

Massenspektrometrie: die Brücke zwischen Gasphasenchemie und Chemie in Lösung

Fernando Coelho* und Marcos N. Eberlin*

Elektrosprayionisation · Ionenchemie ·
Massenspektrometrie · Reaktionsmechanismen

Im Gedenken an John B. Fenn

Die Massenspektrometrie (MS) diente lange als Methode zur Untersuchung von exotischen, kurzlebigen Ionen in der Gasphase und von Reaktionen, die in Lösung extrem schnell ablaufen.^[1] Beispiele von Molekülen, die mit MS untersucht wurden, sind CH_5^+ , die erste Spezies mit fünfwertigem Kohlenstoff^[2] – später durch Olah in Supersäurelösung gebildet^[3] –, und flüchtige ionisierte Moleküle wie das prototypische Carbonyl-ylid in seiner distonischen Form,^[4] $^+ \text{CH}_2\text{-O-CH}_2^-$, mit einer sehr ungewöhnlichen Separation der Ladungs- und Spinzentren. Zur Untersuchung von Reaktionsmechanismen und zur Ermittlung von Reaktionsordnungen wurden ionische Reaktanten in die Gasphase des Massenspektrometers gebracht. Zum Beispiel wurde am gasförmigen NO_2^+ der Mechanismus der elektrophilen aromatischen Nitrierung entdeckt.^[5] Intrinsische physikochemische und katalytische Eigenschaften, vor allem im Zusammenhang mit der Aktivierung von inerten C-H-Bindungen, wurden ebenfalls anhand von Gasphasenreaktionen (organo)metallischer Ionen intensiv erforscht.^[6] Jedoch wurde die Massenspektrometrie mit einem „genetischen Defekt“ geboren: Sie ist für neutrale Spezies „blind“. Eine elegante Strategie wurde eingeführt, um diesen Defekt zu beheben: Ladungszentren (negativ oder positiv) lassen sich als geladene Markierungen nutzen, um ansonsten neutrale Spezies wie Radikale mithilfe der Massenspektrometrie manipulieren zu können.^[7]

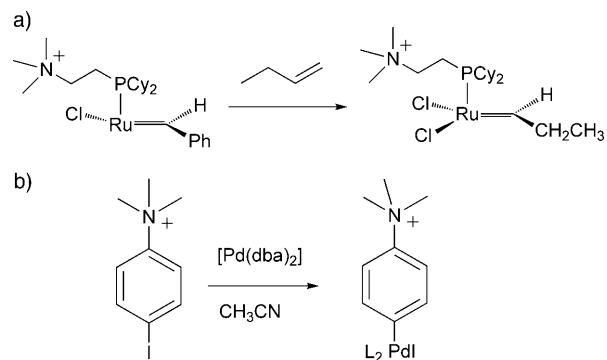
Dennoch stieß die Gasphasenchemie von Ionen nach wie vor auf Skepsis, denn das Hochvakuum wurde von vielen als eine allzu realitätsferne Umgebung betrachtet, mit keinerlei Bezug zur „realen Welt“ in Lösungen. Abhilfe kam in Form von John Fenn mit seiner nobelpreiswürdigen Technik der Elektrosprayionisierung (ESI).^[8] Dank ESI wurde es möglich, die Leistungsfähigkeit und Eleganz der MS sowohl auf Gasphasenionen als auch auf Ionen in Lösung anzuwenden.^[12] ESI war revolutionär, weil es diese Technik ermöglichte, Ionen aus der Lösung direkt in die Gasphase zu bringen. ESI-MS liefert kontinuierliche Momentaufnahmen der dynamischen ionischen Zusammensetzung von Reaktionslösungen.^[9]

Ein Ion wird genau in dem Moment aus der Lösung „gezogen“, in dem es an einer Reaktion teilnimmt, und es bleibt bei seinem Flug zum MS-Detektor weitgehend ungestört. Ebenso wie die MS war aber auch die ESI blind für neutrale Spezies. Um diese Einschränkung zu überwinden, wurde das elegante Konzept der geladenen Markierungen – wie es für die Gasphase entwickelt wurde^[9] – auf Lösungen übertragen.^[10] In seinem Nobelaufsatz^[11] umschrieb Fenn die ESI als „Flügel für molekulare Elefanten“. Auf ähnliche Weise kann ESI in Kombination mit geladenen Markierungen als „geladene Flügel für Reaktionszwischenstufen“ betrachtet werden (Abbildung 1). Zwei Beispiele sind in Schema 1 gezeigt.

Die Gasphase spielte aber weiterhin eine große Rolle, da gasförmige Zwischenstufen wie gehabt durch MS untersucht werden können, um intrinsische Reaktivitäten und ihre spe-



Abbildung 1. ESI in Kombination mit geladenen Markierungen: „geladene Flügel zum ‘Angeln’ von Reaktionszwischenstufen“.



Schema 1. a) Ein ladungsmarkerter Rutheniumkomplex, der in die Gasphase gebracht wurde, um eine Metathesereaktion mit einem Olefin einzugehen.^[10a] b) Ein ladungsmarkerter Pd-Komplex, der kürzlich für Untersuchungen von Heck- und anderen Kreuzkupplungsreaktionen vorgeschlagen wurde.^[10b] Cy = Cyclohexyl, dba = *trans,trans*-Dibenzylidenaceton.

[*] Prof. F. Coelho, Prof. M. N. Eberlin

University of Campinas, UNICAMP Institute of Chemistry, ThoMSon Mass Spectrometry Laboratory, and Laboratory of Synthesis of Natural Products and Drugs
Campinas, SP Brazil 13083-970 (Brasilien)
E-Mail: coelho@iqm.unicamp.br
eberlin@iqm.unicamp.br

zifische Rolle im momentanen Reaktionsschritt aufzuklären. Mittels ESI gelang es auch, Ionen aus der Lösung in Gasphasen unter Normalbedingungen zu transferieren, um Reaktionen bei Atmosphärendruck untersuchen zu können. Klassische organische Reaktionen wie die Fischer-Indolsynthese, die Borsche-Drechsel-Cyclisierung und die Pinakolumlagerung wurden unter thermischer Aktivierung erfolgreich ausgeführt (Abbildung 2).^[12] Die ESI bot auch Zugang

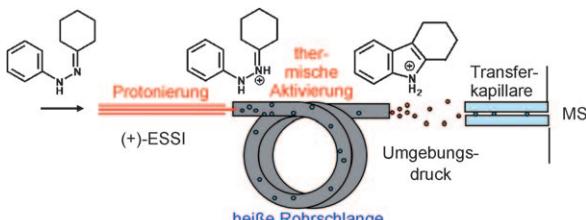


Abbildung 2. „Angeln“ von Ionen durch ESSI in Kombination mit Reaktionen thermisch aktiver Gasphasenionen/-moleküle.

zu gasförmigen Ionen, die durch andere Ionisierungstechniken nicht zugänglich sind, z.B. metallzentrierte katalytische Spezies. In einer interessanten Variante wurde ESI genutzt, um Imidazoliumionen aus einer ionischen Flüssigkeit in die Gasphase zu bringen, um ladungsmarkierte Diradikale, Carbene und radikalische Arine zu bilden.^[13]

Eine kürzlich eingeführte Methode ist die Massenspektrometrie unter Umgebungsbedingungen (ambient mass spectrometry).^[14] In diesem Fall wurde ein Tieftemperaturplasmaionisierung auf einzigartige Weise eingesetzt, nämlich um die blanke Oberfläche einer Reaktionslösung *in situ* zu verfolgen.^[15] Desorptions-ESI (DESI) wurde verwendet, um die Reaktion eines auf Spraytröpfchen platzierten Liganden mit einem auf einer Oberfläche abgeschiedenen Katalysator zu verfolgen. Die Reaktion lief im mikroskaligen Volumen des DESI-Tröpfchens auf einer sehr kurzen Zeitskala von Millisekunden ab.^[16] Von hoch geladenen DESI-Mikrotröpfchen wurde auch berichtet, dass sie chemische Reaktionen stark beschleunigen.^[17] Ebenfalls beschrieben wurde eine MS-Technik, die Venturi-Pumpen mit spannungsfreier einfacher Schallstrahlionisierung unter Umgebungsbedingungen (V-EASI) kombiniert, um Reaktionslösungen kontinuierlich zu verfolgen (Abbildung 3).^[18]

Ungeachtet der Attraktivität von MS-Studien „realistischer“ Reaktionen in Lösung sind auch Gasphasenstudien nach wie vor in Gebrauch und decken immer wieder über-

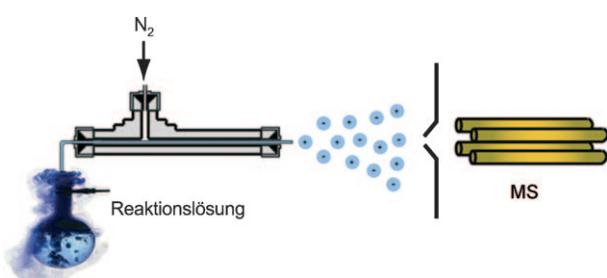
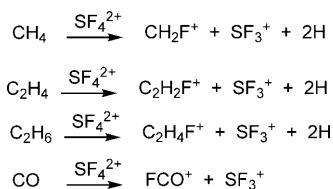


Abbildung 3. Kontinuierliche Reaktionsverfolgung durch V-EASI.

raschende und vielversprechende Reaktionen auf. Die Arbeit von Price et al., die kürzlich in der *Angewandten Chemie* veröffentlicht wurde,^[19] ist ein herausragendes Beispiel. Das exotische, doppelt geladene Ion SF_4^{2+} wurde gebildet, das eine Serie von sehr effizienten Reaktionen einging (Schema 2), die zur Fluorierung von neutralen Modellmolekülen



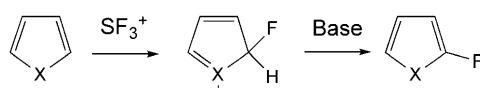
Schema 2. Reaktionen des SF_4^{2+} -Ions.

führten, einschließlich der hochinteressanten Aktivierung von CH_4 unter Bildung von C-F-Bindungen. Das verwendete Flugzeitmassenspektrometer war ebenfalls einzigartig, da es eine zusätzliche Dimension für das Verfolgen von Reaktionen bot: Für jede Kollision zeichnete es sowohl die Massen als auch die Anfangsgeschwindigkeiten jedes Paares von Produkt-Ionen auf und lieferte somit ein zweidimensionales Massenspektrum mit charakteristischen Reaktionskanälen. Berechnungen, die die Gasphasenchemie korrekt reproduzierten, wurden mit herangezogen, um die Ergebnisse zu interpretieren.

Fluor ist ein stark elektronegatives Element, und eine Fluorierung hat deshalb drastische Auswirkungen auf die Moleküleigenschaften. Zum Beispiel können bioaktive Moleküle gegen Stoffwechselvorgänge beträchtlich stabilisiert werden. Aufgrund ihrer Stabilität und Reaktionsträgheit ist die einfache Synthese von C-F-Bindungen, insbesondere durch C-H-Aktivierung, noch immer eine Herausforderung. Die Gasphase diente daher Chemikern als eine bequeme Reaktionsumgebung, um viele potenziell nützliche Fluorierungen und andere Arten von Reaktionen mit einer Vielzahl von konventionellen oder „exotischen“ Ionen zu untersuchen. Nur unsere Fantasie ist die Grenze!

Die entscheidende Herausforderung besteht jedoch darin, diese Gasphasenreaktionen auf die reale Welt der Lösungen zu übertragen, in denen sich praktische Chemie zuallermeist abspielt. Für SF_4^{2+} schlugen die Autoren vor, dass solvatisiertes SF_4^{2+} *in situ* durch selektive Photoionisierung von SF_4 oder SF_6 oder über Zwitterionen der Form $\text{R}^{2-}\text{-}\text{SF}_4^{2+}$ gebildet wird. Die Autoren merkten außerdem an,^[19] dass für das analoge gasförmige SF_3^+ berichtet wurde, dass es die Monofluorierung heterocyclischer Verbindungen vermittelt (Schema 3).

Folglich bietet die Massenspektrometrie derzeit eine Brücke zwischen Reaktionen in der Gasphase und in Lösung



Schema 3. Monofluorierung von heterocyclischen Verbindungen durch gasförmiges SF_3^+ .



Abbildung 4. Sinnbildliche Anschauung der Massenspektrometrie als Brücke zwischen Gasphasenchemie und Chemie in Lösung.

– gleichsam einem Flug von der Erde zum Mond und umgekehrt (Abbildung 4) –, und sie ermöglicht die Untersuchung chemischer Reaktionen auf molekularer Ebene mit unerreichter Geschwindigkeit, Selektivität, Empfindlichkeit und einfacher – sowie nun auch großer – Flexibilität. Wir können Reaktionen in Lösung ausführen und Ionen durch ESI oder eine der vielen unter Umgebungsbedingungen operierenden MS-Techniken aus der Lösung ziehen. Um dies zu erreichen, können die Reaktionspartner mit „geladenen Flügeln“ ausgestattet werden (Abbildung 1). Reaktionen können an hoch konzentrierten oder hoch geladenen Tröpfchen enorm beschleunigt werden, oder sehr schnelle Reaktionen können durch Tröpfchenfusion während der DESI verfolgt werden.

Wie die Arbeit von Price et al. eindrucksvoll demonstriert, spielt die Gasphasenumgebung von Massenspektrometern nach wie vor eine entscheidende Rolle für chemische Untersuchungen. Eine Reaktionszwischenstufe kann aus einer Lösung gezogen werden, um ihre Reaktivität oder katalytischen Eigenschaften in der Gasphase zu erforschen. Auch können Rückschlüsse auf die Chemie in Lösung gezogen werden, indem man ein gewünschtes (vielleicht flüchtiges) gasförmiges Ion erzeugt und dessen intrinsische Reaktivität untersucht. Eine große Vielfalt von solvatisierten (organometallischen) Ionen kann zur Untersuchung der intrinsischen Reaktivitäten ebenfalls aus Lösungen in normale oder Hochvakuum-Gasphasen gebracht werden.

Dank fortwährender Forschungsanstrengungen wird die Massenspektrometrie – als Brücke zwischen der Gasphasenchemie und der Chemie in Lösung – zunehmend nützlicher,

und sie bietet ständig neue Zugänge für chemische Studien auf molekularer Ebene. Der Massenspektrometrie kann eine glänzende Zukunft vorausgesagt werden.

Eingegangen am 21. Dezember 2010
Online veröffentlicht am 12. Mai 2011

- [1] a) S. Gronert, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 329; b) J. S. Brodbelt, *Mass Spectrom. Rev.* **1997**, *16*, 91.
- [2] M. S. B. Munson, F. H. Field, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2621.
- [3] G. A. Olah, R. H. Schlosberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2726.
- [4] K. M. Stirk, L. K. M. Kiminkinen, H. I. Kenttamaa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1649.
- [5] J. F. Queiroz, J. W. M. Carneiro, A. A. Sabino, R. Sparrapan, M. N. Eberlin, P. M. Esteves, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6192.
- [6] N. Dietl, M. Engeser, H. Schwarz, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4955; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4861.
- [7] R. Li, R. Smith, H. I. Kenttamaa, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5056.
- [8] J. B. Fenn, M. Mann, C. K. Meng, S. F. Wong, C. M. Whitehouse, *Science* **1989**, *246*, 64.
- [9] a) *Reactive Intermediates: MS Investigations in Solution* (Hrsg.: L. S. Santos), Wiley, Weinheim, **2010**; b) L. S. Santos, C. H. Pavam, W. P. Almeida, F. Coelho, M. N. Eberlin, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4330.
- [10] a) P. Chen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2938; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2832; b) M. A. Schade, J. E. Fleckenstein, P. Knochel, K. Koszinowski, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6848.
- [11] J. B. Fenn, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3999; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3871.
- [12] H. Chen, L. S. Eberlin, M. Nefliu, R. Augusti, R. G. Cooks, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3470; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3422.
- [13] F. M. Nachtigall, Y. E. Corilo, C. C. Cassol, G. Ebeling, N. H. Morgan, J. Dupont, M. N. Eberlin, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 157; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 151.
- [14] D. R. Ifa, C. P. Wu, Z. Ouyang, R. G. Cooks, *Analyst* **2010**, *135*, 669.
- [15] X. Ma, S. Zhang, Z. Lin, Y. Liu, Z. Xing, C. Yang, X. Zhang, *Analyst* **2009**, *134*, 1863.
- [16] R. H. Perry, M. Splendore, A. Chien, N. K. Davis, R. N. Zare, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 264; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 250.
- [17] M. Girod, E. Moyano, D. I. Campbella, R. G. Cooks, <http://pubs.rsc.org/en/journals/journal/sc> **2011**, *2*, 501.
- [18] V. G. Santos, T. Regiani, F. F. G. Dias, W. Romão, J. L. P. Jara, C. F. Klitzke, F. Coelho, M. N. Eberlin, *Anal. Chem.* **2011**, *83*, 1375.
- [19] J. F. Lockyear, M. A. Parkes, S. D. Price, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1358; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1322.