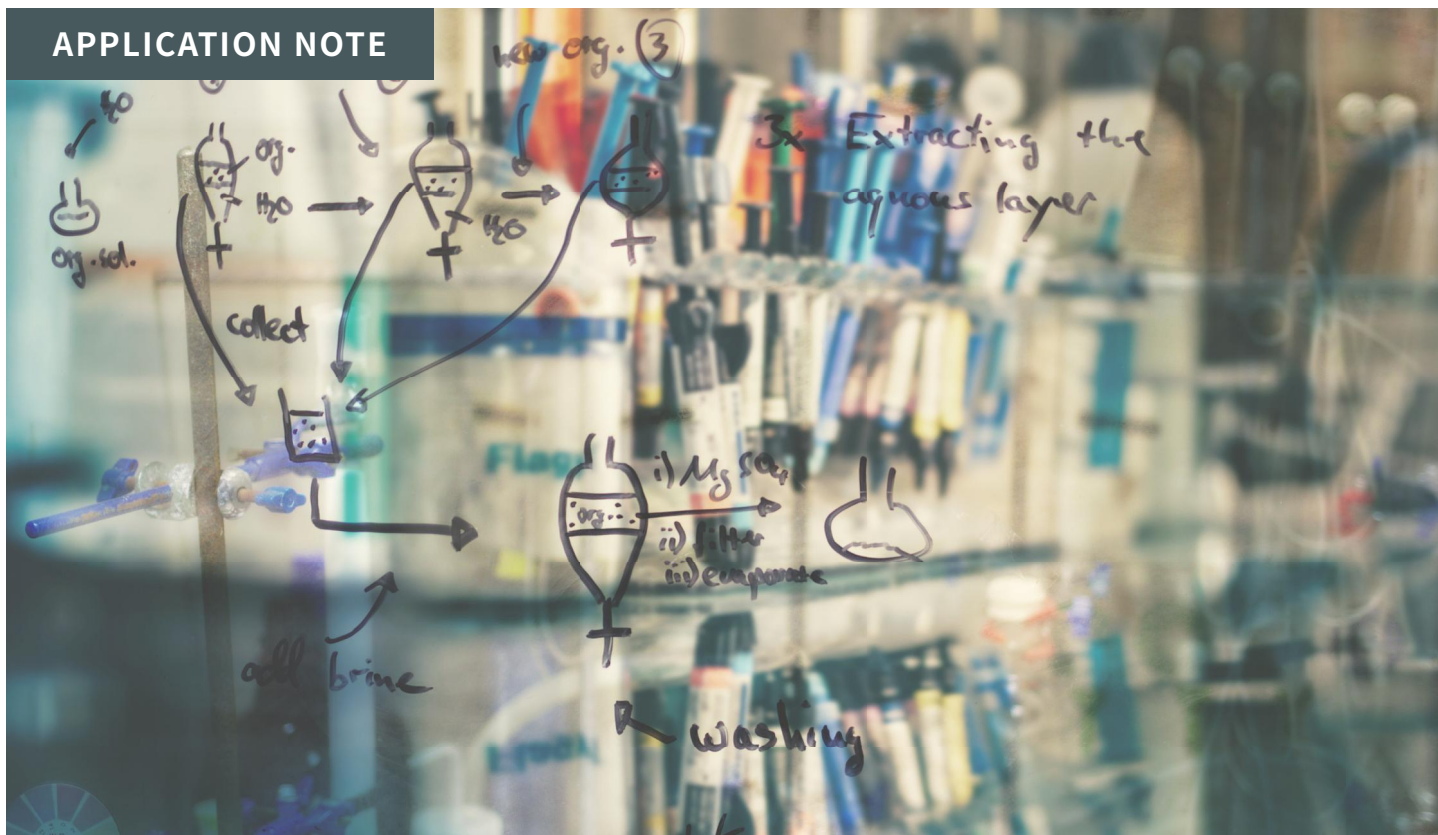


APPLICATION NOTE



原位电离质谱法监测有机合成反应

乙酰化反应 & Paal-Knorr 反应

简介

有机合成反应往往多步进行，且每一步常常伴随副反应的发生，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，可以调控有机反应进程。该过程一般采用 TLC 进行反应监测，这种方法需要优化展开剂条件，且无法提供化学结构信息。利用常规分析仪器（如 NMR、红外、LC 或 LC/MS）分析，需先对反应液做复杂的后处理，才能进行后续的分离分析等定性表征。这个过程不仅耗费时间，在对反应程度的评估上也有一定的滞后性^[1]。原位电离质谱法以其高灵敏度、高选择性、高分析速度和结构解析能力，广泛用于物质结构确认，在反应监测领域也具有很大应用潜力^[2]。

本应用基于 PCS 原位电离源和 Cell 微型质谱分析仪器对乙酰化反应和 Paal-Knorr 反应两个常见合成反应进行监测，无需复杂的反应后处理和样品制备，在短时间内可实现反应体系中反应物、产物和中间体的实时快速检测，并能获得物质的结构信息。

Author:

李兰 (清谱科技应用中心)



实验方法

仪器及材料

Cell 微型质谱分析系统;

PCS 原位电离检测盒;

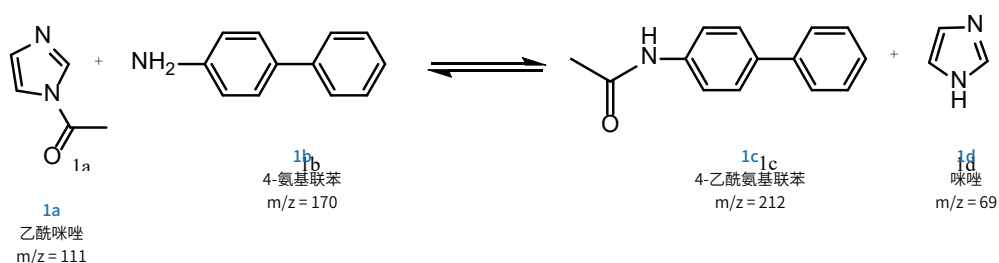
甲醇, 乙酰咪唑, 4-氨基联苯, 苯胺, 2,5-己二酮, 八水合氯化锆。

反应条件

1. 乙酰化反应

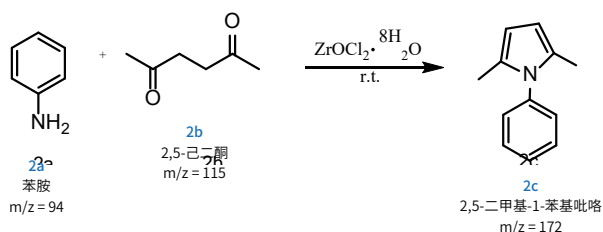
将乙酰咪唑 (55.5 mg, 0.5 mmol) 溶于 2.5 mL 甲醇中。

另取一个样品瓶, 使用 2.5 mL 甲醇溶解 4-氨基联苯 (17 mg, 0.1 mmol)。混合两种溶液, 利用 Cell 监测反应进程。



2. Paal-Knorr 反应

将苯胺 (18.6mg, 0.2 mmol) 和 2,5-己二酮 (28.5mg, 0.25 mmol), $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ (32.2mg, 0.1 mmol) 及 5 mL 甲醇置于反应瓶中, 在室温下进行反应, 利用 Cell 监测反应进程。



进样条件

取 10 μ L 反应液后, 用甲醇稀释 100 倍, 成为待测溶液。用 PCS 专用液体取样器取样并上样至 PCS, 再滴加 4 滴 PCS 专用配套试剂, 将 PCS 插入 Cell 微型质谱分析系统中进行检测。

质谱条件

电离模式: 正离子模式。

检测方式: 全扫描模式, 选择离子扫描模式, 产物离子扫描模式。



实验结果与讨论

乙酰化反应^[3]

图 1 为使用 Cell 监测到的酰化反应数据。原料乙酰咪唑和 4-氨基联苯溶于甲醇后，在 m/z 111 和 m/z 170 处可观察到明显的原料峰。反应 30min 后，产物峰 m/z 212 开始出现，但强度较低。

随着反应进行， m/z 212 峰逐渐增强；反应约 2.5h 后，原料乙酰咪唑峰基本不可见，4-氨基联苯的离子峰强度减弱；持续反应约 4.5h 后，乙酰咪唑的峰 m/z 111 消失，4-氨基联苯及产物 m/z 212 强度基本不再变化，说明反应结束。

图 2 显示了不同反应时长时，目标物 1c 选择离子扫描的强度变化。随着反应进行，产物 4-乙酰氨基联苯的强度相对于原料乙酰咪唑和 4-氨基联苯强度之和逐渐变大，如图 3 所示。

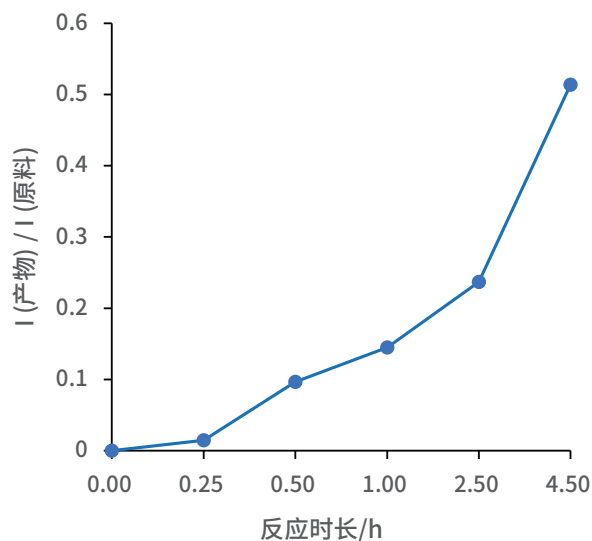


图 3. 产物强度与反应物强度和比值随时间变化曲线

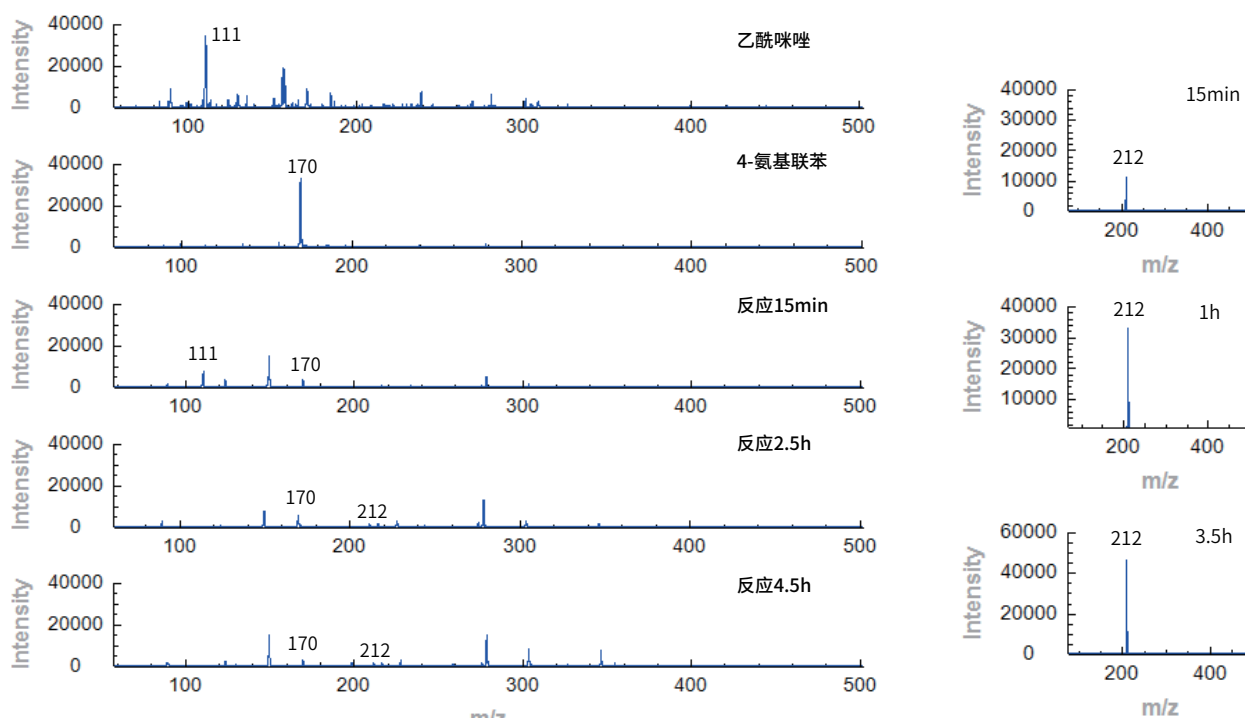


图 2. 反应不同阶段对产物 1c 的选择离子扫描

Paal-Knorr 反应^[4]

图4为使用Cell 监测到的 Paal-Knorr 反应数据。原料 2, 5-己二酮和苯胺溶于甲醇后, 可看到较强的 m/z 115 和 m/z 94 峰。反应 15min 后, 观察到明显的 m/z 190 及 m/z 204 离子峰, 持续反应会出现 m/z 208。

这些峰都是原料 2,5-己二酮与苯胺结合环化、脱水过程中产生的中间体, 推测该反应可能的反应机理见图 5^[5]。

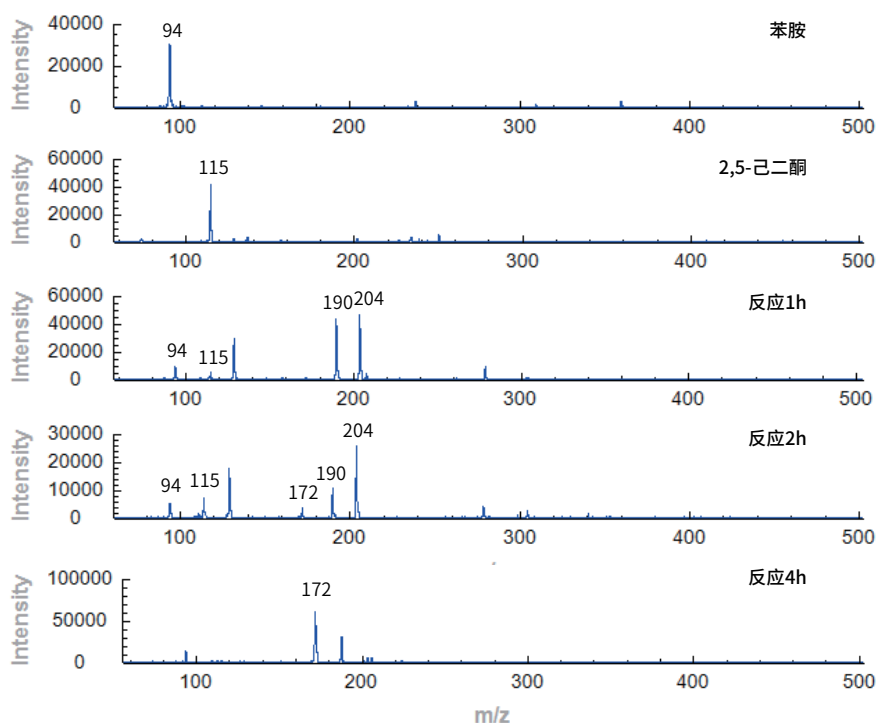


图 4. Paal-Knorr 反应各阶段质谱图

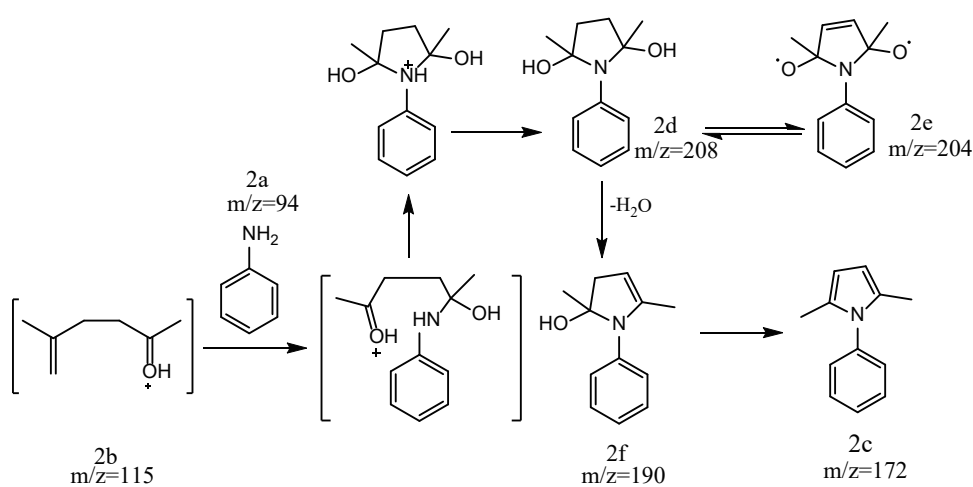


图 5. Paal-Knorr 反应机理^[5]

分别对这三个峰做二级质谱分析(图6), 碎裂 m/z 190 得到 m/z 97、 m/z 172 碎片; 碎裂 m/z 204 得到 m/z 111、 m/z 172 碎片; 碎裂 m/z 208 得到 m/z 94、 m/z 115 碎片, 均符合各自的碎裂方式。反应 1h 后, 两种原料峰的强度明显下降, 产物 2,5-二甲基-1-苯基吡咯峰 m/z 172 出现, 但中间体峰仍较强。持续反应 4h, 中间体基本反应完全, 终产物 m/z 172 强度最高且基本不再变化。

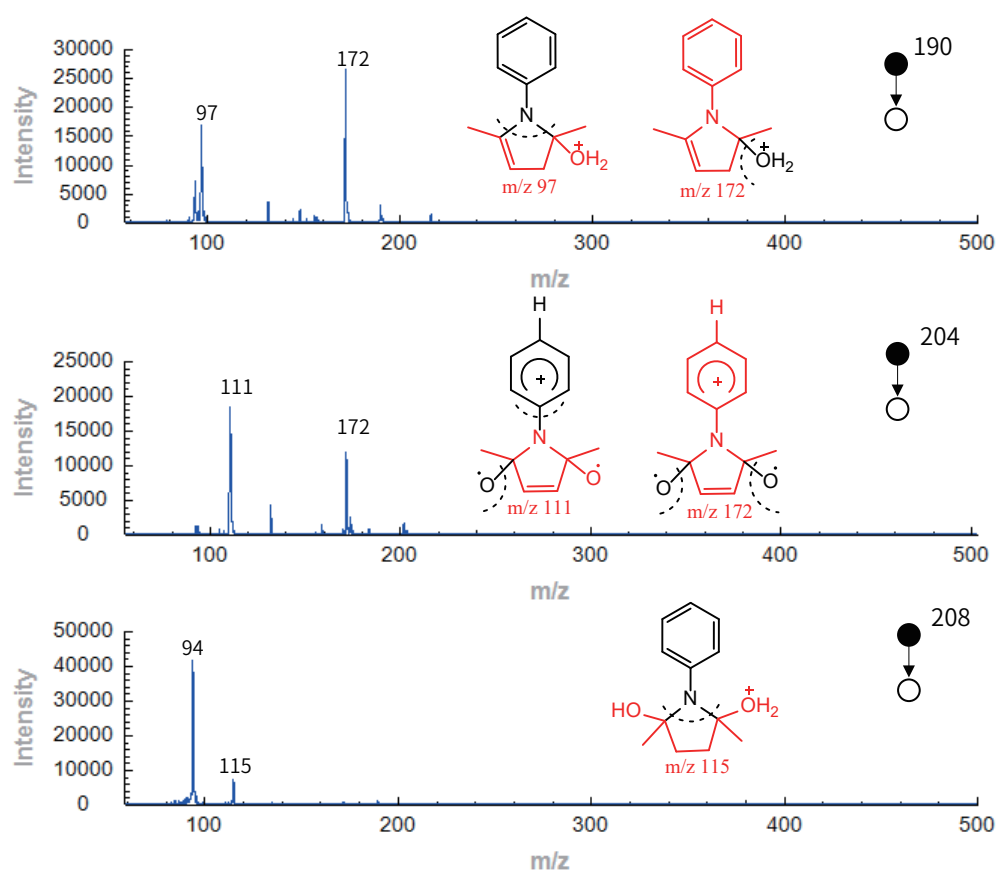


图 6. 中间体 2f, 2e, 2d 结构分析及碎裂方式

结论

本应用使用 Cell 微型质谱分析系统建立了实时快速监测有机合成反应进程的方法。该方法无需对反应进行后处理, 无需色谱分离, 直接从反应体系中取样后使用 PCS 原位电离检测盒, 可快速实现体系中原料及产物的检测; 并可以根据原料及产物峰强度的相对变化, 判断反应进行的程度。通过监测反应过程中出现的中间产物并对其做二级质谱分析确定结构, 能够帮助实验人员推断反应可能的发生机理。通过此应用的展示, 说明该方案为充分把控有机合成反应进程、提高反应效率和产率提供了快速简单的解决方案。

参考文献

- [1] 郭项雨, 黄雪梅, 翟俊峰, 白桦, 李晓旭, 马潇潇, 马强. 原位电离小型便携式质谱的研究进展. 分析化学, 2019, 47(3): 22-33.
- [2] 艾万鹏, 宋诗瑶, 白玉, 刘虎威. 质谱技术在反应监测中的发展和应用. 高等学校化学学报, 2020, 41(12): 48-59.
- [3] Y. Shi, J. Liu, Y. Yang, J. You. General rhodium-catalyzed oxidative cross-coupling reactions between anilines: synthesis of unsymmetrical 2,2'-diaminobiaryls. Chemical Communications, 2019, 55(38): 5475-5478.
- [4] 杨小丽. 电喷雾萃取电离质谱监测四种合成氮杂环化合物的反应. 江西: 东华理工大学, 2018.
- [5] 周鹏, 裴妙荣, 杨美玲, 乐长高, 陈焕文. 电喷雾萃取电离质谱监测 Paal-Knorr 反应的研究. 质谱学报, 2016, 37(3): 282-288.

北京清谱科技有限公司

地址: 北京市怀柔区大中富乐村北红螺东路 21 号 56 幢一层 103 室
电话: 010-62700582

清谱 (苏州) 科技有限公司

地址: 苏州市工业园区金鸡湖大道 88 号 人工智能产业园 G4 幢 5 层 &6 层
电话: 0512-62990390

了解更多信息 : www.purspec.cn

售后服务 : 400-016-1058 / service@purspec.com



清谱科技公众号



在线售后服务