时质谱分离出来的前体离子经过串联质谱实验后裂解产生碎片离子, 伴随着中性碎片的丢失, 可以为离子的稳定性、活性以及结构等等提供相关的信息<sup>[2]</sup>。

### 1 ESI-MS研究有机反应中间体

1993年, Wilson等人用一系列有机膦反应 (如Wittig, Mitsunobu, Staudinger反应) 来验证ESI-MS的方法是否能够鉴定反应中间体。实验结果表明所有的离子物种以及许多中性物种的质子化离子都可以被检测到, 这就说明了ESI-MS的方法直接研究反应中间体的可行性。

#### 1.1 ESI-MS检测表征有机反应离子型中间体

**1.1.1 金属离子中间体** 1999年, Isobe等人就成功地应用ESI-MS方法直接检测到了溶液中  $[(\text{Cp}^*\text{Rh})_2\text{Mo}_6\text{O}_{20}(\text{OMe})_2]^{2-}$  形成的关键中间体  $[\text{Cp}^*\text{RhMo}_3\text{O}_8(\text{OMe})_5]^-$  单电荷离子。Erberlin等人报道了Heck偶联反应的机理, 成功地捕捉并表征了反应的活性中间体, 为反应机理的论证提供了一定的信息。Roglans等人也进行了相关方面的研究。

中国科学院上海有机化学研究所与麻生明课题组合作, 在无水无氧条件下, 直接利用 ESI-MS的方法检测了 Pd(0)催化的三组分串联双加成环化反应中, 脱除了碘负离子的阳离子型中间体, 并通过降低反应速度, 采用快速冷却电喷雾方法检测到了活泼中间体离子 8, 成功地合成了一系列相关的芳基碘化钯物种, 采用 SORI-CAD 方法以及同位素标记的方法对它们的结构逐一进行了表征, 并

研究了相应的气相行为<sup>[3]</sup>。

**1.1.2 非金属离子中间体** 自由基阳离子中间体是一类重要的有机反应中间体。在[2+2]<sup>-</sup>反式茴香脑的环加成反应的机理研究中, Meyer 和 Metzger 等人报道了用 ESI-MS/MS 的方法直接对此反应进行了研究, 为此反应的机理提供了直接证据。Furmeier 和 Metzger 等人还进行了电子传递引发的 Diels-Alder 反应的机理研究, ESI-MS/MS 直接检测并表征了两个不稳定的阳离子自由基中间体。Erberlin 等也利用 ESI-MS 方法研究了 B-H 反应的机理, 关键中间体离子的直接检测结构表征为 Baylis-Hillman 反应机理的研究提供了清晰明确的证据。

用 ESI-MS 方法进行亲电氟化反应的研究中, 通过降低喷雾电压(从 3 850 V 降低到 2 260 V)和烯烃的浓度(从  $1.0 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  降至  $1.0 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 排除反应物烯烃的分子离子峰, 成功地捕获到了反应溶液中的自由基阳离子中间体, 这就说明了在亲电氟化反应过程中, 确实存在电子转移的过程<sup>[4]</sup>。向反应溶液中加入 Tempo, Tempo 成功的截获到了自由基阳离子中间体, 所形成的加合物被质谱检测到。对这两种加合物进行了碰撞诱导解离实验, 进一步确定了它们的结构。加合物的检测进一步验证了亲电氟化反应中的单电子转移机理。

## 1.2 ESI-MS表征有机反应中性中间体

**1.2.1 中性金属中间体** 芳基卤化物, 例如噻啉溴, 可以使有机反应中的中性中间体以 [(pyr)Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Br] 的形式被 ESI-MS 正离子模式检测到。二芳基 Pd(II) 中间体也可以以 [M+H]<sup>+</sup> 阳离子的模式被检测到。在相关的研究方面, Pd(0)催化的芳基硼酸[R(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)B(OH)<sub>2</sub>] (R=3-NH<sub>2</sub>; 4-CF<sub>3</sub>)的自偶联反应研究中, 相应的含Pd的中间体在 ESI-MS 中以 M<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup> 和 [M+Na]<sup>+</sup> 的形式被观察到, 为偶联产物的形成和催化剂的循环利用提供了直观明确的证据。

在对钯催化的联烯与有机硼酸的反应进行的研究中, 通过改变 ESI 条件, 使反应中性中间体先氧化失去一个电子, 然后失去氢自由基, 产生相应的离子物种被质谱检测。由于关键中间体离子的活性较高、存在时间短、并受配体交换副产物的干扰, 不利于检测, 采用抑制液相中配体交换反应的方法, 同时辅助快速质谱分析以及氙代实验的方法表征了存活寿命非常短的关键中间体离子。成功地捕获并表征了其中三个重要的中间体, 结合实验的结果从基元反应角度提出了此反应的机理<sup>[5]</sup>。

**1.2.2 中性非金属中间体** 中性自由基中间体是一类很重要的中性非金属中间体, 中性物种的性质是不能被 ESI-MS 检测直接到的, 但自由基反应也可以通过 Lewis 酸与作为 Lewis 碱的反应底物之间的金属螯合作用介导下进行。Furmeier 等就研究了在 Lewis 酸存在下的锡氢化物自由基加成反应。反应底物二酯化合物可以与加入的 Lewis 酸 Sc(OTf)<sub>3</sub> 形成复合物, 此复合物可以被 ESI-MS 检测到。在 L-脯氨酸催化的羟醛缩合反应过程的机理研究中, Metzger 等用 ESI-MS 方法进行了反应监测, 并检测表征了其中的反应中间体, 并对反应机理进行了进一步的解释和确证。

## 2 结论与展望

ESI-MS 凭借着能够迅速检测离子物种并保持其完整性的能力为研究有机反应的活性中间体提供了可能, 在已开展的研究中, 捕捉表征了一系列有机反应中重要的中间体离子, 为分析中间体结构 and 研究机理提供宝贵的线索。ESI-MS 方法为有机反应机理的研究打开了一扇窗, 随着质谱技术的不断发展, 更多有机反应的重要中间体必将被更直接的、高效的方法成功捕获检测, 为有机反应机理研究提供更为直接的探究证据。

### 参考文献:

- [1] GRIEP R J, MEYER S, BRUHN T, et al. Angew Chem Int Ed, 2002, 41: 2 738.
- [2] FABRIS D. Mass Spectrom Rev, 2005, 24: 30.
- [3] J Am Chem Soc, 2005, 127: 13 060.
- [4] ZHANG X, LIAO Y X, QIAN R, et al. Org Lett, 2005, 18: 3 877.
- [5] QIAN R, GUO H, LIAO Y X, et al. Angew Chem Int Ed, 2005, 44: 4 771.