

质谱中气相 Smiles 重排反应的研究进展

韦武智, 凌琳*, 王昊阳*

(中国科学院 上海有机化学研究所, 上海 200032)

摘要:人名反应基于反应机理对复杂的有机化学反应进行了梳理和总结,极大地促进了有机化学研究,并方便了化学家们的交流。在质谱领域,气相人名反应的类型并不多,常见的包括麦氏重排(McL)和逆狄尔斯-阿尔德(RDA)反应等。这些广为人知的气相人名反应由于具有显著的结构特异性,成为了质谱结构解析的有力工具。随着软离子化结合多级质谱技术的发展,越来越多新型的气相反应被发现和研究,其中气相 Smiles 重排反应因其复杂而有趣的骨架重排而备受质谱学家和化学家关注。气相 Smiles 重排能够引起化合物骨架的变化,导致一些意想不到的中性丢失。与凝聚相 Smiles 重排反应相比,气相 Smiles 重排反应不受五元环过渡态形式的限制,也无需碱性条件的引发。这正是气相离子反应的特点,但同时,更多可能的裂解途径也给解谱带来了挑战。系统总结了近年来报道的质谱中气相 Smiles 重排反应,分析了化合物结构、离子化方法以及电荷状态对气相 Smiles 重排反应的影响,为基于质谱中气相 Smiles 重排反应进行化合物结构解析,以及发现化合物在凝聚相条件下的类似反应提供了线索和信息。

关键词:Smiles 重排反应;多级质谱;气相重排反应;质谱结构解析;裂解规律分析

中图分类号:0657.63 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2024)09-0105-12

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2024.0251

Research Progress of Gas-phase Smiles Rearrangement Reactions in Mass Spectrometry WEI Wu-zhi, LING Lin*, WANG Hao-yang* (Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China)

Abstract: Named reactions, based on reaction mechanisms, have extensively summarized and clarified complex organic chemical reactions, significantly advancing research in organic chemistry and enhancing communication among chemists. Gas-phase named reactions in mass spectrometry are limited, including examples like McLafferty rearrangement (McL) and Retro-Diels-Alder (RDA) reactions. These widely recognized gas-phase named reactions, owing to their considerable structural specificity, have emerged as potent tools for elucidating molecular structures in mass spectrometry. With the evolution of soft ionization techniques coupled with tandem mass spectrometry, an increasing array of novel gas-phase reactions have been uncovered and investigated. Among them, gas-phase Smiles rearrangement reactions have captured the interest of mass spectrometrists and chemists due to their intricate and captivating skeletal rearrangements. Gas-phase Smiles rearrangements have the capacity to induce structural changes in molecular skeletons, leading to unforeseen neutral losses. In contrast to their condensed-phase counterparts, gas-phase Smiles rearrangement reactions are not constrained by the formation of five-membered ring transition states or the necessity of basic initiation conditions. These characteristics typify gas-phase ionic reactions but also pose greater challenges in mass spectrum interpretation. This review systematically summarized gas-phase Smiles rearrangement reactions reported in recent years, analyzing the impacts of compound structure, ionization methods, and charge states on these reactions. Thus, it furnishes insights and information for elucidating compound structures via gas-phase Smiles rearrangement reactions in mass spectrometry and for identifying analogous reactions occurring under condensed-phase conditions.

Key words: Smiles rearrangement reaction; multi-stage mass spectrometry; gas phase rearrangement reaction; mass spectrometric structure elucidation; fragmentation pathway analysis

质谱中的气相人名反应,如:麦氏重排(McL)和逆狄尔斯-阿尔德(RDA)反应等,因为具有显著的结构特异性,因此成为质谱结构解析的有力工具。比起简单的化学键的断裂,较为复杂的骨架

收稿日期:2024-04-16;网络首发日期:2024-06-06

基金项目:国家自然科学基金面上项目(21772227);中国科学院战略性先导科技专项资助项目(XDB0590000)。

作者简介:韦武智(1996-),男,浙江温州人,硕士生,主要研究方向为有机质谱分析。

通讯作者:凌琳, E-mail: linglindl@sioc.ac.cn; 王昊阳, E-mail: haoyangwang@sioc.ac.cn。

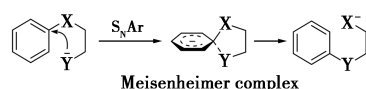
引用本文:韦武智,凌琳,王昊阳.质谱中气相 Smiles 重排反应的研究进展[J].化学试剂,2024,46(9):105-116。

重排显然更能吸引质谱学家。随着软离子化结合多级质谱技术的发展,越来越多类型新颖的气相反应被人们发现和研究,这些重排反应不仅在质谱学中成为重要的结构解析技术,也通过共同的反应机理将一些气相化学反应与凝聚相中的类似反应建立了联系,为通过质谱学手段发现新化学反应提供了独特的线索。

电子电离(EI)无疑代表着有机质谱中的经典电离方式。它通常造成分析物分子离子的裂解而被认为是一种硬电离方法。尽管低能量低温技术可以在一定程度上减少碎片的数量,但是无法完全排除。因此推荐使用一些诸如电喷雾电离(ESI)、大气压化学电离(APCI)等软电离方法来补充EI质谱图数据。而串联质谱法使得软电离方法也能获取丰富的碎片信息,是一架连接软硬电离的桥梁。

串联质谱(MS/MS)可被分为空间串联和时间串联,但随着融合型仪器的发展,两者的概念逐渐交融。这再一次证明了质谱仪器的持续高度动态发展。串联质谱最初是作为气相离子化学的一种工具而研发的,用于追踪裂解途径和确定气态离子的热力学性质。随后,结构解析也开始在分析质谱学中发挥作用。如今,串联质谱已有大量的应用,例如:生物分子测序、痕量分析中目标化合物的定量和高选择性检测等^[1]。

经典的Smiles重排(凝聚相)见图1,是一种分子内芳香环上的亲核取代反应(S_NAr 反应),通常要求邻位或者对位有硝基、磺酰基等吸电子基团来活化苯环,其中X是良好的离去基团,Y是较强的亲核试剂^[2]。然而,Eichinger等^[3]指出气相Smiles重排在没有吸电子基团活化的情况下也能发生,其原因是溶剂会降低凝聚相的反应速率(图2)。随后,Eichinger等^[4]继续研究了芳香环上的取代基对气相Smiles重排的影响。结果表明:供电子基团妨碍Smiles重排,而吸电子基团活化苯环,降低了本位重排的活化能,且在重排

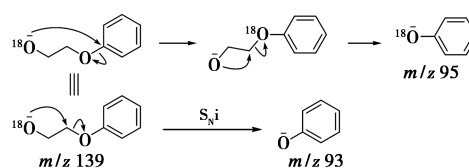


X=S, SO, SO₂, O, CO₂, I⁺; Y=O, NR, S, CHR, CONR 等

迈森海配合物(MC)是一种螺环负离子中间体

图1 碱性条件下经典的Smiles重排

Fig.1 Classic Smiles rearrangement under basic conditions



在¹⁸O标记的去质子化的苯氧乙醇的二级质谱图中, m/z 95和93的丰度几乎相当,说明Smiles重排和 S_{Ni} 过程两者都有明显作用。而当过渡态由五元环扩大到六元环时,Smiles重排的竞争性降低。

图2 去质子化的苯氧乙醇的两种竞争性裂解途径

Fig.2 Two competitive fragmentation pathways of deprotonated phenoxyethanol

历程中,相较于六元环,五元环更易形成。此外,Eichinger等^[5]还指出:如果溶剂的变化在负离子分子内重排的机理中不起主要作用,那么可以预料这种重排在气相和凝聚相之间具有一定的相关性。

气相Smiles重排能够引起化合物的骨架变化,从而造成一些意想不到的中性丢失。而与凝聚相Smiles重排反应相比,气相Smiles重排反应不必拘泥于五元环过渡态的形式,且无需碱性条件来引发。这是离子及其反应在气相中的优势,但同时更多可能的裂解途径对解谱也提出了挑战。本文较为系统地总结了近年来报道的质谱中气相Smiles重排反应,分析了化合物结构,离子化手段以及电荷状态对气相Smiles重排反应的影响,为基于质谱中气相Smiles重排反应进行化合物结构解析和发现化合物在凝聚相条件下的类似反应提供了线索和信息。

1 分子内负离子位点引发的气相Smiles重排

经典的Smiles重排由负离子亲核位点引发。譬如Wang等^[6]利用离子液体拔氢得到了碳负离子活性位点,进而发生二芳基碘鎓盐的Truce-Smiles重排反应,高原子经济性地合成了芳基迁移产物。类比于凝聚相Smiles重排中的碱攫取氢使得负离子活性位点显现出来,质谱技术的负离子模式也能通过失去质子产生出负离子亲核位点。此外,二氧化碳消除、质子迁移、开环、共振等方式都有可能改变负离子位点。

1.1 碳负离子作为亲核活性位点

Wu等^[7]报道了一个药物合成中杂质分析的案例。2-(苯甲酰硫基)乙酸在负离子模式下先消除二氧化碳,再发生Smiles重排和质子转移,最后消除甲醛。且有理论计算支持该四元环过渡

态,其能垒为 53.6 kJ/mol(图 3)。

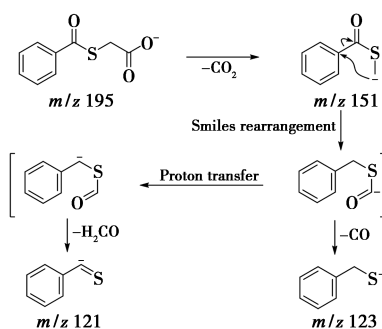


图 3 去质子化的 2-(苯甲酰硫基)乙酸的裂解规律

Fig.3 Fragmentation pathways of deprotonated 2-(benzoylthio)acetic acid

为了研究碳负离子的进攻位点,Zhang 等^[8]先用负离子模式的 ESI-MS/MS 对 *N*-苯亚甲基苯丙氨酸及其衍生物进行研究,使得碳负离子经消除二氧化碳后产生出来,再对其进行 MS³ 分析。结果表明:对位硝基取代的化合物可进行 Smiles 重排反应,从而挤出小分子氢氰酸,且 Smiles 过程的能垒为 74.9 kJ/mol(图 4)。

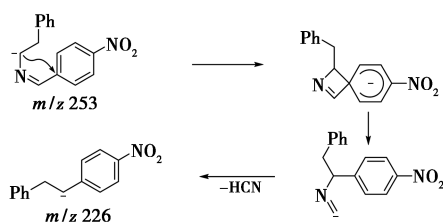


图 4 经二氧化碳消除产生的碳负离子的 Smiles 重排过程

Fig.4 Smiles rearrangement of the carbanion exposed after the loss of CO₂

Leblanc 等^[9]指出苯氧甲基负离子到苄氧基负离子的通过螺环过渡态的 Smiles 重排在能量上是有利的,其能垒为 51.0 kJ/mol,从而提供了另一种可行的路线来解释甲醛和苯基负离子的形成。而直接断裂 C—O 键(由虚线路径表示)的能垒为 79.0 kJ/mol(图 5)。

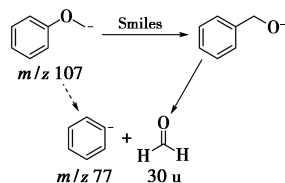


图 5 从苯氧甲基负离子到苯基负离子的两种生成路径

Fig.5 Two generation pathways from phenoxymethyl anion to phenyl anion

1.2 氮负离子作为亲核活性位点

Wang^[10]提出苯氧基-*N*-苯基乙酰胺衍生物去质子化的 GW4511 的裂解规律,其中 S_Ni 过程占主导地位而 Smiles 重排用于解释 *m/z* 485 离子的生成(图 6)。

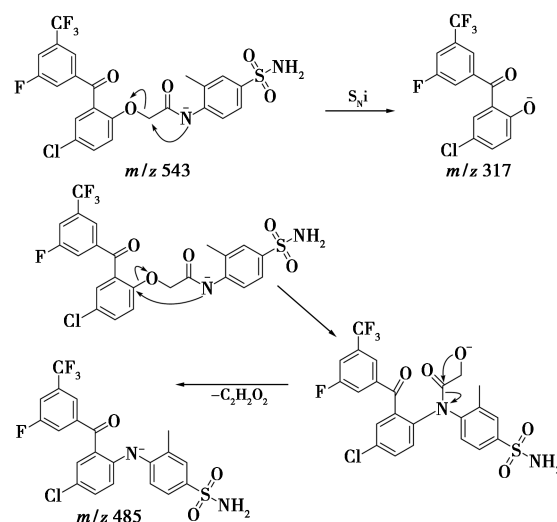


图 6 去质子化的 GW4511 的裂解规律

Fig.6 Fragmentation pathways of deprotonated GW4511

1.3 氧负离子作为亲核活性位点

Chen 等^[11]提出在 Cl⁻ 负离子条件下,TNT 自由基负离子经消除一氧化氮自由基而生成的产物离子可与苯甲醛发生加成反应,且加成产物离子可以通过 Smiles 重排消除硝基自由基(图 7)。

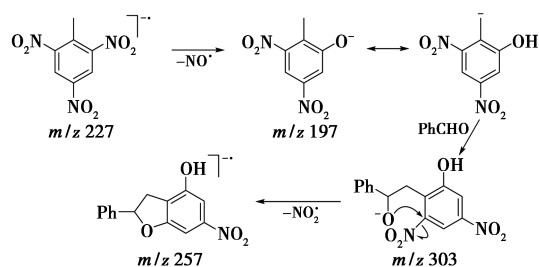


图 7 苯甲醛与 [TNT-NO]⁻ 的加成产物消除硝基自由基

Fig.7 Elimination of nitro radical from addition products of benzaldehyde and [TNT-NO]⁻

Liang 等^[12]提出了去质子化的 *N*-苯甲酰苯磺酰胺的两种 CID 裂解途径,低能下由 Smiles 重排主导,高能下 N—O 重排变得明显,两者的能垒分别为 165.5 和 247.5 kJ/mol(图 8)。他们还提出了去质子化的 4-(4-吗啉基)苯甲酸的裂解规律,其中涉及二氧化碳的消除、质子转移、开环与 Smiles 重排。计算结果表明 Smiles 重排的能垒为 62.0 kJ/mol(图 9)^[13]。

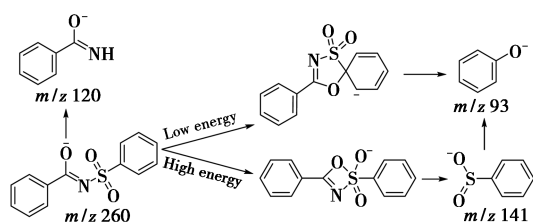
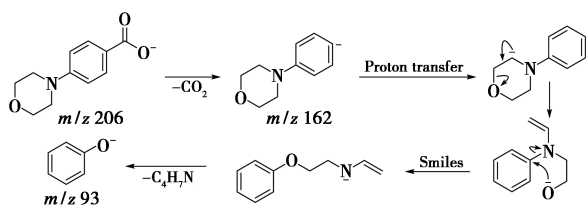
图 8 去质子化的 *N*-苯甲酰苯磺酰胺的两种裂解途径Fig.8 Two fragmentation pathways of deprotonated *N*-benzoylbenzenesulfonamide

图 9 去质子化的 4-(4-吗啉基)苯甲酸的裂解途径

Fig.9 Fragmentation pathway of deprotonated 4-(4-morpholinyl) benzoic acid

2 分子内孤对电子引发的气相 Smiles 重排

分子内原子的孤对电子引发的气相 Smiles 重排并非质谱的正离子模式专属,质谱的负离子模式也有可能发生此类重排反应。

2.1 分子内氮原子引发的气相 Smiles 重排

Weidolf 等^[14]用 ESI-MS/MS 和同位素标记法研究奥美拉唑的裂解规律,提出吡啶氮的亲核进攻导致了五元环螺状中间体的形成,而后亚磺酰基的氧攫取氢,最终脱水生成碎片离子(图 10)。

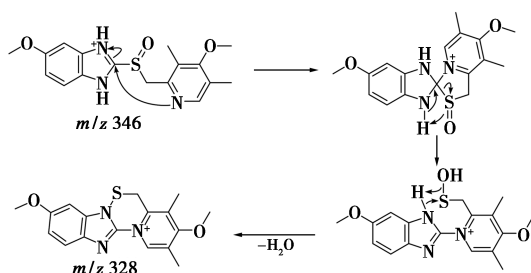


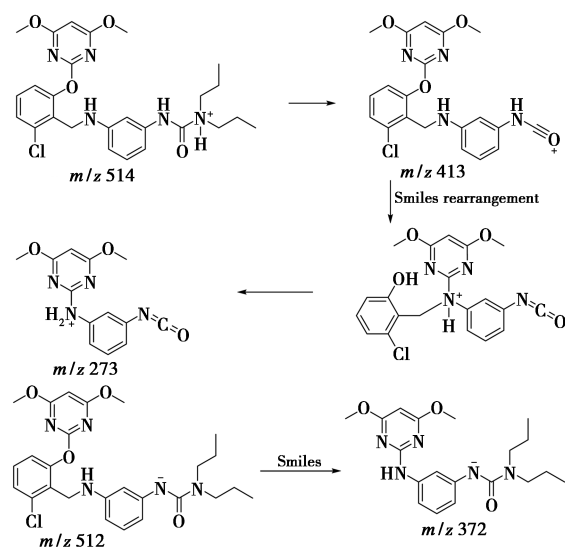
图 10 奥美拉唑的脱水过程

Fig.10 Dehydration process of Omeprazole

Xu 等^[15]对 2-二甲氧基嘧啶氧基苄氨基苯二丙基脲和其 Smiles 重排产物在正负离子模式下都进行了 ESI-MS/MS 分析。串联质谱图中相同质荷比的离子(正离子 273 和负离子 372)验证了 Smiles 重排的可行性(图 11)。

2.2 分子内氧原子引发的气相 Smiles 重排

相关示例可查看 7.1 中的磺酰基-亚磺酸酯重排。

图 11 质子化和去质子化的 *N'*-[3-[[[2-氯-6-[(4,6-二甲氧基-2-嘧啶基)氧基]苯基]甲基]氨基]苯基]-*N,N*-二丙基脲的裂解规律Fig.11 Fragmentation patterns of protonated and deprotonated *N'*-[3-[[[2-chloro-6-[(4,6-dimethoxy-pyrimidinyl)oxy]phenyl]methyl]amino]phenyl]-*N,N*-dipropylurea

3 自由基离子的气相 Smiles 重排

Smiles 重排经历了近百年的发展,由传统的离子型 Smiles 重排反应、Truce-Smiles 重排反应等,发展到了自由基型的 Smiles 重排反应,其中光催化便是一种极其重要的策略。这些进展极大地丰富了该反应在合成化学、材料化学等领域的应用^[16]。类似地,质谱中 EI、光电离(PI)、激光解吸电离(LDI)等方法也能实现自由基的产生。

3.1 分子内硫自由基引发的气相 Smiles 重排

Hill 等^[17]提出了一种 EI 诱导的 Smiles 重排,其中二价硫化物可以发生 Smiles 重排,而四价的亚砷和六价的砷不会发生 Smiles 重排。其

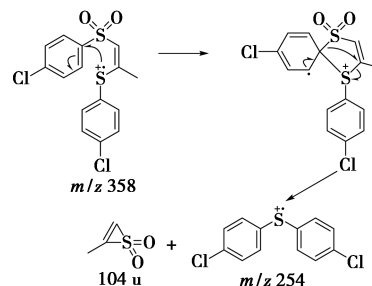
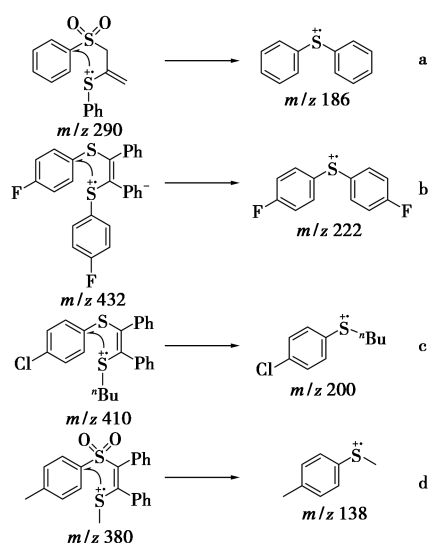


图 12 电子电离诱导的 1-对氯磺酰基-2-对氯硫基丙烯的 Smiles 重排过程

Fig.12 Smiles rearrangement of 1-*p*-chlorosulfonyl-2-*p*-chlorothiopropene induced by EI



a. 3-苯磺酰基-2-苯硫基丙烯的 Smiles 重排; b. 1,2-双((4-氟苯基)硫基)-1,2-二苯基乙烯的 Smiles 重排; c. 1,2-二苯基-1-对氯硫基-2-正丁硫基乙烯的 Smiles 重排; d. 1,2-二苯基-1-对甲磺酰基-2-甲硫基乙烯的 Smiles 重排

图 13 二价硫引发的 Smiles 重排

Fig.13 Smiles rearrangement induced by sulfides

原因可能是:硫原子因为被氧化成亚砷/砷而少了一对孤对电子(图 12)。图 13 给出了其结构类似物的 Smiles 重排^[18-21]。

3.2 分子内氧自由基引发的气相 Smiles 重排

相关示例可以查看 6.1 中图 24a。

4 分子内多活性位点竞争性气相 Smiles 重排

烯醇互变导致的亲核活性位点发生的变化可引发多活性位点竞争性气相 Smiles 重排,或者分子中本身就同时存在多个活性位点也可以引发竞争性气相 Smiles 重排。

4.1 烯醇互变引发的竞争性气相 Smiles 重排

Zhou 等^[22]用 ESI-MS/MS 研究了系列 2-

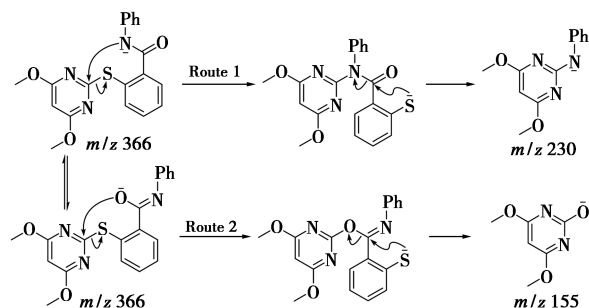


图 14 去质子化的 2-[(4,6-二甲氧基-2-嘧啶基)硫基]-N-苯基苯甲酰胺的两种竞争性裂解途径

Fig.14 Two competitive fragmentation pathways of deprotonated 2-[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)thio]-N-phenylbenzamide

[(4,6-二甲氧基-2-嘧啶基)硫代]-N-苯基苯甲酰胺衍生物,发现了两种竞争性的 Smiles 重排,即酰胺基可以异构化为烯醇形式,从而导致负离子位点在 N 或者 O 上。计算结果与实验结果相符,即氮负离子引发的 Smiles 重排的产物离子丰度更高,且该重排的能垒为 47.7 kJ/mol,而另一个 Smiles 重排的能垒为 55.6 kJ/mol(图 14)。Zhang 等^[23]研究发现砷啉磺隆也能经酮-烯醇式互变导致氮负离子和氧负离子的竞争性 Smiles 重排(图 15)。

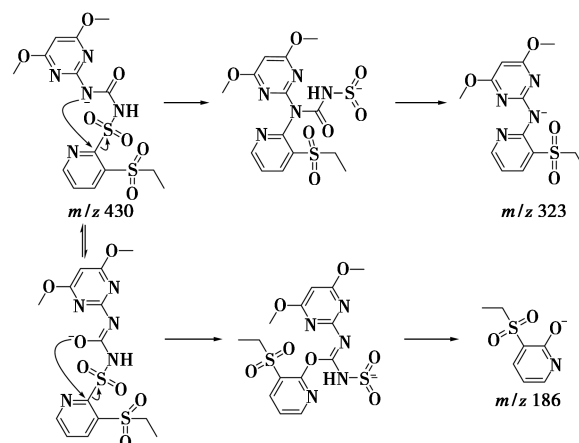


图 15 去质子化的砷啉磺隆的两种竞争性裂解途径

Fig.15 Two competitive fragmentation pathways of deprotonated rimsulfuron

4.2 分子中同时存在的多个亲核活性位点引发的竞争性气相 Smiles 重排

Pulver 等^[24]对在德国境内查获的非法药物新型合成大麻素 1-(2-萘磺酰基)-N-丙基-1H-吡唑-3-甲酰胺进行了结构解析,并对其 α -裂解产物和麦氏重排的产物离子消除二氧化硫提出了两种重排反应,分别经历三元环和四元环过程(图 16)。

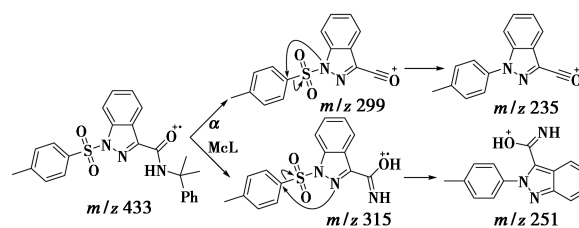


图 16 在 EI 下 1-(2-萘磺酰基)-N-丙基-1H-吡唑-3-甲酰胺的 α -裂解和麦氏重排产物离子消除二氧化硫的两种途径

Fig.16 Two pathways for the SO_2 elimination from α - and McLafferty fragmentation product ions of 1-(2-naphthalenyl sulfonyl)-N-propyl-1H-indazole-3-carboxamide under EI conditions

5 金属离子路易斯酸对气相 Smiles 重排反应的影响与作用

作为一种不同于质子化的离子化方式,碱金属正离子化可能改变电荷位点并促进不同的裂解途径。反之亦然,如果碱金属加合离子未能提供富含信息的碎片离子,则说明质子对于该反应是至关重要的^[25]。

5.1 锂离子对气相 Smiles 重排的影响与作用

Wang 等^[26]指出 2-嘧啶氧基-*N*-芳基苄胺衍生物的锂加合离子的裂解产物与质子化的裂解产物不尽相同,原因是锂离子改变了电荷位点,且锂离子与吡啶氮和嘧啶氮的配位效应促进了不同的裂解过程(图 17)。

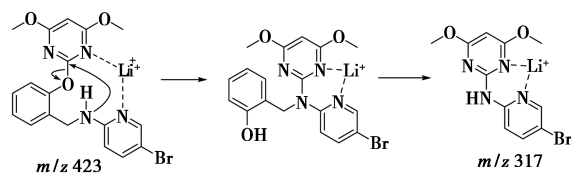


图 17 锂正离子化 5-溴-*N*-[2-[(4,6-二甲氧基-2-嘧啶基)氧基]苯基]甲基-2-吡啶胺的 Smiles 重排

Fig.17 Smiles rearrangement of 5-bromo-*N*-[2-[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)oxy]phenyl]methyl-2-pyridinamine cationized by lithium

Guo 等^[27]指出 2-[(4,6-二甲氧基-2-嘧啶基)硫基]-*N*-苯基苯甲酰胺的锂加合离子除了会发生 Smiles 重排外,还会消除氢氧化锂,且苯环上的供电子基团可以促进其消除(图 18)。

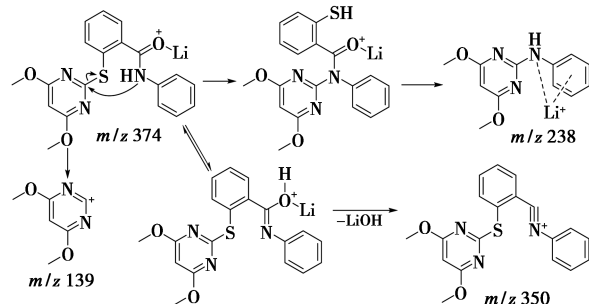


图 18 锂正离子化 2-[(4,6-二甲氧基-2-嘧啶基)硫基]-*N*-苯基苯甲酰胺的裂解规律

Fig.18 Fragmentation pattern of 2-[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)thio]-*N*-phenyl benzamide cationized by lithium

5.2 镁离子对气相 Smiles 重排的影响与作用

Wang 等^[28]指出二价镁能催化 2-嘧啶氧基-*N*-芳基苄胺的气相 Smiles 重排反应,且抗衡离子(X^-)对其也有一定影响。换言之, MgX^+ 能够活化 $N-H$ 键,并促进 Smiles 重排反应。计算结果

表明,Smiles 重排的能垒为 248.9 kJ/mol(图 19)。

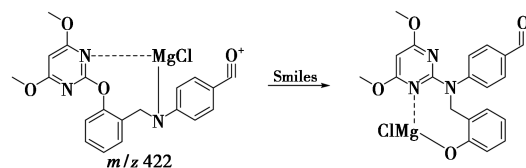


图 19 丙酯草醚消除丙醇的产物离子发生二价镁催化的 Smiles 重排

Fig.19 $Mg(II)$ -catalyzed Smiles rearrangement of product ion from pyribambenz-propyl by loss of propanol

5.3 亚铁离子对气相 Smiles 重排的影响与作用

Xu 等^[29]指出二价铁能催化 2-嘧啶氧基-*N*-芳基苄胺的气相 Smiles 重排,其中铁能活化 $N-H$ 键,从而释放出可移动的质子和氮负离子。理论计算表明铁的参与缩短了重排原子之间的距离,且 Smiles 重排过程的能垒为 198.3 kJ/mol(图 20)。

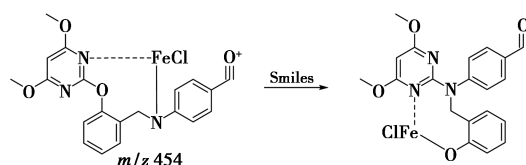


图 20 丙酯草醚消除丙醇的产物离子发生二价铁催化的 Smiles 重排

Fig.20 $Fe(II)$ -catalyzed Smiles rearrangement of product ion from pyribambenz-propyl by loss of propanol

通过上述两例可知,金属离子路易斯酸能活化 $N-H$ 键,从而释放出可移动的质子和氮负离子中心,质子得到激活并转移,而氮负离子与金属离子结合,同时金属离子对嘧啶氮也有配位作用。类似反应在溶液中也能发生,尽管转化率不高,但这揭示了金属离子在有机反应催化中的弱路易斯酸的作用。

6 气相 Smiles 重排引发的小分子消除

气相 Smiles 重排反应可以引发多类小分子的消除,例如二氧化硫、一氧化硫、一氧化碳、氢氰酸、甲醛、亚磺酸等。且其中一些特征中心丢失已有定性定量应用。

6.1 气相 Smiles 重排引发的二氧化硫消除

Wang 等^[30]指出二氧化硫的特征中性丢失可以被用于磺胺药及其代谢物的鉴定,并提出了二氧化硫消除的机理(图 21)。Hu 等^[31]提出了 *N*-芳基苯磺酰胺的两种二氧化硫消除机理,且理论计算表明路径 1 在能量上是有利的,而在对位取

代衍生物的 $\ln([M-H-SO_2]^-/[M-H]^-) - \sigma$ 图中,曲线的拟合结果说明两种途径都有发生(图 22)。

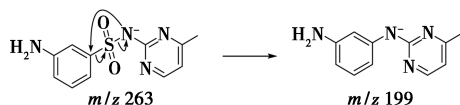


图 21 去质子化的磺胺甲基嘧啶的二氧化硫消除过程

Fig.21 Loss of SO_2 from deprotonated sulfamerazine

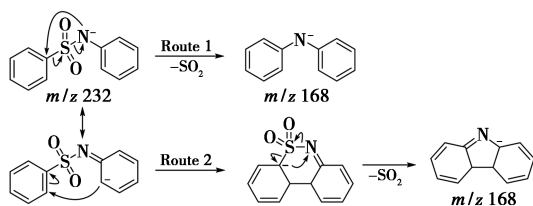


图 22 去质子化的 *N*-苯基苯磺酰胺消除二氧化硫的两种途径

Fig.22 Two pathways of eliminating SO_2 from deprotonated *N*-phenylbenzenesulfonamide

Sun 等^[32]研究发现对芳香磺酰胺多引入一个磺酰基会引发更多的裂解途径:除了消除两次

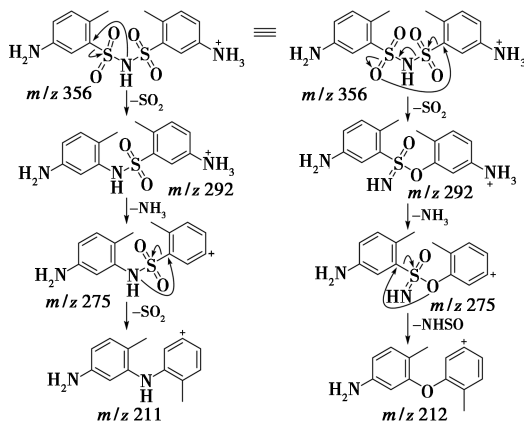
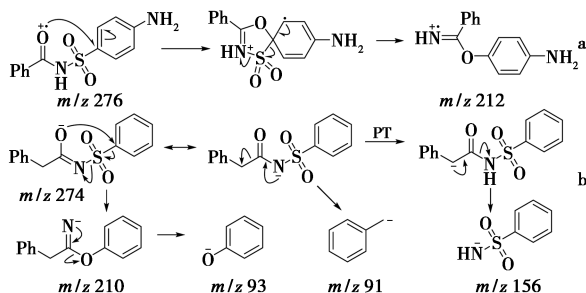


图 23 质子化的二磺酰胺的裂解途径

Fig.23 Fragmentation pathways of protonated disulfonfyl amine



a. 正离子模式下磺胺苯酰经 Smiles 重排消除二氧化硫;
b. 负离子模式下 *N*-(苯磺酰基)苯乙酰胺的裂解规律

图 24 二氧化硫消除的其他实例

Fig.24 Other examples of SO_2 elimination

二氧化硫的路径外,还有能消除亚磺酰亚胺的新路径(图 23)。此外,还有许多学者都提出过二氧化硫的消除过程(图 24)^[33-36]。

6.2 气相 Smiles 重排引发的一氧化碳消除

Vogt 等^[37]用四极杆-飞行时间(Q-TOF)质谱和离子阱质谱对同一物质进行研究,发现了不同的裂解途径,其原因是离子阱采用了共振激发技术,这通常不会发生更进一步的裂解,因为碎片离子与前体离子的频率不同。此外,对于离子阱的裂解过程,Smiles 重排被提出用于解释一氧化碳的消除,且计算结果表明该过程的能垒为 361.1 kJ/mol(图 25)。

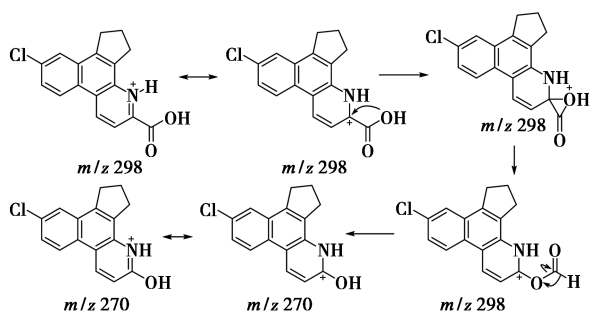


图 25 质子化的 7-氯-10,11-二氢-9H-苯并[*f*]环戊二烯并[*h*]喹啉-2-甲酸的一氧化碳消除过程

Fig.25 Loss of CO from protonated 7-chloro-10,11-dihydro-9H-benzo[*f*]cyclopenta[*h*]quinoline-2-carboxylic acid

Li 等^[38]提出了去质子化的苯甲酰苯胺的 3 种一氧化碳消除的途径(路径 A:Smiles 重排;路径 B:四元环过渡态,路径 C:离子中性复合物),计算结果表明路径 A(Smiles 重排)是能垒最低的过程,其能垒为 307.9 kJ/mol(图 26)。

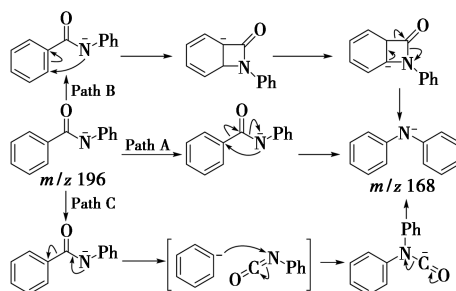


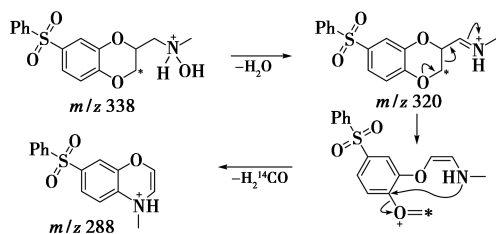
图 26 去质子化的苯甲酰苯胺的 3 种一氧化碳消除途径

Fig.26 Three pathways of losing CO from deprotonated benzamide

6.3 气相 Smiles 重排引发的其他小分子消除

Fitch 等^[39]研究 ^{14}C -RO9237 的代谢物时,发现其中一种代谢物可以消除 ^{14}C 标记的甲醛。再

结合未标记的对应化合物的裂解途径,他们提出了 H_2^{14}CO 的可能消除机理(图 27)。Alzarieni 等^[40]研究发现 2-(二羟基(氧代)- λ^6 -硫烷基)-*N*-甲基苯甲酰胺受到碰撞诱导解离(CID)作用会分别消除亚硫酸和二氧化硫(图 28)。



* 表示 ^{14}C 标记,未标记的对应化合物所测得离子的质荷比 m/z 分别为 336, 318 和 288

图 27 质子化的 2,3-二氢-*N*-羟基-*N*-甲基-7-(苯磺酰基)-1,4-苯并二噁英-2-甲胺的裂解规律

Fig.27 Fragmentation pattern of protonated 2,3-dihydro-*N*-hydroxy-*N*-methyl-7-(phenylsulfonyl)-1,4-benzodioxin-2-methanamine

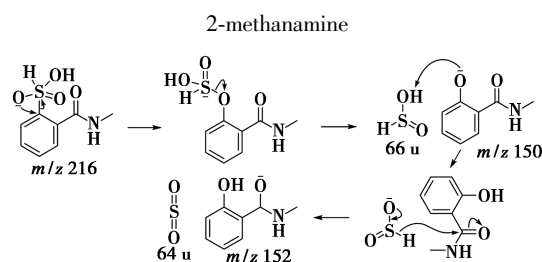


图 28 去质子化的 2-(二羟基(氧代)- λ^6 -硫烷基)-*N*-甲基苯甲酰胺丢失亚硫酸和二氧化硫的过程

Fig.28 Loss of H_2SO_2 and SO_2 from deprotonated

2-(dihydroxy(oxo)- λ^6 -sulfane-yl)-*N*-methylbenzamide

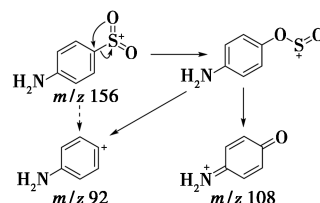
7 涉及芳环上的取代基的 Smiles 重排

当磺酰基上的氧向苯环进攻造成 C—S 键断裂时,这类磺酰基-亚硫酸酯重排可被视为气相 Smiles 重排。但需要注意的是磺酰基-亚硫酸酯重排中氧的孤对电子也可能朝非苯环侧进攻,例如 RSO_2Ar 经过重排可以生成 $\text{ROS}(=\text{O})\text{Ar}$ 也可以生成 $\text{RS}(=\text{O})\text{OAr}$ ^[41,42]。类似的也有硝基-亚硫酸酯重排,比如硝基甲烷可以重排为亚硝酸甲酯^[43]。

7.1 从磺酰基-到亚硫酸酯的重排

Wang 等^[44]和 Guo 等^[45]都提出对氨基苯磺酰基正离子经过从磺酰基-到亚硫酸酯的重排消除一氧化硫和二氧化硫的过程(图 29)。两篇文献都指出一氧化硫的消除是更优路线,且重排能垒计算结果较为接近,分别是 151.5 和 145.1 kJ/mol。此外,文献^[44]还计算了不经历重排直

接消除二氧化硫的路径,结果表明二氧化硫消除的两种过程在能量上都较为接近。



虚线表示文献^[44]计算的另外一条二氧化硫消除的路径

图 29 对氨基苯磺酰基正离子消除一氧化硫和二氧化硫的过程

Fig.29 Loss of SO and SO_2 from

4-aminobenzenesulfonyl cation

类似地,Zhang^[46]指出苯磺酸和苯亚磺酸在负离子模式下除了发生 C—S 键的均裂和异裂之外,还能发生重排以分别消除二氧化硫和一氧化硫,其能垒分别是 233.5 和 180.3 kJ/mol(图 30)。

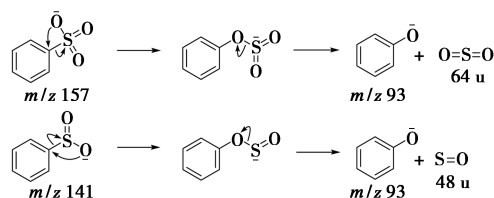


图 30 去质子化的苯磺酸和苯亚磺酸分别消除二氧化硫和一氧化硫的过程

Fig.30 Losing SO_2 and SO from deprotonated

benzenesulfonic acid and benzenesulfinic acid respectively

Wang 等^[47]通过氢氘交换实验指出可移动的质子位于嘧啶氮上。其理论计算结果说明嘧啶氮的质子化降低了嘧啶 2 位的电子密度,而保留了磺酰基的电子密度,从而促进了 $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 的发生,且 Smiles 重排的能垒为 233.9 kJ/mol(图 31)。

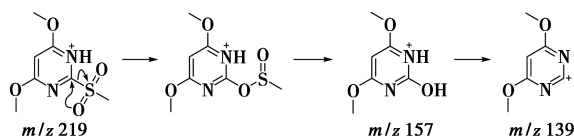


图 31 质子化的 4,6-二甲氧基-2-甲基磺酰基嘧啶的裂解规律

Fig.31 Fragmentation pattern of protonated 4,6-dimethoxy-2-(methylsulfonyl)pyrimidine

7.2 从硝基-到亚硝酸酯的重排

硝基苯中一氧化氮消除的两种路径在教科书中就有提及,其中一种涉及亚硝酸酯中间体的形成,另一种以三元环的中间体进行(图 32)^[48]。

Dotter 等^[49]指出 9-硝基蒽、1-硝基茈、2-硝基茈、2-硝基茈等多环芳烃在激光解吸电离波长

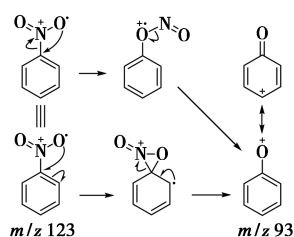


图 32 硝基苯中一氧化氮消除的两种路径

Fig.32 Two pathways of NO removal from nitrobenzene

213 或 266 nm 情况下均有显著的脱一氧化氮峰,且后续碎片离子还能进行一氧化碳的消除。Nguyen 等^[50]发现 2,4-二硝基苯胺在 APCI 负离子模式下能连续消除一氧化氮,理论计算表明第一次硝基-亚硝酸酯重排的能垒为 240.2 kJ/mol。

另一个有趣的实例如下:Wei 等^[51]在邻位硝基取代的二芳基碘鎓盐中也发现了 Smiles 重排,其中硝基的氧负离子作为亲核试剂,进攻碘苯的本位,使得 C—I 键断裂,完成了碘的还原。且理论计算结果表明:Smiles 重排的能垒为 95.0 kJ/mol(图 33)。它与常规的硝基-亚硝酸酯重排不同的是,氧的进攻位置不是紧连着硝基的苯环,而在另一个苯环上,即碘苯的本位。

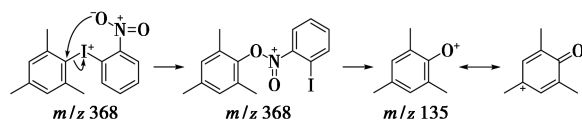


图 33 邻位硝基取代的二芳基碘鎓正离子的裂解规律

Fig.33 Fragmentation pattern of *ortho*-nitro-substituted diaryliodonium cations

7.3 从硫酮-到硫醇的重排

从硫酮-到硫醇的重排是涉及硫代碳酸酯和相关化合物的反应,其中氧和硫相互交换(图 34)。鉴于 Newman 和 Kwart 对其开创性的贡献,此反应也叫 Newman-Kwart 重排。Zonta 等^[52]在进行文献检索时,发现 Miyazaki 对这一课题作出了重大贡献,故提议将该重排命名为 Miyazaki-Newman-Kwart 重排。

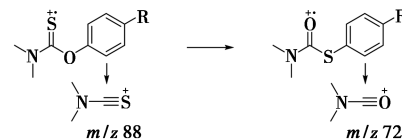
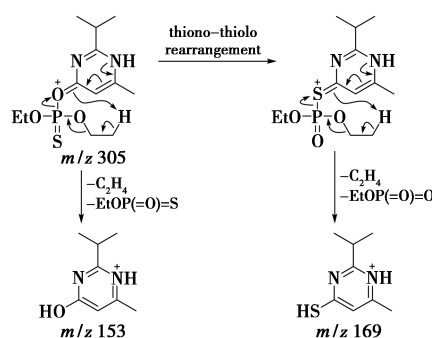


图 34 硫酮-硫醇重排

Fig.34 Thione-thiol rearrangement

Prabhakar 等^[53]在气相中也发现了硫代二甲氨基甲酸芳基酯的此类重排现象(图 35)。Newman-Kwart 重排可以视为 Smiles 重排反应的变体。该反应的驱动力是 C=S 向 C=O 键的热

力学有利转化。需要注意的是电子起始流动方向是从氮上的孤对电子开始的,而后硫再进攻苯环。Barr 等^[54]也提出了类似的硫氧原子互换反应,且重排后的产物离子丰度更占优势(图 36)。

图 35 系列 *O*-芳基 *N,N*-二甲基硫代氨基甲酸酯在 EI 下的裂解Fig.35 Fragmentation of a series of *O*-aryl *N,N*-dimethylcarbamothioate under EI

图式中的嘧啶环的互变结构经裂解后可重新恢复至芳香杂环

图 36 二嗪磷的硫氧互换裂解反应

Fig.36 Fragmentation reaction of diazinon in which oxygen and sulfur are mutually exchanged

8 总结与展望

本文系统地总结了近年来质谱中气相 Smiles 重排反应的研究成果,涵盖了不同类型的气相重排反应,探究了一些金属离子路易斯酸对气相 Smiles 重排反应的影响与作用,并介绍了气相 Smiles 重排引发的小分子消除,最后涉及芳香环上取代基的 Smiles 重排反应。本文通过详细的实例分析、裂解规律图以及理论计算,有效地将理论预测与实际质谱观测联系起来,增强了对气相 Smiles 重排机制的理解,即对于一些芳香类化合物质谱图或多级质谱图中难以用直接化学键断裂来解释的裂解规律,考虑是否发生了类似气相 Smiles 重排的裂解历程。

孤立的气相离子及其反应不受抗衡离子、聚集效应和溶剂效应等因素的干扰,故“裸”离子和反应的内在特性可由质谱法揭示。正如凝聚相的 Smiles 重排一样,芳环上的吸电子基团也能促进气相 Smiles 重排的发生。因此,气相 Smiles 重排反应可能为有机化学家设计新型反应提供一些见

解。此外,用串联质谱法预测液相中药物的化学结构变化也是很有希望的。尤其是磺胺类中二氧化硫这类特征中性丢失(或其他类似机理的小分子消除)可用于定性定量分析。

广义上,这种以通过气相反应来揭示分子内的潜在反应中心为基础来推测研究这些反应中心在液相中所引发的化学反应,即“从气相到凝聚相”的研究思路,都可能为快速发现某一类化合物中的潜在反应中心提供了一种独特的全新思路与方法。可以认为,在形式上能发生液相重排的物质在气相中也有可能发生,在气相中发生重排的物质在液相中因为存在氢键、溶剂化效应等因素可能需要额外的活化手段来促使其发生重排反应,例如催化剂、温度等外界因素。

质谱中的骨架重排反应总是引人注目的,但气相 Smiles 重排因其亲核试剂类型众多且过渡态结构中环数不确定而难以实现机器的精准预测。不过随着人工智能、机器学习、深度学习的不断发展,各类重排反应被嵌入裂解模型软件中以提高数据库的质量并改善质谱图的匹配得分系统也只是时间问题。

参考文献:

- [1] GROSS J H. Tandem mass spectrometry [M]. Springer International Publishing: Cham, 2017: 539-612.
- [2] LI J J. Smiles rearrangement [M]. Springer International Publishing: Cham, 2021: 504-509.
- [3] EICHINGER P C H, BOWIE J H, HAYES R N. The gas-phase smiles rearrangement: A heavy atom labeling study [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**(12): 4 224-4 227.
- [4] EICHINGER P C H, BOWIE J H. The gas-phase smiles rearrangement. The effect of ring substitution. An ^{18}O labelling study [J]. *Org. Mass Spectr.*, 1992, **27**(10): 995-999.
- [5] EICHINGER P C H, DUA S, BOWIE J H. A Comparison of skeletal rearrangement reactions of even-electron anions in solution and in the gas phase [J]. *Int. J. Mass Spectrom. Ion. Process. (Netherlands)*, 1994, **133**(1): 1-12.
- [6] WANG Y, PAN W, ZHANG Y, et al. Truce-smiles rearrangement of diaryliodonium salts in ionic liquids [J]. *Angew. Chem. Int. Edit.*, 2023, **62**(28): e202 304 897.
- [7] WU L, ZHOU L, VOGT F G, et al. Gas-phase smiles rearrangement in structural analysis of a pseudo-oxidative impurity generated in the pharmaceutical synthesis of S-(thiobenzoyl) thioglycolic acid [J]. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2010, **51**(3): 577-582.
- [8] ZHANG X. Regioselectivity of the intramolecular nucleophilic attack in $[\text{R}-\text{CH}^--\text{N}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Y}]$: A mass spectrometric and computational study [J]. *J. Mol. Struct.*, 2014, **1 063**: 8-15.
- [9] LEBLANC L M, CROWELL A M J, GROSSERT J S, et al. Phenyl group participation in rearrangements during collision-induced dissociation of deprotonated phenoxyacetic acid [J]. *Rapid Commun. Mass Spectr.*, 2015, **29**(23): 2 293-2 301.
- [10] WANG F. Collision-induced gas-phase smiles rearrangement in phenoxy-*N*-phenylacetamide derivatives [J]. *Rapid Commun. Mass Spectr.*, 2006, **20**(11): 1 820-1 821.
- [11] CHEN H, CHEN H, COOKS R G. Meisenheimer complexes bonded at carbon and at oxygen [J]. *J. Am. Soc. Mass Spectr.*, 2004, **15**(7): 998-1 004.
- [12] LIANG Y, SIMÓN-MANSO Y, NETA P, et al. CID Fragmentation of deprotonated *N*-acyl aromatic sulfonamides. Smiles-type and nitrogen-oxygen rearrangements [J]. *J. Am. Soc. Mass Spectr.*, 2021, **32**(3): 806-814.
- [13] LIANG Y, SIMÓN-MANSO Y, NETA P, et al. Unexpected gas-phase nitrogen-oxygen smiles rearrangement: Collision-induced dissociation of deprotonated 2-(*n*-methyl-anilino) ethanol and morpholinylbenzoic acid derivatives [J]. *J. Am. Soc. Mass Spectr.*, 2022, **33**(11): 2 120-2 128.
- [14] WEIDOLF L, CASTAGNOLI J N. Study of the electrospray ionization mass spectrometry of the proton pump inhibiting drug omeprazole [J]. *Rapid Commun. Mass Spectr.*, 2001, **15**(4): 283-290.
- [15] XU C, WANG H, ZHAO Z, et al. Studies of the interesting gas-phase rearrangement reactions of 2-pyrimidinyl-oxy-*N*-arylbenzylurea promoted by urea-carbamimidic acid tautomerism by ESI-MS/MS and theoretical computation [J]. *Chinese J. Chem.*, 2010, **28**(9): 1 765-1 772.
- [16] CHEN Y L, CHANG L, ZUO Z W. Visible light photoredox-induced smiles rearrangement [J]. *Acta Chimica Sinica*, 2019, **77**(9): 794-802.
- [17] HILL C J, THYAGARAJAN B S, BATES D K, et al. The mass spectral rearrangements of aryl propenyl sulfones. An electron impact induced smiles type rearrangement [J]. *Organic Mass Spectr.*, 1977, **12**(6): 379-386.
- [18] GLASPY P E, HANCOCK R A, THYAGARAJAN B S. Mass spectral rearrangements of 3-arylsulphonyl-2-arylthiopropenes and *n*-(4'-arylsulphonyl-2'-butynyl)-*N*-(4''-arylthio-2''-butynyl) anilines [J]. *Org. Mass Spectr.*,

- 1985, **20**(4):281-287.
- [19] PEERAN S G, REDDY G H. Syntheses and mass spectral rearrangements of unsaturated bis-sulphides and bis-sulphones [J]. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 1990, **54**(1/4):9-22.
- [20] PEERAN S G, VATSALA Y, SAHEB C K, et al. Synthesis and mass spectral rearrangements of some new mixed vinyl sulphide-sulphones and disulphones [J]. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 1991, **62**(1/4):181-187.
- [21] SHAFI M, HUSSAIN M, PEERAN S G. Synthesis and mass spectral studies of some (*E*)- and (*Z*)-1-alkylthio- and 1-alkylsulphonyl-2-*p*-tolylsulphonylstilbenes [J]. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 2007, **182**(9):2 087-2 103.
- [22] ZHOU Y, PAN Y, CAO X, et al. Gas-phase smiles rearrangement reactions of deprotonated 2-(4,6-dimethoxy-pyrimidin-2-ylsulfanyl)-*n*-phenylbenzamide and its derivatives in electrospray ionization mass spectrometry [J]. *J. Am. Soc. Mass Spectr.*, 2007, **18**(10):1 813-1 820.
- [23] ZHANG J, CHAI Y, WANG W, et al. Gas-phase smiles rearrangement of sulfonylurea herbicides in electrospray ionization mass spectrometry [J]. *Chinese J. Chem.*, 2012, **30**(10):2 383-2 388.
- [24] PULVER B, SCHÖNBERGER T, WEIGEL D, et al. Structure elucidation of the novel synthetic cannabinoid cumyl-tosyl-indazole-3-carboxamide (cumyl-TsINACA) found in illicit products in germany [J]. *Drug Test. Anal.*, 2022, **14**(8):1 387-1 406.
- [25] WANG H Y, ZHANG X, GUO Y L, et al. Using tandem mass spectrometry to predict chemical transformations of 2-pyrimidinyloxy-*N*-arylbenzyl amine derivatives in solution [J]. *J. Am. Soc. Mass Spectr.*, 2006, **17**(2):253-263.
- [26] WANG H Y, GUO Y L, LU L. Studies of rearrangement reactions of protonated and lithium cationized 2-pyrimidinyloxy-*N*-arylbenzylamine derivatives by MALDI-FT-ICR mass spectrometry [J]. *J. Am. Soc. Mass Spectr.*, 2004, **15**(12):1 820-1 832.
- [27] GUO C, ZHOU Y, LIU P, et al. Gas phase chemistry of Li^+ with amides: The observation of LiOH loss in mass spectrometry [J]. *J. Am. Soc. Mass Spectr.*, 2012, **23**(7):1 191-1 201.
- [28] WANG H, XU C, ZHANG L, et al. Investigation of coordination of $\text{Mg}(\text{II})$ cations to 2-pyrimidinyloxy-*N*-arylbenzylamines by electrospray mass spectrometry: Insights for $\text{Mg}(\text{II})$ catalyzed smiles rearrangement reactions [J]. *European J. Mass Spectr.*, 2011, **17**(2):145-157.
- [29] XU C, WANG H Y, ZHU F J, et al. Studies of gas-phase reactions of cationic iron complexes of 2-pyrimidinyloxy-*N*-arylbenzylamines by electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. *Rapid Commun. Mass Spectr.*, 2011, **25**(1):169-178.
- [30] WANG Z, HOP C E C A, KIM M S, et al. The unanticipated loss of SO_2 from sulfonamides in collision-induced dissociation [J]. *Rapid Commun. Mass Spectr.*, 2003, **17**(1):81-86.
- [31] HU N, LIU P, JIANG K, et al. Mechanism study of SO_2 elimination from sulfonamides by negative electrospray ionization mass spectrometry [J]. *Rapid Commun. Mass Spectr.*, 2008, **22**(17):2 715-2 722.
- [32] SUN M, DAI W, LIU D Q. Fragmentation of aromatic sulfonamides in electrospray ionization mass spectrometry: Elimination of SO_2 via rearrangement [J]. *J. Mass Spectr.*, 2008, **43**(3):383-393.
- [33] HIBBS J A, JARIWALA F B, WEISBECKER C S, et al. Gas-phase fragmentations of anions derived from *N*-phenyl benzenesulfonamides [J]. *J. Am. Soc. Mass Spectr.*, 2013, **24**(8):1 280-1 287.
- [34] IRIKURA K K, TODUA N G. Facile smiles-type rearrangement in radical cations of *N*-acyl arylsulfonamides and analogs [J]. *Rapid Commun. Mass Spectr.*, 2014, **28**(7):829-834.
- [35] REGUEIRO J, BREIDBACH A, WENZL T. Derivatization of bisphenol A and its analogues with pyridine-3-sulfonyl chloride: Multivariate optimization and fragmentation patterns by liquid chromatography/orbitrap mass spectrometry [J]. *Rapid Commun. Mass Spectr.*, 2015, **29**(16):1 473-1 484.
- [36] SHEN S, CHAI Y, LIU Y, et al. Benzyl anion transfer in the fragmentation of *N*-(phenylsulfonyl)-benzeneacetamides: A gas-phase intramolecular $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ reaction [J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**(40):10 205-10 211.
- [37] VOGT F G, WU L, OLSEN M A, et al. A spectroscopic and computational study of an electrocyclic photo-degradation product of 6-(2-(5-chloro-2-(2,4-difluorobenzoyloxy)phenyl)cyclopent-1-enyl)picolinic acid [J]. *J. Mol. Struct.*, 2010, **984**(1):246-261.
- [38] LI Y, CHAI Y, WANG L, et al. Gas-phase smiles rearrangement reactions of deprotonated *N*-phenylbenzamides studied by electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. *Rapid Commun. Mass Spectr.*,

- 2015, **29**(9):864-870.
- [39] FITCH W L, HE L, TU Y P, et al. Application of polarity switching in the identification of the metabolites of RO9237 [J]. *Rapid Commun. Mass Spectr.*, 2007, **21**(10):1 661-1 668.
- [40] ALZARIENI K Z, MARCUM J W, FENG E, et al. Real-time mass spectrometric detection of reaction intermediates formed during laser-induced UV/H₂O₂ advanced oxidation of 2-methylbenzothiazol-3-one [J]. *J. Am. Soc. Mass Spectr.*, 2023, **34**(10):2381-2393.
- [41] KINSTLE T H, OLIVER W R. The mass spectra of styryl sulfoxides and sulfones [J]. *Org. Mass Spectr.*, 1972, **6**(7):699-714.
- [42] PIHLAJA K, OVCHARENKO V, ZAKRZEWSKI A, et al. Electron impact induced fragmentation of (*p*-substituted phenyl)-(4'-methylphenacyl) Sulfones: Contribution of sulfinate ester rearrangements [J]. *Rapid Commun. Mass Spectr.*, 2000, **14**(18):1 674-1 676.
- [43] EGSGAARD H, CARLSEN L, FLORÊNCIO H, et al. *aci*-Nitromethane-generated and characterized by neutralization reionization mass spectrometry [J]. *Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie*, 1989, **93**(1):76-80.
- [44] WANG H Y, ZHANG X, GUO Y L, et al. Sulfonamide bond cleavage in benzenesulfonamides and rearrangement of the resulting *p*-aminophenylsulfonyl cations: Application to a 2-pyrimidinylbenzylaminobenzenesulfonamide herbicide [J]. *Rapid Commun. Mass Spectr.*, 2005, **19**(12):1 696-1 702.
- [45] GUO N, SHEN S, SONG W, et al. Intramolecular oxygen transfer in the gas-phase dissociation of protonated sulfonamides [J]. *Int. J. Mass Spectr.*, 2019, **435**:124-128.
- [46] ZHANG X. Mass spectrometric and theoretical studies on dissociation of the C—S bond in the benzenesulfonic acid and benzenesulfinic acid anion series: Homolytic cleavage vs heterolytic cleavage [J]. *J. Mol. Struct.*, 2012, **1 028**:1-6.
- [47] WANG H Y, ZHANG X, QIAN R, et al. Gas-phase sulfonyl-sulfinate rearrangement of protonated 4, 6-dimethoxy-2-(methylsulfonyl) pyrimidine [J]. *Rapid Commun. Mass Spectr.*, 2006, **20**(18):2 773-2 776.
- [48] GROSS J H. Fragmentation of organic ions and interpretation of EI mass spectra [M]. Switzerland: Springer International Publishing, 2017:325-437.
- [49] DOTTER R N, SMITH C H, YOUNG M K, et al. Laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry of nitrated polycyclic aromatic hydrocarbons [J]. *Anal. Chem.* 1996, **68**(14):2 319-2 324.
- [50] NGUYEN V S, VINCKIER C, HUE T T, et al. Decomposition mechanism of the anions generated by atmospheric pressure chemical ionization of nitroanilines [J]. *J. Phys. Chem. A*, 2005, **109**(48):10 954-10 960.
- [51] WEI W Z, PAN C, LING L, et al. Gas-phase smiles rearrangement of *ortho*-nitro-substituted diaryliodonium cations and their mechanistic insights [J]. *Rapid Commun. Mass Spectr.*, 2024, **38**(7):e9 706.
- [52] ZONTA C, DE LUCCHI O, VOLPICELLI R, et al. Thione-thiol rearrangement: Miyazaki-newman-kwart rearrangement and Others [M]. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, 2007:131-161.
- [53] PRABHAKAR S, KAR P, MIRZA S P, et al. Mass spectral study of O- and S-aryl dimethylthiocarbamates under electron impact conditions: Newman-kwart rearrangement in the gas phase [J]. *Rapid Commun. Mass Spectr.*, 2001, **15**(22):2 127-2 134.
- [54] BARR J D, BELL A J, BIRD M, et al. Fragmentations and reactions of the organophosphate insecticide diazinon and its oxygen analog diazoxon studied by electrospray ionization ion trap mass spectrometry [J]. *J. Am. Soc. Mass Spectr.*, 2005, **16**(4):515-523.