

从电子电离到原位电离：质谱技术在化学反应在线监控中的应用进展

潘美芸, 尹轩磊, 李京桥, 韩忠保*, 于 湛

沈阳师范大学化学化工学院, 辽宁 沈阳

收稿日期: 2026年1月14日; 录用日期: 2026年2月6日; 发布日期: 2026年2月25日

摘 要

目前质谱技术已成为化学反应在线监测的关键手段, 传统方法常因采样延迟、前处理复杂及添加额外有机溶剂对反应体系的干扰, 获取的反应机制难以反映真实的反应过程; 而现代质谱技术借助多样化的电离方式, 实现了从高真空到常压、从溶液到固体表面、从微量到宏观体系的原位、实时与无干扰监测。各类电离技术如电子电离(EI)、常压化学电离(APCI)、电喷雾电离(ESI)等, 共同构成了适应不同反应类型的分析平台。它们不仅能够实现对反应物、中间体与产物的连续追踪, 还能在近乎自然的反应条件下揭示反应路径与机理, 广泛应用于催化、有机合成、生物转化、环境降解等领域。未来, 该技术将进一步向更高时空分辨率、智能联用等方向发展。

关键词

离子源, 质谱, 原位监测, 实时分析, 化学反应

Mass Spectrometry for Online Reaction Monitoring: A Technological Journey from Electron Ionization to Ambient Ionization

Meiyun Pan, Xuanlei Yin, Jingqiao Li, Zhongbao Han*, Zhan Yu

College of Chemistry and Chemical Engineering, Shenyang Normal University, Shenyang Liaoning

Received: January 14, 2026; accepted: February 6, 2026; published: February 25, 2026

*通讯作者。

文章引用: 潘美芸, 尹轩磊, 李京桥, 韩忠保, 于湛. 从电子电离到原位电离: 质谱技术在化学反应在线监控中的应用进展[J]. 分析化学进展, 2026, 16(1): 18-28. DOI: 10.12677/aac.2026.161003

Abstract

Mass spectrometry has become a key analytical tool for the online monitoring of chemical reactions. Conventional approaches often suffer from sampling delays, labor-intensive pretreatment procedures, and perturbations to the reaction system caused by the introduction of additional organic solvents, making it difficult to obtain the true chemical reaction mechanism. In contrast, modern mass spectrometric techniques, enabled by diverse ionization strategies, allow in situ, real-time, and minimally invasive monitoring across a wide range of conditions, spanning from high vacuum to atmospheric pressure, from solutions to solid surfaces, and from trace amounts to macroscopic systems. Ionization methods such as electron ionization (EI), atmospheric pressure chemical ionization (APCI), and electrospray ionization (ESI) collectively constitute versatile analytical platforms adaptable to different reaction types. These techniques enable continuous tracking of reactants, intermediates, and products, while revealing reaction pathways and mechanisms under near-native reaction conditions. As a result, mass spectrometry has been widely applied in catalysis, organic synthesis, biotransformation, and environmental degradation studies. Looking forward, further advances are expected toward higher spatiotemporal resolution and intelligent hybrid analytical systems.

Keywords

Ion Source, Mass Spectrometry, *In-Situ* Monitoring, Real-Time Analysis, Chemical Reaction

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

洞悉化学反应的动态过程，尤其是瞬态中间体的生成、转化与湮灭，是揭示反应本质、阐明微观机理的关键所在。这些活性中间体通常寿命极短、浓度极低，却直接决定了反应的路径选择、速率及最终产物的种类。在药物合成、精细化工、材料制备乃至生命代谢过程中，对这类动态变化过程信息的精准获取，不仅是基础理论研究的核心需求，更是实现高效、绿色、可控合成工艺优化与产品质量保障的前提。然而，传统的波谱方法(如取样后进行色谱、核磁或红外分析)虽能提供反应体系中物质的官能团等结构信息，但无法有效提供明确的物种的更迭信息。质谱(Mass Spectrometry, MS)技术凭借其强大的分子特异性识别能力、极高的检测灵敏度，已成为实时追踪化学反应动态的理想平台。尤其自 20 世纪 80 年代以来，随着电喷雾电离(ESI)和大气压化学电离(APCI)等常压化学电离技术的诞生与成熟，质谱成功实现了与液相色谱(LC)的耦合联用，实现了对溶液相反应体系的时间节点的监测。但 LC 技术因易堵塞等风险，待分析样本必须经历复杂且耗时的前处理(采样、稀释、过滤)过程。因此不可避免地因分析时间延迟和前处理过程导致反应中间体失活、结构改变或浓度失真，从而丢失关键的动态信息。只能获取对反应全景的“静态快照”而非“实时动态影像”。为突破这一瓶颈，发展能够实现与 MS 技术相耦合的原位在线分析技术已成为众多领域的迫切需求。进入 21 世纪，各类电离技术的爆发式发展(如 DESI [1]、DART [2]、PSI [3]、PESI [4]等)更进一步将质谱分析的边界拓展至开放大气环境中，使得对未经任何预处理的化学反应进行无损、实时、原位探测成为可能。本文旨在系统梳理基于质谱技术的各类离子化技术在化学反应的原位实时监测领域的最新研究进展。我们将聚焦于不同电离技术的工作原理、技术特点及

其在各类化学反应类型监测中的具体应用实例，为相关领域的研究人员提供一个全面的技术参考和应用指南。

2. 常见的离子化技术

2.1. 电子电离技术(EI)

EI 是质谱分析中最早应用、最基础且最成熟的电离技术，属于高真空环境下的硬电离方法。其核心原理是利用高能电子束轰击气相分子，使其发生电离并产生碎片离子，从而获得分子结构特征信息。EI-MS 特别适用于气相或固气界面反应中挥发性产物的监测，可提供高时间分辨和结构碎片信息。Cancla 等人[5]采用 EI-MS 技术研究了利用 TiO_2/UV 多相光催化技术降解四种典型含硫恶臭化合物的效能。Nuño 等人[6]成功利用了一种基于 EI-MS 技术的新型实验系统，实现了对固-气相光催化反应的实时、高灵敏度监测，揭示了 TiO_2 晶型和 UV 波长对光催化降解 NO_2 和 CO_2 的关键影响，为光催化材料的性能优化提供了重要依据。Tarkiainen 等人[7]利用 EI 耦合全自动膜入口质谱(MIMS)系统，该系统对啤酒中乙醇、乙醛、酯类等关键香气化合物具有良好的检测限、高重复性和短响应时间，能有效监测发酵过程中的动态变化。Bastidas-Oyanedel 等人[8]同样采用 MIMS 技术结合电子电离，成功同时在线监测了发酵反应器中气相和液相的挥发性产物。

2.2. 常压电离技术(API)

API 是一类在大气压下将样品分子转化为气相离子的质谱电离技术。它打破了传统质谱需在高真空环境中工作的限制，液体样品以微升级流速进入电离源，通过电场、热、气流或声波等方式，将液体分散成微小液滴或直接汽化，在大气压下，通过不同物理/化学机制使目标分子带上电荷。API 技术适合在线监测常规有机合成反应的动态过程。Hsieh 等人[9]开发了一种仅利用一根长毛细管和质谱仪自身的高压电场，无需任何外部电源、气体或激光，即可实现对化学反应体系的实时监测的非接触式大气压电离(C-API)技术。成功实现了对 Zemplén 反应的全程监测，清晰地揭示了反应物、关键中间体和最终产物的动态变化。Zhu 等人[10]介绍了一种适用于密闭、回流等复杂反应条件的新型自动采样流动注射分析与大气压化学电离质谱(FIA/APCI-MS)联用技术。该系统成功监测了苯乙胺与丙烯腈的 Michael 加成反应的动态过程。Chen 等人[11]通过直接喷口采样与 APPI-MS 结合，实现了生物质热解反应初始过程的原位在线分析，直接捕获真实初始挥发性产物，在杨木热解中首次观测到三聚体初始产物。

2.3. 电喷雾电离技术(ESI)

2.3.1. 传统电喷雾电离(ESI)

ESI[12]通过高压电场将溶液样品转化为气溶胶离子，以“软电离”特性实现大分子、极性分子的高灵敏度检测，是现代质谱分析(尤其是生物、药物研究)的重要基石技术。ESI-MS 可与水相或极性溶剂中的反应进行耦合，能有效捕获极性中间体和产物，是研究溶液反应动力学和反应机理的有效平台。Dalmázio 等人[13]使用 ESI-MS 实现了对水中咖啡因的高级氧化过程的在线监测，首次识别出咖啡因降解过程中的两个关键中间体。他们研究发现咖啡因在 $\text{UV}/\text{H}_2\text{O}_2$ 、 TiO_2/UV 和 Fenton 系统中均能快速完全降解，但有机碳的矿化过程较慢。此外 Dalmázio 等人[14]还于 2007 年监测了靛蓝胭脂红在 H_2O_2 /碘化物和臭氧两种氧化过程中的降解，发现 H_2O_2 /碘化物系统能显著提高降解速率，并在 H_2O_2 /碘化物系统中首次检测到未报道的羟基过氧化物中间体。Paz-Schmidt 等人[15]介绍了一种高压反应器与 ESI-MS 联用的新方法。该方法无需将高压反应体系完全减压到大气压，即可实现对反应过程的实时分析，这种方法成功应用于监测单乙酰氧基异黄酮的脱水反应和 5-降冰片烯-2-甲腈加氢反应。

2.3.2. 纳升电喷雾电离(Nano-ESI)

Nano-ESI [16]凭借纳米级毛细管实现超低流速电离而闻名, 适合微量反应体系的监测, 甚至可与微流控芯片相耦合, 其超低消耗和高灵敏度特性, 使其成为微尺度化学反应实时研究的理想选择。Kirby 等人[17]将数字微流控(DMF)平台与 nanoESI 发射器集成在单个柔性聚酰亚胺薄膜基底上, 开发出一种微流体折纸设备, 该设备成功实时监测了 Morita-Baylis-Hillman (MBH)反应, 观察到反应中间体和产物的形成过程。Yang 等人[18]运用 Nano-ESI 对不同酶催化乙酸乙烯酯与乙醇的转酯化反应进行实时监测, 准确筛选出最佳酶, 确定了最佳反应物比例, 见图 1。

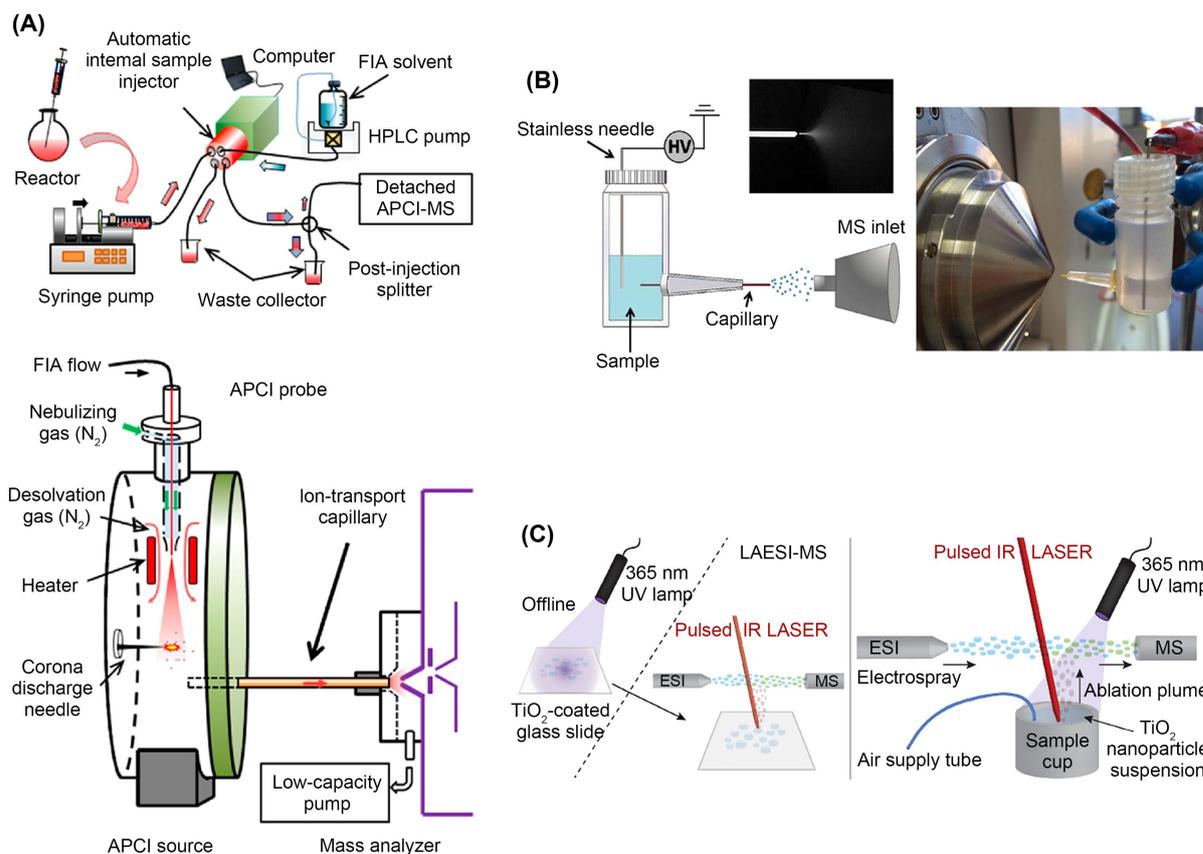


Figure 1. (A) Schematic of the FIA/APCI-MS system [10]; (B) Schematic of the Nano-ESI-MS system [18]; (C) Schematic of the online time-resolved TiO_2 photocatalytic LAESI-MS device [19]

图 1. (A) FIA/APCI-MS 系统示意图[10]; (B) Nano-ESI-MS 系统示意图[18]; (C) 在线时间分辨 TiO_2 光催化 LAESI-MS 装置示意图[19]

2.3.3. 萃取电喷雾电离(EESI)

EESI [20]通过“萃取-电离”双阶段机制能够实现复杂样本的直接分析。相间萃取可以避免样品基质干扰, 解决传统 ESI 在复杂样本中易受离子抑制的问题。Zhu 等人[21]EESI-MS 技术, 通过 N_2 气流将反应混合物中的分析物直接转移至质谱仪, 无需样品前处理, 成功监测了苯乙胺与丙烯腈的 Michael 加成反应和苯醇与醋酸酐的乙酰化反应。McCullough 等人[22]利用 EESI 在线反应监测技术, 成功实时监测了乙基水杨酸碱性水解反应, 清晰观察到反应物(乙基水杨酸)、中间体(甲基水杨酸)和产物(水杨酸)的浓度变化。Zhang 等人[23]利用基于 EESI-MS 的在线监测方法, 研究苯胺与丙酮基丙酮在乙酸催化下的反应机理, 通过优化 EESI 参数并结合多级 CID 分析, 实现了对在乙酸催化下, 苯胺与丙酮基丙酮反应过

程中各组分的实时、无干扰监测。

2.3.4. 电喷雾电离耦合激光解吸(ELDI)

ELDI 是一种创新性混合电离技术,用激光照射样品表面,使目标分子从固体/液体基质中解吸,解吸的分子被 ESI 喷雾的带电气溶胶流捕获,被间接离子化,从而进入质谱仪进行检测,适合有固体界面参与的非均相反应体系的原位监测。Cheng 等人[24]通过将细碳粉悬浮在样品溶液中并用脉冲紫外激光照射,建立了可直接从有机或水溶液中连续监测化学反应的电喷雾辅助激光解吸/电离(ELDI)质谱技术,成功监测了丙酮在乙醇中的环氧化反应、EDTA 与金属离子的螯合反应等反应。Van Geenen 等人[19]开发了一种激光烧蚀电喷雾电离质谱(LAESI-MS)技术,该技术能够直接从 TiO₂ 涂层玻璃片或含悬浮 TiO₂ 纳米颗粒的溶液中进行质谱分析。成功监测了维拉帕米、丁螺环酮等药物在 TiO₂ 光催化下的氧化反应。

2.3.5. 其它电喷雾电离衍生技术

为了适应超快反应监测与瞬态中间体捕获等特殊的需求,基于电喷雾电离原理,研究人员开发出了一系列创新性衍生技术,拓展了 ESI 的应用边界。Da Silva 等人[25]采用了一种在线电喷雾质谱(ESMS)技术,首次在 1 ms 时间尺度上直接监测暴露于 O₃ 气体中的水溶液气溶胶微滴中的化学反应,成功检测到短寿命中间体。Hsu 等人[26]开发了一种重力取样电喷雾电离质谱(GS-ESI-MS)技术,利用重力、毛细作用和电渗流将样品溶液通过熔融石英毛细管从不锈钢样品池直接输送到电喷雾尖端,并应用该技术实时监测了 EDTA 与铜的螯合反应、对氨基酚与乙酸酐的加成-消除反应。Yan 等人[27]开发出了电感耦合电喷雾(inductive ESI-MS)在线反应监测系统,通过正电势脉冲产生瞬时强电场实现反应溶液的实时监测,该系统成功应用于还原胺化、Negishi 交叉偶联和 Pd/C 催化氢解三种重要反应。Lee 等人[28]开发了一种基于液滴融合的质谱平台用于快速动力学研究。液滴生成和融合平台与质谱检测相结合,可以实现微秒级时间分辨率的动力学测量,该技术成功应用于 HDX 的动力学研究。Lin [29]等人开发了一种基于超声换能器的声波辅助喷雾电离质谱(UASI-MS)系统,将样品溶液直接沉积在超声换能器表面,能够利用超声波同时实现加速化学反应和产生喷雾用于质谱分析。

2.4. 纸基电喷雾电离技术(PSI)

PSI [30]利用电场驱动使点在滤纸上的微量样本在滤纸毛细作用下沿纤维网络扩散并形成纳米级液滴,同时高频电场诱导液滴电离形成气相离子,直接通过毛细管传输至质谱仪,能够实现样本的无预处理、超低消耗分析。其可固载催化剂用作反应平台的特性,可开发出“样品载体-反应器-电离源”三位一体的反应监控平台。Liu 等人[31]利用液滴-纸喷雾质谱联用技术,提出简易、高精度的亚微升液滴生成策略,实现了丁胺与苯甲醛的胺-醛缩合反应的实时动态监测。Yan 等人[32]将反应试剂滴加至三角形纸片表面,利用纸喷雾电离技术针对 Katritzky 反应进行直接在线质谱监测。Banerjee 等人[33]开发了纳米粒子嵌入纸基喷雾质谱技术,将 Pd、Ag、Au 纳米粒子固定在纸基上,实现了 Suzuki 偶联反应、4-硝基苯酚还原和葡萄糖氧化三类催化反应的原位分析。Resende 等人[3]利用纸基固定 TiO₂ 构建亚甲基蓝降解反应平台,采用纸喷雾电离质谱技术实时测定 m/z 284 (亚甲基蓝)和 m/z 235 (利多卡因)的离子强度,证明了与光解相比光催化对亚甲基蓝的降解表现出更加优越的性能。

2.5. 解吸电喷雾电离技术(DESI)

DESI 通过“高速带电溶剂喷雾”直接从固体/液体表面解吸并电离目标分子。在高压下,将有机溶剂从毛细管喷出,形成高速带电微液滴,液滴撞击样品表面,使目标分子从基质中解吸,解吸的分子被后续带电液滴捕获并电离,进入质谱仪分析。DESI 适合表面化学反应中关键中间体的直接捕获,是研究界

面反应机制的强有力工具。Li 等人[34]通过 DESI-MS 与薄层电化学流动池耦合, 实现了胰岛素二硫键还原与半胱氨酸标记生物分子电化学反应的直接、快速、无背景检测。Zheng 等人[35]利用 DESI 技术直接检测到钯催化反应中长期被理论推测但未被实验证实的关键中间体 - 单膦配体配位的钯(O)中间体(Pd^{OL}), 阐明了其在 C-N 偶联反应中的作用机制。Brown 等人[1] [36] [37]开发出一种 DESI-MS 与水轮电极联用方法, 实现了对毫秒甚至微秒级寿命电化学中间体的直接、实时、高特异性检测, 成功捕获了之前无法观测的尿酸的二亚胺中间体、DMA 的自由基阳离子等短寿命中间体, 见图 2。

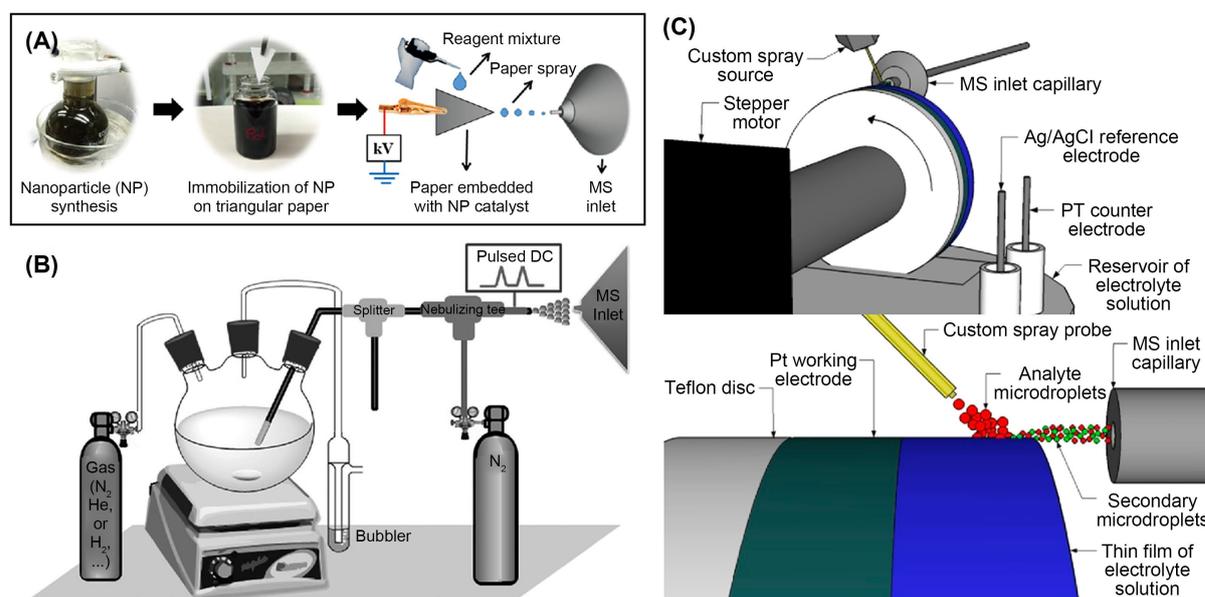


Figure 2. (A) Schematic of the workflow for studying heterogeneous catalysis using PSI-MS technology with embedded nanoparticles [33]; (B) Schematic of the online reaction monitoring system of ESI-MS [27]; (C) Schematic of DESI-MS coupled with a water wheel electrode system [1]

图 2. (A) 嵌入纳米颗粒的 PSI-MS 技术研究多相催化的工作流程示意图[33]; (B) ESI-MS 在线反应监测系统的示意图[27]; (C) DESI-MS 耦合水轮电极系统示意图[1]

2.6. 探针电喷雾电离技术(PESI)

PESI 将采样与电离合二为一, 利用一根固体金属探针来完成取样和喷雾, 避免了传统 ESI 毛细管堵塞的问题, 超低样品消耗, 仅分析探针尖端携带的微量样品, 对主体样本几乎无损。PESI-MS 技术可与微型反应装置集成, 适合原位、低扰动、非破坏性反应监测。Yu 等人[4]通过固体针实现样品采样和电喷雾, 将探针电喷雾电离(PESI)质谱技术用于酸诱导蛋白质变性、肽的氢/氘交换和席夫碱形成三种典型反应的实时反应监测。此外 Yu 等人[38]基于 PESI 技术, 通过电化学蚀刻制备的超细钨探针和辅助蒸汽喷雾器, 成功实现了蛋白酶催化反应的实时监测。Han 等人[39]利用 PESI-MS 技术用于光催化反应的原位监测, 表面改性后的不锈钢探针与微型光催化反应单元集成, 成功监测了 TiO_2 、 SnO_2 、 WO_2 、 SiC 和 ZnS 催化甲基蓝和亮绿降解的全过程, 通过时间分辨质谱数据揭示了反应中间体的生成与消失路径。基于 PESI 技术原理, Jiang 等人[40]基于开发出液滴喷雾电离(DSI)技术, 通过将样品溶液加载到载玻片角落并施加高电压, 实现了对于二(环戊二烯基)二氯化锆(二氯二茂锆)/甲基铝氧烷、 $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{MAO}$, 在多种溶液中均相催化乙烯聚合过程的实时监测。Zhang 等人[41]开发了基底涂层照明液滴电离(SCI-DSI)技术, 通过 TiO_2 涂层盖玻片与 UV 光源结合, 实现了环磷酰胺在 TiO_2/UV 系统中的实时监测, 鉴定出 CP 降解过程中的关键中间体, 见图 3。

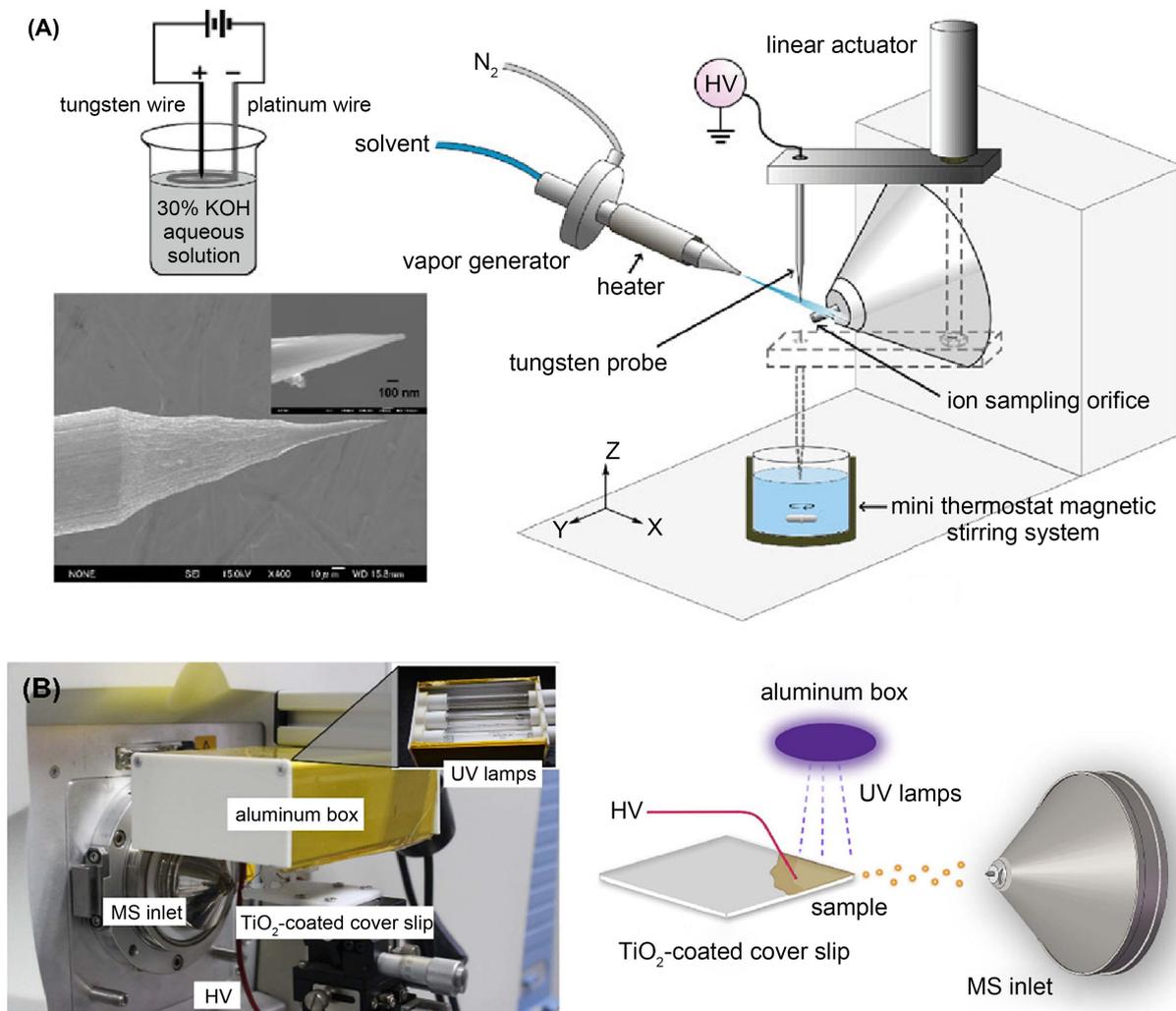


Figure 3. (A) Schematic of PESI-MS device [38]; (B) Schematic of SCI-DSI-MS system [41]
图 3. (A) PESI-MS 装置示意图[38]; (B) SCI-DSI-MS 系统示意图[41]

2.7. 文丘里易环境声波喷雾(V-EASI)

V-EASI 是一种无需外加高压电场、无需有机溶剂、仅依靠高速气体产生的文丘里效应实现水溶液样品雾化与电离的技术。Jansson 等人[42]利用 V-EASI 质谱法, 通过熔融石英毛细管层流连接创建微反应体积, 实现了对乙酰胆碱酯酶催化乙酰胆碱水解反应的实时监测, 证实了乙酰胆碱浓度与反应速率的正相关性。Santos 等人[43]利用高速氮气的文丘里自抽吸效应自动吸入样品并实现声波喷雾电离, 实现了对 Morita-Baylis-Hillman 反应的实时监测。

2.8. 低温等离子体电离技术(LTP)

LTP [44]过电晕放电/介质阻挡放电在常温常压下产生低温等离子体, 能够实现无损、无预处理的气相电离, 响应时间<100 ms, 背景噪声极低, 适合气相或表面反应中短寿命中间体的实时检测。Ma 等人[45]利用低温等离子体电离质谱法, 通过将低温等离子体直接指向反应体系表面, 成功实时监测了乙二胺与醋酸酐的酰化反应、乙二胺与醛的缩合反应以及甲醇与醋酸酐的酯化反应。Zeng 等人[46]基于显著增强的等离子体辅助催化发光(PA-CTL)信号, 构建了一种新的传感器用于检测呼吸中重要的糖尿病生物标

志物丙酮。并将其与低温等离子体质谱(LTP-MS)在线离子化系统耦合,首次成功识别了丙酮催化氧化过程中的关键中间体,揭示了丙酮在等离子体辅助下的氧化路径。

2.9. 实时直接分析质谱技术(DART)

DART [47]属于大气压化学电离(APCI)的一种衍生技术,其核心是利用激发态惰性气体在环境空气中产生试剂离子,再通过气相离子-分子反应使样品分子电离,可实现样本的无损、无预处理电离。适合固体或液体表面的快速、非接触式反应监测与产物筛查。Petucci 等人[2]利用 DART-MS 成功监测了 N-甲基化反应和脱苯基化反应,并实现了对 24 种标准药物化合物的快速分子量确认。Schwartz-Narbonne 等人[48]利用 DART-MS 首次揭示了次氯酸与皮肤油分的快速氯化反应机制,发现次氯酸能在几分钟内与不饱和有机物反应形成氯醇,并在 1~2 小时内完全氯化。

2.10. 其他电离技术

2.10.1. 二次离子质谱(TOF-SIMS)

SIMS 是一种利用高能初级离子束轰击样品表面,溅射出带电的二次离子,并通过质谱分析这些离子以获得样品表面元素、同位素及分子信息的超高灵敏度表面分析技术,适合研究固体表面与界面反应。Orendorz 等人[49]使用时间飞行二次离子质谱(TOF-SIMS)技术,研究了紫外光催化下纳米 TiO₂ 薄膜上亚甲基蓝和 4-氯苯酚的分解过程,证实了薄膜表面光催化反应与悬浮液中的反应可能具有不同的反应路径和速率。

2.10.2. 纸辅助热电离(PATI)

PATI 将化学反应、热诱导蒸发与电离过程集成于单一加热探针上,利用滤纸的毛细作用实现样品浓缩与高效离子生成,通过加热探针与三角形滤纸的协同作用,在无需高压、无需稀释的条件下,能够实现原位化学反应中短寿命中间体的秒级、高灵敏度实时捕获。Pei 等人[50]开发了纸辅助热电离质谱(PATI)技术,成功监测了 Eschweiler-Clarke 反应和酸催化烯烃二氧化基化反应。相比于无滤纸辅助,滤纸的使用显著提高了反应效率和离子化效率。

3. 总结

质谱技术,特别是结合了各种先进电离源的质谱方法,已经深刻变革了对化学反应过程的研究范式。从需要高真空环境的电子电离(EI),到能够在常压下直接分析溶液的电喷雾电离(ESI)及其众多衍生技术(如 nano-ESI、EESI、PSI 等),再到无需任何样品前处理即可对固体或液体表面进行分析的环境电离技术(如 DESI、PESI、DART、LTP 等),质谱在线监测的工具箱日益丰富和完善。这些技术各有其独特的优势和适用场景。ESI 系列技术凭借其“软电离”特性,在监测生物大分子和极性有机反应方面表现出色;而 APCI 和 APPI 则在分析非极性和中等极性小分子方面具有不可替代的作用;DESI 和 PESI 等技术则为固-液非均相反应或微区反应的原位分析提供了可能;V-EASI 等无电压技术则为监测对电场敏感的生物体系开辟了新途径。

基于质谱可对化学反应进行原位实现监测技术的发展将朝着更高时空分辨率、无损分析以及与微流控、人工智能等前沿技术深度融合的方向迈进。这些进步将进一步推动我们对复杂化学和生物过程的理解,并为绿色化学合成、精准药物研发和高效环境治理等领域提供强大的技术支撑。

基金项目

辽宁省禁毒技术重点实验室开放基金(LNJD2025-05)。

参考文献

- [1] Brown, T.A., Chen, H. and Zare, R.N. (2015) Identification of Fleeting Electrochemical Reaction Intermediates Using Desorption Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *Journal of the American Chemical Society*, **137**, 7274-7277. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b03862>
- [2] Petucci, C., Diffendal, J., Kaufman, D., Mekonnen, B., Terefenko, G. and Musselman, B. (2007) Direct Analysis in Real Time for Reaction Monitoring in Drug Discovery. *Analytical Chemistry*, **79**, 5064-5070. <https://doi.org/10.1021/ac070443m>
- [3] Resende, S.F., Teodoro, J.A.R., Binatti, I., Gouveia, R.L., Oliveira, B.S. and Augusti, R. (2017) On-Surface Photocatalytic Degradation of Methylene Blue: *In Situ* Monitoring by Paper Spray Ionization Mass Spectrometry. *International Journal of Mass Spectrometry*, **418**, 107-111. <https://doi.org/10.1016/j.ijms.2016.10.019>
- [4] Yu, Z., Chen, L.C., Erra-Balsells, R., Nonami, H. and Hiraoka, K. (2010) Real-Time Reaction Monitoring by Probe Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, **24**, 1507-1513. <https://doi.org/10.1002/rcm.4556>
- [5] Canela, M.C., Alberici, R.M., Sofia, R.C.R., Eberlin, M.N. and Jardim, W.F. (1999) Destruction of Malodorous Compounds Using Heterogeneous Photocatalysis. *Environmental Science & Technology*, **33**, 2788-2792. <https://doi.org/10.1021/es980404f>
- [6] Nuño, M., Ball, R.J. and Bowen, C.R. (2014) Study of Solid/Gas Phase Photocatalytic Reactions by Electron Ionization Mass Spectrometry. *Journal of Mass Spectrometry*, **49**, 716-726. <https://doi.org/10.1002/jms.3396>
- [7] Tarkiainen, V., Kotiaho, T., Mattila, I., Virkajarvi, I., Aristidou, A. and Ketola, R. (2005) On-Line Monitoring of Continuous Beer Fermentation Process Using Automatic Membrane Inlet Mass Spectrometric System. *Talanta*, **65**, 1254-1263. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2004.08.051>
- [8] Bastidas-Oyanedel, J., Mohd-Zaki, Z., Pratt, S., Steyer, J. and Batstone, D.J. (2010) Development of Membrane Inlet Mass Spectrometry for Examination of Fermentation Processes. *Talanta*, **83**, 482-492. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2010.09.034>
- [9] Hsieh, C., Chao, C., Mong, K.T. and Chen, Y. (2012) Online Monitoring of Chemical Reactions by Contactless Atmospheric Pressure Ionization Mass Spectrometry. *Journal of Mass Spectrometry*, **47**, 586-590. <https://doi.org/10.1002/jms.2983>
- [10] Zhu, Z., Bartmess, J.E., McNally, M.E., Hoffman, R.M., Cook, K.D. and Song, L. (2012) Quantitative Real-Time Monitoring of Chemical Reactions by Autosampling Flow Injection Analysis Coupled with Atmospheric Pressure Chemical Ionization Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry*, **84**, 7547-7554. <https://doi.org/10.1021/ac3017136>
- [11] Chen, X., Zhu, L., Cui, C., Zhu, Y., Zhou, Z. and Qi, F. (2020) *In Situ* Atmospheric Pressure Photoionization Mass Spectrometric Monitoring of Initial Pyrolysis Products of Biomass in Real Time. *Analytical Chemistry*, **92**, 603-606. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b05200>
- [12] Fenn, J.B., Mann, M., Meng, C.K., Wong, S.F. and Whitehouse, C.M. (1989) Electrospray Ionization for Mass Spectrometry of Large Biomolecules. *Science*, **246**, 64-71. <https://doi.org/10.1126/science.2675315>
- [13] Dalmázio, I., Santos, L.S., Lopes, R.P., Eberlin, M.N. and Augusti, R. (2005) Advanced Oxidation of Caffeine in Water: On-Line and Real-Time Monitoring by Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *Environmental Science & Technology*, **39**, 5982-5988. <https://doi.org/10.1021/es047985v>
- [14] Dalmázio, I., de Urzedo, A.P.F.M., Alves, T.M.A., Catharino, R.R., Eberlin, M.N., Nascentes, C.C., *et al.* (2007) Electrospray Ionization Mass Spectrometry Monitoring of Indigo Carmine Degradation by Advanced Oxidative Processes. *Journal of Mass Spectrometry*, **42**, 1273-1278. <https://doi.org/10.1002/jms.1159>
- [15] Paz-Schmidt, R.A., Bonrath, W. and Plattner, D.A. (2009) Online ESI-MS Analysis of Reactions under High Pressure. *Analytical Chemistry*, **81**, 3665-3668. <https://doi.org/10.1021/ac802754q>
- [16] Wilm, M. and Mann, M. (1996) Analytical Properties of the Nanoelectrospray Ion Source. *Analytical Chemistry*, **68**, 1-8. <https://doi.org/10.1021/ac9509519>
- [17] Kirby, A.E. and Wheeler, A.R. (2013) Microfluidic Origami: A New Device Format for In-Line Reaction Monitoring by Nanoelectrospray Ionization Mass Spectrometry. *Lab on a Chip*, **13**, Article 2533. <https://doi.org/10.1039/c3lc41431k>
- [18] Yang, Y., Han, F., Ouyang, J., Zhao, Y., Han, J. and Na, N. (2016) *In-Situ* Nanoelectrospray for High-Throughput Screening of Enzymes and Real-Time Monitoring of Reactions. *Analytica Chimica Acta*, **902**, 135-141. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2015.10.032>
- [19] van Geenen, F.A.M.G., Franssen, M.C.R., Miikkulainen, V., Ritala, M., Zuilhof, H., Kostianen, R., *et al.* (2019) TiO₂ Photocatalyzed Oxidation of Drugs Studied by Laser Ablation Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, **30**, 639-646. <https://doi.org/10.1007/s13361-018-2120-x>

- [20] Chen, H. and Zenobi, R. (2008) Neutral Desorption Sampling of Biological Surfaces for Rapid Chemical Characterization by Extractive Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *Nature Protocols*, **3**, 1467-1475. <https://doi.org/10.1038/nprot.2008.109>
- [21] Zhu, L., Gamez, G., Chen, H.W., Huang, H.X., Chingin, K. and Zenobi, R. (2008) Real-Time, On-Line Monitoring of Organic Chemical Reactions Using Extractive Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, **22**, 2993-2998. <https://doi.org/10.1002/rcm.3700>
- [22] McCullough, B.J., Bristow, T., O'Connor, G. and Hopley, C. (2011) On-Line Reaction Monitoring by Extractive Electrospray Ionisation. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, **25**, 1445-1451. <https://doi.org/10.1002/rcm.5016>
- [23] Zhang, X., Pei, M., Wu, D., Yang, S. and Le, Z. (2019) Real-Time Monitoring of the Reaction between Aniline and Acetylacetone Using Extractive Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 19279. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55921-1>
- [24] Cheng, C., Yuan, C., Cheng, S., Huang, M., Chang, H., Cheng, T., *et al.* (2008) Electrospray-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry for Continuously Monitoring the States of Ongoing Chemical Reactions in Organic or Aqueous Solution under Ambient Conditions. *Analytical Chemistry*, **80**, 7699-7705. <https://doi.org/10.1021/ac800952e>
- [25] da Silva, J.C.C., Reis Teodoro, J.A., Afonso, R.J.d.C.F., Aquino, S.F. and Augusti, R. (2014) Photodegradation of Bisphenol a in Aqueous Medium: Monitoring and Identification of By-Products by Liquid Chromatography Coupled to High-Resolution Mass Spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, **28**, 987-994. <https://doi.org/10.1002/rcm.6863>
- [26] Hsu, F., Liu, T., Laskar, A.H., Shiea, J. and Huang, M. (2014) Gravitational Sampling Electrospray Ionization Mass Spectrometry for Real-Time Reaction Monitoring. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, **28**, 1979-1986. <https://doi.org/10.1002/rcm.6989>
- [27] Yan, X., Sokol, E., Li, X., Li, G., Xu, S. and Cooks, R.G. (2014) On-Line Reaction Monitoring and Mechanistic Studies by Mass Spectrometry: Negishi Cross-Coupling, Hydrogenolysis, and Reductive Amination. *Angewandte Chemie International Edition*, **53**, 5931-5935. <https://doi.org/10.1002/anie.201310493>
- [28] Lee, J.K., Kim, S., Nam, H.G. and Zare, R.N. (2015) Microdroplet Fusion Mass Spectrometry for Fast Reaction Kinetics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **112**, 3898-3903. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503689112>
- [29] Lin, S., Lo, T., Kuo, F. and Chen, Y. (2014) Real Time Monitoring of Accelerated Chemical Reactions by Ultrasonication-Assisted Spray Ionization Mass Spectrometry. *Journal of Mass Spectrometry*, **49**, 50-56. <https://doi.org/10.1002/jms.3319>
- [30] Liu, J., Wang, H., Manicke, N.E., Lin, J., Cooks, R.G. and Ouyang, Z. (2010) Development, Characterization, and Application of Paper Spray Ionization. *Analytical Chemistry*, **82**, 2463-2471. <https://doi.org/10.1021/ac902854g>
- [31] Liu, W., Mao, S., Wu, J. and Lin, J. (2013) Development and Applications of Paper-Based Electrospray Ionization-Mass Spectrometry for Monitoring of Sequentially Generated Droplets. *The Analyst*, **138**, Article 2163. <https://doi.org/10.1039/c3an36404f>
- [32] Yan, X., Augusti, R., Li, X. and Cooks, R.G. (2013) Chemical Reactivity Assessment Using Reactive Paper Spray Ionization Mass Spectrometry: The Katritzky Reaction. *ChemPlusChem*, **78**, 1142-1148. <https://doi.org/10.1002/cplu.201300172>
- [33] Banerjee, S., Basheer, C. and Zare, R.N. (2016) A Study of Heterogeneous Catalysis by Nanoparticle-Embedded Paper-spray Ionization Mass Spectrometry. *Angewandte Chemie International Edition*, **55**, 12807-12811. <https://doi.org/10.1002/anie.201607204>
- [34] Li, J., Dewald, H.D. and Chen, H. (2009) Online Coupling of Electrochemical Reactions with Liquid Sample Desorption Electrospray Ionization-Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry*, **81**, 9716-9722. <https://doi.org/10.1021/ac901975j>
- [35] Zheng, Q., Liu, Y., Chen, Q., Hu, M., Helmy, R., Sherer, E.C., *et al.* (2015) Capture of Reactive Monophosphine-Ligated Palladium(0) Intermediates by Mass Spectrometry. *Journal of the American Chemical Society*, **137**, 14035-14038. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b08905>
- [36] Brown, T.A., Hosseini-Nassab, N., Chen, H. and Zare, R.N. (2016) Observation of Electrochemically Generated Nitrenium Ions by Desorption Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *Chemical Science*, **7**, 329-332. <https://doi.org/10.1039/c5sc02939b>
- [37] Brown, T.A., Chen, H. and Zare, R.N. (2015) Detection of the Short-Lived Radical Cation Intermediate in the Electrooxidation of *N,N*-Dimethylaniline by Mass Spectrometry. *Angewandte Chemie*, **127**, 11335-11337. <https://doi.org/10.1002/ange.201506316>
- [38] Yu, Z., Chen, L.C., Mandal, M.K., Nonami, H., Erra-Balsells, R. and Hiraoka, K. (2012) Online Electrospray Ionization Mass Spectrometric Monitoring of Protease-Catalyzed Reactions in Real Time. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, **23**, 728-735. <https://doi.org/10.1007/s13361-011-0323-5>

- [39] Han, Z., Gu, X., Wang, S., Liu, L., Wang, Y., Zhao, Z., *et al.* (2020) Time-Resolved *in Situ* Monitoring of Photocatalytic Reactions by Probe Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *The Analyst*, **145**, 3313-3319. <https://doi.org/10.1039/d0an00305k>
- [40] Jiang, J., Zhang, H., Li, M., Dulay, M.T., Ingram, A.J., Li, N., *et al.* (2015) Droplet Spray Ionization from a Glass Microscope Slide: Real-Time Monitoring of Ethylene Polymerization. *Analytical Chemistry*, **87**, 8057-8062. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b02390>
- [41] Zhang, H., Li, N., Zhao, D., Jiang, J. and You, H. (2017) Substrate-Coated Illumination Droplet Spray Ionization: Real-Time Monitoring of Photocatalytic Reactions. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, **28**, 1939-1946. <https://doi.org/10.1007/s13361-017-1698-8>
- [42] Jansson, E.T., Dulay, M.T. and Zare, R.N. (2016) Monitoring Enzymatic Reactions in Real Time Using Venturi Easy Ambient Sonic-Spray Ionization Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry*, **88**, 6195-6198. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b01246>
- [43] Santos, V.G., Regiani, T., Dias, F.F.G., Romão, W., Jara, J.L.P., Klitzke, C.F., *et al.* (2011) Venturi Easy Ambient Sonic-Spray Ionization. *Analytical Chemistry*, **83**, 1375-1380. <https://doi.org/10.1021/ac102765z>
- [44] Harper, J.D., Charipar, N.A., Mulligan, C.C., Zhang, X., Cooks, R.G. and Ouyang, Z. (2008) Low-Temperature Plasma Probe for Ambient Desorption Ionization. *Analytical Chemistry*, **80**, 9097-9104. <https://doi.org/10.1021/ac801641a>
- [45] Ma, X., Zhang, S., Lin, Z., Liu, Y., Xing, Z., Yang, C., *et al.* (2009) Real-Time Monitoring of Chemical Reactions by Mass Spectrometry Utilizing a Low-Temperature Plasma Probe. *The Analyst*, **134**, Article 1863. <https://doi.org/10.1039/b907439b>
- [46] Zeng, N., Long, Z., Wang, Y., Sun, J., Ouyang, J. and Na, N. (2019) An Acetone Sensor Based on Plasma-Assisted Cataluminescence and Mechanism Studies by Online Ionizations. *Analytical Chemistry*, **91**, 15763-15768. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b04023>
- [47] Cody, R.B., Laramée, J.A. and Durst, H.D. (2005) Versatile New Ion Source for the Analysis of Materials in Open Air under Ambient Conditions. *Analytical Chemistry*, **77**, 2297-2302. <https://doi.org/10.1021/ac050162j>
- [48] Schwartz-Narbonne, H., Wang, C., Zhou, S., Abbatt, J.P.D. and Faust, J. (2019) Heterogeneous Chlorination of Squalene and Oleic Acid. *Environmental Science & Technology*, **53**, 1217-1224. <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b04248>
- [49] Orendorz, A., Ziegler, C. and Gnaser, H. (2008) Photocatalytic Decomposition of Methylene Blue and 4-Chlorophenol on Nanocrystalline TiO₂ Films under UV Illumination: A ToF-Sims Study. *Applied Surface Science*, **255**, 1011-1014. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2008.05.023>
- [50] Pei, J., Kang, Y. and Huang, G. (2014) Reactive Intermediate Detection in Real Time via Paper Assisted Thermal Ionization Mass Spectrometry. *The Analyst*, **139**, 5354-5357. <https://doi.org/10.1039/c4an01343c>