Главный редактор

Заикин Владимир Георгиевич, д.х.н., профессор Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН, 119991 Москва, Ленинский пр., д. 29 Тел./факс: +7 (495) 954-22-69 E-mail: zaikin@ips.ac.ru

Секретарь редакции

Денисова Юлия Игоревна, к.х.н. 119071 Москва, Ленинский проспект, д. 31, корп. 4, ВМСО тел. 8 (495) 647-59-27, доб. 339 E-mail: journal@vmso.ru

Редакционная коллегия

Борисов Р.С., к.х.н. (Москва) Бродский Е.С., д.х.н. (Москва) Буряк А.К., д.х.н., профессор (Москва) Вирюс Э.Д., к.х.н. (Москва) Галль Л.Н., д.ф.-м.н., профессор (Санкт-Петербург) Горшков М.В., к.ф.-м.н. (Москва) Зенкевич И.Г., д.х.н., профессор (Санкт-Петербург) Зубарев Р.А. (Стокгольм, Швеция) Косевич М.В., д.ф.-м.н. (Харьков, Украина) Кудин Л.С., д.х.н., профессор (Иваново) Лебедев А.Т., д.х.н., профессор (Москва) Макаров А.А., к.ф.-м.н. (Бремен, Германия) Марков В.Ю., д.х.н. (Москва) Микая А.И., д.х.н. (Гейтерсбург, США) Самгина Т.Ю., к.х.н. (Москва) Самсонов Д.П., к.х.н. (Обнинск) Сурин А.К., к.ф.-м.н. (Пущино) Сысоев Александр. А., д.ф.-м.н., профессор (Москва) Цыбин О.Ю., д.ф.-м.н., профессор (Санкт-Петербург) Шевченко В.Е., д.б.н. (Москва) Costello Catherine E., professor (Boston, USA) Laskin Julia (USA) Zenobi Renato, professor (Zürich, Switzerland)

Журнал включен в «Реферативный журнал», базы данных ВИНИТИ, в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), созданный Федеральным агентством по науке и инновациям, Министерством образования и науки РФ и Научной электронной библиотекой eLIBRARY.RU (www.elibrary.ru) в интегрированную с платформой Web of Science базу данных Russian Science Citation Index (RSCI). Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям Ulrich's Periodical Directory. Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК РФ в редакции от 01 декабря 2015 года. Материалы журнала публикуются в переводе на английский язык в Journal of Analytical Chemistry (№ 13, 14).

Editor-in-chief

Professor Vladimir G. Zaikin Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis, Russian Academy of Sciences, Leninskii prospect 29, 119991 Moscow, Russia. tel./fax: +7(495) 954-22-69 E-mail: zaikin@ips.ac.ru

The secretary of journal

Dr. Yulia I. Denisova, PhD Leninsky prospect 31, Build. 4, VMSO, 119071 Moscow, Russia. Tel. 8 (495) 647-59-27, extension 339 E-mail: journal@vmso.ru

Editorial Board

Borisov R.S. (Moscow)

Brodskii E.S. (Moscow)

Buryak A.K. (Moscow)

Gall' L.N. (Saint-Petersburg)

Gorshkov M.V. (Moscow)

Costello Catherine E. (Boston, USA)

Kosevich M.V. (Kharkov, Ukraine)

Kudin L.S. (Ivanovo)

Laskin Julia (USA)

Lebedev A.T. (Moscow)

Makarov A.A. (Bremen, Germany)

Markov V.Yu. (Moscow)

Mikaia Anzor (Gaithersburg, USA)

Samgina T.Yu. (Moscow)

Samsonov D.P. (Obninsk)

Shevchenko V.E. (Moscow)

Sysoev Alexandr A. (Moscow)

Surin A.K. (Pushchino)

Tsibin O.Yu. (Saint-Petersburg)

Virus E.D. (Moscow)

Zenkevich I.G. (Saint-Petersburg)

Zenobi Renato (Zürich, Switzerland)

Zubarev R.A. (Stockholm, Sweden)

Содержание

165 Лидия Николаевна Галль. К восьмидесятипятилетию со дня рождения

168 Николай Ростиславович Галль. К шестидесятилетию со дня рождения

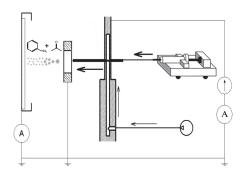
170 Мамырин Борис Александрович. К столетию со дня рождения

174 Изучение реакции конденсации анилина с ацетоном в условиях электрораспылительной ионизации

Д.О. Кулешов, Д.М. Мазур, И.А. Громов, Е.Н. Алексеюк, Н.Р. Галль, О.В. Полякова, А.Т. Лебедев, Л.Н. Галль

Study of aniline and acetone condensation reaction under conditions of electrospray ionization

D.O. Kuleshov, D.M. Mazur, I.A. Gromov, E.N. Alekseyuk, N.R. Gall, O.V. Polyakova, A.T. Lebedev, L.N. Gall

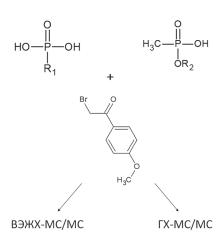


180 *п*-Метоксифенацилбромид — универсальный реагент для определения алкилфосфоновых и алкилметилфосфоновых кислот методами высокоэффективной жидкостной и газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием

Т.М. Байгильдиев, М.Ф. Вокуев, Д.В. Орешкин, А.В. Браун, И.А. Годовиков, И.В. Рыбальченко, И.А. Родин

p-Methoxyphenacyl bromide — a multipurpose
 reagent for the determination of alkylphosphonic and
 alkylmethylphosphonic acids by high-performance liquid
 chromatography and gas chromatography with mass
 spectrometric detection

T.M. Baygildiev, M.F. Vokuev, D.V. Oreshkin, A.V. Braun, I.A. Godovikov, I.V. Rybalchenko, I.A. Rodin



191 Пиридин и метилпиридины. Расчет строения, энергии сродства к протону, газофазной основности и подвижности протонированных молекул и протонсвязанных димеров

А.В. Лебедев

Pyridine and methylpyridines. Calculation of the structure, proton affinity, gas-phase basicity, and mobility of protonated molecules and proton-bound dimers

2,4-Me₂PyH⁺-- 2,4-Me₂Py

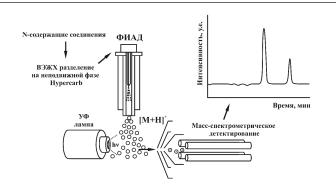
A.V. Lebedev

205 Применение фотоионизации при атмосферном давлении для определения продуктов трансформации 1,1-диметилгидразина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / масс-спектрометрии

М.С. Попов, Н.В. Ульяновский, Д.С. Косяков

Application of atmospheric pressure photoionization for the determination of 1,1-dimethylhydrazine transformation products by liquid chromatography / mass spectrometry

M.S. Popov, N.V. Ul'yanovskii, D.S. Kosyakov

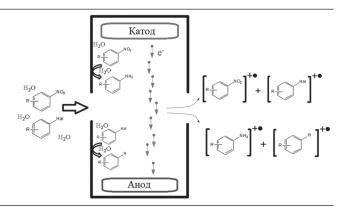


214 Реакции восстановления в ионном источнике массспектрометра в условиях электронной ионизации

Д.М. Мазур, М.Е. Зименс, Т.Б. Латкин, Н.В. Ульяновский, В.Б. Артаев, А.Т. Лебедев

Reduction reactions in the ion source in conditions of electron ionization mass spectrometry

D.M. Mazur, M.E. Zimens, Th.B. Latkin, N.V. Ul'yanovskii, V.B. Artaev, A.T. Lebedev

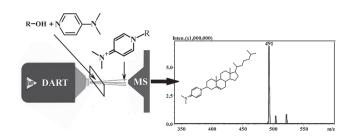


223 Ионно-молекулярные реакции дериватизации спиртов в масс-спектрометре «прямого анализа в режиме реального времени» (DART): 4-N,N-диметиламинопиридин как новый эффективный реагент

Р.С. Борисов, Сесар Эспарса, С.В. Горяинов, В.Г. Заикин

Ion-molecular derivatization reactions of alcohols in a "Direct Analysis in Real Time" (DART) mass spectrometer: 4-N,N-dimethylaminopyridine as a new efficient reagent

R.S. Borisov, C.A. Esparza, S.V. Goryainov, V.G. Zaikin

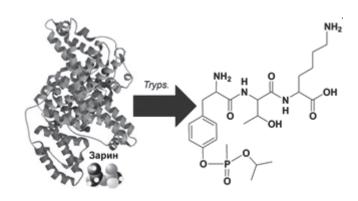


229 Идентификация аддуктов *O*-изопропилметилфосфоновой и *O*-циклогексилилметилфосфоновой кислот с трипептидом (*Tyr-Thr-Lys*) в плазме крови человека с использованием жидкостной хроматомассспектрометрии

Т.М. Байгильдиев, А.В. Браун, М.Ф. Вокуев, А.Н. Ставрианиди, И.В. Рыбальченко, И.А. Родин

Identification of adducts of O-isopropyl methylphosphonic and O-cyclohexyl methylphosphonic acids with tripeptide (Tyr-Thr-Lys) in human blood plasma using liquid chromatography-mass spectrometry

T.M. Baygildiev, A.V. Braun, M.F. Vokuev, A.N. Stavrianidi, I.V. Rybalchenko, I.A. Rodin



236 Информация о защищенной диссертации по масс-спектрометрии. Назаренко Дмитрий Владимирович

237 Список принятых и предлагаемых сокращений, русских и английских терминов, относящихся к масс-спектрометрии



Лидия Николаевна Галль К ВОСЬМИДЕСЯТИПЯТИЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

Первого сентября 2019 года исполнилось 85 лет Лидии Николаевне Галль — выдающемуся специалисту в области аналитических инструментальных методов исследования свойств и структуры органических и неорганических материалов, матриарху советской и российской масс-спектрометрии, общепризнанному на международном уровне специалисту и эксперту в этой области, разработчику многих советских статических масс-спектрометров, одному из создателей метода ЭРИАД (electrospray) и безусловному пионеру исследований в этой области. Вся жизнь Лидии Николаевны неразрывно связана с развитием методов масс-спектрометрического анализа веществ и соединений, разработкой масс-спектрометрических приборов, соответствующих актуальным потребностям науки и техники.

Лидией Николаевной Галль созданы научные основы современной теории масс-спектрометрических приборов, позволяющей рассматривать во взаимосвязи разработку новых методов ионизации атомов и молекул и оптимально отвечающих им новых массанализаторов для элементного, изотопного и молекулярного анализа. Ею проведены фундаментальные исследования различных методов ионизации, теоретически рассмотрены и оптимизированы наиболее часто применяемые в масс-спектрометрии источники ионов. Как уже упоминалось выше, одним из важнейших достижений Л.Н. Галль явилось создание нового метода масс-спектрометрического анализа нелетучих органических, неорганических веществ и биополимеров — экстракция ионов из растворов при атмосферном давлении (ЭРИ АД). Метод ЭРИ АД нашел широкое применение за рубежом и под названием «электроспрей» стал основой современной масс-спектрометрии для биологических и медицинских приложений, заслужив, в частности, получение Нобелевской премии его популяризаторами. Она также внесла значительный вклад в исследования ионизации газов и паров электронами, поверхностной ионизации солей и окислов трудноионизуемых веществ, ионизации атомов и молекул в сильных электрических полях, ионизации твердых образцов методами вторично-ионной масс-спектрометрии, в тлеющем разряде и в плазме дугового разряда, а также ею был предложен и разработан новый метод элементного анализа диэлектриков — ионизация в скользящем разряде.

Перенос Лидией Николаевной Галль в область масс-спектрометрии концепции движения заряженных частиц в фазовом пространстве был новаторским шагом в понимании специфики рождения и движения ионов в масс-спектрометрах и дал возможность значительно продвинуть теорию масс-спектрометрических приборов. Это позволило проводить их конструирование непосредственно на основе сквозных расчетов всего ионно-оптического тракта прибора от области ионизации до регистрирующей системы без предварительного дорогостоящего процесса макетирования. На основе теоретических и экспериментальных результатов, полученных Л.Н. Галль и при ее участии, созданы новые приборно-аналитические комплексы для решения задач аналитической химии, ядерной физики, биохимии, медицины и экологии, включающие масс-спектрометрические приборы и системы пробоподготовки. Широко известна школа теоретической электронной и ионной оптики, состоящая из учеников и последователей Лидии Николаевны Галль — В.Д. Саченко, Ю.К. Голикова, А.А. Матышева, М.И. Явора и др.

За время работы в СКБ АП АН СССР Лидия Николаевна Галль участвовала в разработках всех масс-спектрометрических приборов, выпущен-

ных в СКБ начиная с 1960 года, как разработчик их ионно-оптических систем и источников ионов. В период работы в должности начальника сектора источников ионов она выполняла также обязанности главного конструктора проекта при разработках масс-спектрометров МХ1320, МИ 3304 и МИ3305. Наиболее известными разработками, выполненными Л.Н. Галль и при ее непосредственном участии в период с 1960 года по настоящее время, являются масс-спектрометры МИ1306, МВ 3301, МС 1303, МС 3301, МХ 1320, МИ 1320, МХ1310, МИ 3304, МСД-650, масс-спектрометры для Минатома РФ МТИ 350Г и МТИ 350Т, сверхкритический флюидный экстрактор, противоточный экстрактор-хроматограф, дрейф-спектрометры для контроля химического загрязнения окружающей среды.

Лидия Николаевна Галль является автором более 150 научных публикаций и 40 авторских свидетельств и патентов. При ее непосредственном участии в Институте аналитического приборостроения РАН были организованы новые лаборатории, такие как лаборатория математического моделирования, мессбауэровской спектроскопии, туннельной микроскопии и спектроскопии, экологической и медицинской масс-спектрометрии, ультразвуковых методов и пробоподготовки. Научная школа аналитической массспектрометрии, созданная Л.Н. Галль, включает более 25 ученых – докторов и кандидатов наук, сотрудников крупнейших российских и зарубежных научных организаций. Под ее непосредственным руководством защитили кандидатские диссертации многочисленные аспиранты и соискатели. Лидия Николаевна является профессором Санкт-Петербургского политехнического университета и руководит подготовкой и защитой дипломов и магистерских диссертаций студентами СПбГПУ. Л.Н. Галль — член нескольких Специализированных советов по защите кандидатских и докторских диссертаций, член редколлегии журнала РАН «Научное приборостроение» и журнала ВМСО «Масс-спектрометрия». Вклад Л.Н. Галль в развитие отечественного аналитического приборостроения был отмечен орденом «Знак почета».

Лидия Николаевна Галль (Логинова) родилась 1 сентября 1934 года в городе Ленинграде в семье служащих. Отец – Логинов Николай Николаевич, родился в г. Ленинграде в 1909 г, инженер-механик, был организатором и директором Ленниихиммаша. Мать – Логинова (Боголюбская) Галина Дмитриевна, родилась в г. Великие Луки в 1911 г., конструктор. Лидия Николаевна Галль закончила в 1951 году с золотой медалью 259 среднюю школу г. Ленинграда и поступила на Радиотехнический факультет Ленинградского Политехнического института им. М.И.Калинина, который закончила в 1957 году с «красным дипломом», получив квалификацию «инженер-исследователь» по специальности «Физическая электроника». На последних курсах института увлекалась теоретической физикой, участвовала в работе теоретического семинара Л.Д. Ландау в Институте физпроблем АН СССР, для чего еженедельно ездила в Москву. К защите ею были предоставлены два диплома: по теоркафедре: «Об устойчивости движения прото-

нов в протонном ускорителе» (для Серпухова, руководитель профессор Д. Тер-Мартиросян) и по методам моделирования объемного заряда в электронных эмиссионных объективах, руководитель академик В.М. Кельман. По распределению была направлена на работу в СКБ аналитического приборостроения АН СССР (хотя первоначально планировалась к распределению в Физико-технический институт им. Иоффе АН СССР по направлению теоретической физики), где работала в должности инженера, старшего инженера, ведущего инженера, начальника сектора лаборатории масс-спектрометрии. В 1978 году, после образования НТО АН СССР и его головного Института аналитического приборостроения, Лидия Николаевна Галль была переведена во вновь образованную лабораторию № 1 «Инструментальных методов анализа», на должность зав. сектором масс-спектрометрии, а с 1981 года по 2019 г. — зав. созданной ею лабораторией экологической массспектрометрии ИАП РАН, в которой в настоящий момент она является главным научным сотрудником и бесспорным научным и организационным лидером. В 1971 году Лидия Николаевна Галль защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук, а в 1983 году – доктора физико-математических наук, обе диссертации по специальности «Физическая электроника». В период с 1994 по 1999 годы она совмещала должность зав. лабораторией с должностью заместителя директора Института аналитического приборостроения по научной работе и в значительной степени способствовала возрождению Института аналитического приборостроения РАН после тех проблем, которые в нем возникли в процессе реформирования российской науки после 1991 г.

Следует отметить, что широкие научные интересы Лидии Николаевны Галль не ограничиваются только вопросами масс-спектрометрии и электронной и ионной оптики. В последние десятилетия она ведет интенсивные исследования в области биофизики, где ею была сформулирована революционная концепция, что, собственно, следует называть живыми системами и в чем состоят задачи современной биофизики, отличающие ее от проблематики и методов биохимии. В частности, одним из ее последних достижений в этой области является модифицированный метод диэлькометрии, имеющий большое значение при изучении процессов самоорганизации воды в присутствии сторонних примесей и позволяющий, в отличие от классической спектрофотометрии, изучать в области поглощения квантов низкой энергии не только ближний, но и дальний порядок для образующихся в сильно разбавленных растворах мегакластеров и водных доменов. Указанный результат имеет большое значение в качестве нового исследовательского метода аналитической химии и, в частности, позволяет объяснять хорошо известный в масс-спектрометрии эффект подавления ионов, когда ионы низких концентраций не видны в массспектре, хотя определенно должны в нем присутствовать (поскольку оказываются «упакованы» в высокоразбавленных растворах внутри долгоживущих высокомолекулярных водных комплексов, не разрушаемых при малых концентрациях реагентов). Также Лидия Николаевна Галль является организатором и бессменным руководителем Конгресса «Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине», который объединяет исследователей, занимающихся этими и близким вопросами, и собирается регулярно каждые три года, начиная с 1997 г.

Работам Лидии Николаевны Галль свойствен новаторский дух, стремление к изобретательству. Во всех разработанных ею приборах присутствуют необычные технические решения, позволившие получать высокие аналитические параметры. Именно в ее разработках впервые были использованы статические масс-анализаторы с круглыми границами и последовательность «магнит-электростатик» в двухкаскадных приборах, что позволило получить исключительно высокое качество линии, в частности, для изотопных масс-спектрометров (за счет резкого уменьшения рассеяния ионов в электростатической части масс-анализатора после выделения в магнитном секторе нужных масс); использован трубчатый эмиттер в поверхностно ионизационном источнике, позволивший впервые измерить изотопное отношение в пробе, содержащей 10 000 атомов урана; разработан трехленточный источник для поверхностной ионизации, до сих пор применяемый во всех соответствующих приборах в мире. Ею предложена новая концепция источника с электронной ионизацией и новый способ сбора ионов в плазменном источнике. Традицию работ Лидии Николаевны продолжают ее ученики, с которыми она щедро делилась и делится своими идеями. Среди ее учеников такие выдающиеся масс-спектрометристы и ионные оптики, как А.Н. Веренчиков, В.Д. Саченко, Ю.И. Хасин, Р. Зубарев, Ю. Голиков, М.И. Явор, М. Мурадымов, Н.С. Самсонова и многие другие создатели современных научных приборов и их узлов, разработчики методов расчета ионно-оптических систем: те, чьими трудами создаются современные приборы, которыми пользуется уже не только СССР и Россия, но и все человечество. «Выпускники» ее школы работают в самых разнообразных современных научных лабораториях, центрах и приборостроительных компаниях, разбросанных по всему миру.

Всероссийское масс-спектрометрическое общество, редакция журнала «Масс-спектрометрия», коллеги, ученики, друзья и близкие желают Лидии Николаевне и дальше сохранять присущий ей оптимизм, творческое отношение к жизни и работе, отношение истинного труженика и созидателя, многих лет плодотворной работы, успехов, здоровья, радости и счастья.



Николай Ростиславович Галль К ШЕСТИДЕСЯТИЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

25 июля 2019 г. исполнилось 60 лет со дня рождения заведующего лабораторией физики адсорбционно-десорбционных процессов Физико-технического института им. А.Ф.Иоффе РАН, доктора физико-математических наук профессора Николая Ростиславовича Галля.

Николай Ростиславович Галль окончил Ленинградский Политехнический институт по специальности «физическая электроника» в 1982 г. и с тех пор работает в Физико-техническом институте им А.Ф. Иоффе РАН. Он является высококвалифицированным специалистом в области масс-спектрометрии, электронной спектроскопии, физики поверхности твердого тела и биофизики, автором более 250 научных статей в отечественных и иностранных журналах, 3-х монографий.

В 80-90-х годах прошлого столетия Н.Р. Галль занимался применением метода поверхностной термоионизации к изучению атомных свойств поверхности твердого тела; он является одним из ведущих специалистов мира в области физики поверхностной термоионизации и свойств термоэмиттеров. В эти годы им создан ряд базовых концепций, относящихся к эмиссионным свойствам и термической стабильности термоэмиттеров, взаимодействия их поверхности с потоками частиц, поступающих как из вакуума, так и из объема металла. Это позволило сформулировать научные положения, позволившие повысить точность изотопных измерений методом поверхностной термоиониазции. Развиваемые им представления были использованы для модернизации изотопных масс-спектрометров МИ1201 на комбинате МАЯК, а также при разработке серийного технологического изотопного масс-спектрометра МТИ350T для нужд РосАтома.

В последующие годы Н.Р. Галлем были проведены работы по совершенствованию метода электрораспыления, в частности, его варианта с управляемой фрагментацией и атомизацией образующихся ионов (ЭРИАД). Главный вклад Николай Ростиславович внес в изучение процессов, протекающих в газодинамическом интерфейсе масс-спектрометров с атмосферной ионизацией, в создание единой физической картины этих процессов с учетом одновременно как газодинамических эффектов, так и транспорта ионов в постоянных и радиочастотных полях. Многие его работы в этой области стали классическими и изложены в монографиях и обзорах. На их базе созданы высокоэффективные источники ионов массспектрометров серии Shimadzu LC 2010 и 2020. Почти 10 лет Н.Р. Галль был ведущим консультантом этой компании.

В последние годы основное внимание Н.Р. Галля сфокусировано на использовании метода ЭРИАД для проведения элементных и изотопных измерений, что стало особенно важным в связи с затруднениями в доступе отечественной промышленности к изотопным и элементным масс-спектрометрам, производимым в Европе, США и Японии. Н.Р. Галлем создан новый тип масс-спектрометра на базе комбинации трех технологических решений: компактного масс-спектрографа по схеме типа Маттуха-Герцога, позволяющего регистрировать все ионы одновременно; системы его инверсного питания, позволяющего резко упростить конструкцию источника ионов с атмосферной ионизацией, и технологии

«МС-платформа», обеспечивающей возможность компактной безфланцевой компоновки прибора. Такой тип масс-спектрометра обладает предельно высоким относительным рабочим циклом (duty time), в идеале, приближающемся к 100%.

Для реализации указанных решений Н.Р. Галлем была создана промышленная компания для разработки и пилотного выпуска элементно-изотопных масс-спектрометров, в основном ориентированных на задачи РосАтома. В настоящее время выпущены и уже пошли в серию три типа масс-спектрометров: LowMass для измерения элементного и изотопного состава в диапазоне легких масс (от лития до алюминия); DirectMass для измерения элементного и изотопного состава всей периодической таблицы до урана включительно; TRITIUM для измерения изотопного состава водородно-гелиевых смесей. Первые два масс-спектрометра используют ЭРИАД в качестве метода ионизации.

Работы Н.Р. Галля неоднократно получали премии на конкурсах институтов РАН и предприятий РосАтома; он удостоен ряда правительственных наград.

Много внимания Н.Р. Галль уделяет работам в пограничных с масс-спектрометрией темах, в частности биофизике. Он является многолетним председателем Программного комитета Международного конгресса «Слабые поля и излучения в биологии и медицине», руководителем секции масс-спектрометрии в Программном комитете конференции «Физика — наукам о жизни». Н.Р. Галлем выпущена монография по фундаментальным основам биологии, рассматриваемым с позиций определяющей роли электромагнитных полей и модулированных потоков энергии в живых системах.

Большое внимание Н.Р. Галль уделяет обучению молодежи. Его ученики работают в различ-

ных институтах России, а также в Англии, Японии, Греции, США. В течение десяти лет он читал курс «Физические аналитические моды» на факультете медицинской физики Санкт-Петербургского Политехнического университета, многие годы является председателем ГЭК в Институте физики и телекоммуникаций этого университета.

Интересы Н.Р. Галля не ограничиваются только научной деятельностью. Он является мастером спорта по туризму, неоднократным победителем и призером Всесоюзных и Всероссийских соревнований по технике водного туризма, руководителем многих туристских походов по рекам высшей категории сложности. Он также принимает участие в деятельности ряда общественных и религиозных объединений, является автором монографии, рассматривающей историю России с религиозно-мистических позиций.

Будучи широко эрудированным, высококвалифицированным специалистом, прекрасным педагогом и в высшей степени скромным человеком, доброжелательным и справедливым, Николай Ростиславович Галль пользуется заслуженным авторитетом и уважением не только коллектива лаборатории, которой руководит, но и всех соприкасавшихся с ним по работе сотрудников различных научных институтов и компаний. Он является постоянным участником конференций, проводимых ВМСО, активно содействует изданию журнала «Масс-спектрометрия»

Всероссийское масс-спектрометрическое общество, редакция журнала «Масс-спектрометрия», коллеги, ученики, друзья от всей души поздравляют Николая Ростиславовича Галля с шестидесятилетием со дня рождения, желают ему доброго здоровья и дальнейших успехов в работе на благо отечественной масс-спектрометрии.



Мамырин Борис Александрович К СТОЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

Борис Александрович Мамырин (1919-2007) - известный российский ученый, доктор физико-математических наук, профессор, член-корреспондент РАН (1994), крупнейший специалист в области масс-спектрометрии и ее применений. Основные труды по динамическим масс-спектрометрам, изотопному анализу, фундаментальным физическим константам. Лауреат премии АН СССР им. академика Б.П. Константинова за цикл работ «Исследование и разработка масс-спектрометрического метода контроля производства металлов». В 2000 году Б.А. Мамырину присуждена премия и медаль американского масс-спектрометрического общества «За выдающийся вклад в масс-спектрометрию». В 2005 году Б.А. Мамырину присуждена золотая медаль Всероссийского масс-спектрометрического общества, и он был избран почетным членом BMCO.

Б.А. Мамырин родился 25 мая 1919 года в Липецке. После окончания средней школы в Саратове он в 1937 году поступил на физико-механический факультет Ленинградского Политехнического института (ЛПИ). В 1939 году студент третьего курса Б.А. Мамырин ушел добровольцем на Финскую

войну и служил в подразделении, которое спасало бойцов Красной армии от обморожений с помощью высокочастотных установок. После окончания «зимней войны» вернулся в Ленинград, восстановился в ЛПИ, но проучился всего лишь год до начала Великой Отечественной войны. Борис Александрович был призван в действующую армию, а затем направлен в Академию связи готовить радистов для фронта и разрабатывать новые средства радиосвязи. Вместе с Академией он был эвакуирован в Томск, где жил с женой и родившимся сыном до возвращения в Ленинград в 1945 году.

В 1948 году, получив приглашение от академика А.Ф. Иоффе в Физико-технический институт, капитан Советской армии Б.А. Мамырин демобилизовался из ее рядов и был принят на должность старшего научного сотрудника в лабораторию Ю.А. Дунаева с условием, что в течение года он соберет материал и подготовит диссертацию. Эта лаборатория занималась разделением изотопов в рамках атомного проекта. Как следует из вышеизложенного, у Бориса Александровича не было времени закончить институт и получить диплом, но тем не менее в 1949 году им была написана и успешно защищена кандидатская диссертация по теме «Модулирующие устройства

установок для разделения изотопов урана высокочастотным методом».

Так как работы по разделению и обогащению изотопов требуют знания состава исследуемых веществ, то с начала 50-х годов в Физтехе стала развиваться масс-спектрометрия, и Б.А. Мамырин начал работать в этой области в лаборатории В.М. Дукельского вместе с уже известными физиками-экспериментаторами Н.И. Ионовым, Н.В. Федоренко, Э.Я. Зандберг. Здесь в полной мере проявился талант Бориса Александровича видеть за частным общее, ко всем задачам и проблемам подходить с разных точек зрения, в любом устройстве, приборе или инструменте видеть объект для улучшения, находить слабые места и предлагать новые решения. Одним из основных принципов своей деятельности Б.А. Мамырин всегда считал то, что любая исследовательская работа должна быть доведена до логического конца – внедрение научной разработки в практику или в промышленное производство, создание прибора с улучшенными параметрами или совершенно оригинального устройства, получение численного значения измеряемой величины, будь то фундаментальная физическая константа, рекордная разрешающая способность или число атомов вещества в каком-нибудь объеме.

С одинаковым увлечением Б.А. Мамырин со своими сотрудниками и коллегами из других организаций разрабатывал высоковакуумные металлические уплотнения, допускающие большое число закрытий, ионные источники, модуляторы, широкополосные усилители, фазовращатели, стробоскопические устройства для выделения слабых сигналов, динодные умножители с открытым входом (совместно с М.Р. Айнбундом, Г.С. Вильдгрубе и Н.В. Дунаевской), электрометрические усилители, вакуумные вентили-натекатели и многие другие устройства, которые по сей день широко используются в повседневной экспериментальной практике.

Много публикаций Бориса Александровича посвящено разработке новых методов измерений различных физических величин: импульсных напряжений и токов предельно малой величины, характеристик газового разряда, параметров плазмы при больших плотностях разрядного тока, малых неоднородностей магнитной индукции в постоянных магнитах и др.

В 1966 году Борис Александрович Мамырин блестяще защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по теме «Исследования в области разделения ионов по времени пролета». В середине семидесятых годов ему было присвоено звание профессора. В 1981 году в ФТИ им. А.Ф. Иоффе Б.А. Мамыриным была организована первая в системе Академии наук СССР лаборатория масс-спектрометрии, целью которой было развитие новых методов масс-спектрометрии и ее применение для фундаментальных и прикладных исследований.

Наиболее значимый вклад в науку сделан профессором Мамыриным в области динамической масс-спектрометрии и ее приложений. В отличие от традиционных статических масс-спектрометров,

в которых разделение ионов с разными отношениями массы к заряду происходит в постоянных электрическом и магнитном полях, в динамических приборах ионы подвергаются воздействию переменных высокочастотных электрических полей, и это дает ряд преимуществ по сравнению со статическими масс-спектрометрами. Из существующих в мире в настоящее время примерно 10 различных типов масс-спектрометров 2 типа (магнитный резонансный масс-спектрометр и времяпролетный массрефлектрон) были разработаны и созданы в ФТИ им. А.Ф. Иоффе, и одну из главных ролей в этом сыграл Б.А. Мамырин.

С начала 50-х годов XX-го столетия и до сих пор в ФТИ ведутся работы по созданию и совершенствованию нового типа приборов — магнитного резонансного масс-спектрометра (МРМС). Идея и принцип действия такого прибора были предложены студентом 4-го курса Ленинградского политехнического института В.Б. Фиксом, работа которого была опубликована в 1949 году. Первая статья о реализации этой идеи появилась в 1953 году, и авторами ее были Н.И. Ионов, Б.А. Мамырин и В.Б. Фикс. В течение следующих пятнадцати лет магнитные резонансные приборы развивались под руководством и при непосредственном участии Б.А. Мамырина по двум направлениям: аналитические масс-спектрометры с высокой чувствительностью и приборы с рекордно высокой разрешающей способностью для измерения фундаментальных физических констант. Большой вклад в теорию МРМС, в понимание режимов его работы, достижение высоких аналитических характеристик прибора и многочисленные применения внесли сотрудники лаборатории Б.А. Мамырина: А.А. Французов, Б.Н. Шустров, Г.С. Ануфриев, С.А. Алексеенко, Н.Н. Аруев, Е.Л. Байдаков и др. В настоящее время в мире существует всего шесть таких приборов, но, к сожалению, действующими являются только три из них. Все эти масс-спектрометры находятся в ФТИ им. А.Ф. Иоффе.

Благодаря чрезвычайно высокой чувствительности МРМС (порядка 30 000 атомов легкого изотопа 3 Не в камере анализатора объемом около 2 литров) нашли применение в исследованиях по изотопии гелия и других инертных газов. Известно, что изотоп ⁴Не является продуктом распада трансурановых элементов, а изотоп ³Не есть или продукт синтеза ядер дейтерия, или продукт распада тяжелого изотопа водорода — трития. Поэтому отношение содержания изотопов ³He/⁴He может дать информацию о процессах, происходящих в природе: в мантии и коре Земли, на Луне, на Солнце, в солнечном ветре, в техногенных материалах, в метеоритах, прилетевших из космоса, в железомарганцевых конкрециях со дна морей и океанов. Вероятно, следует сказать, что были выполнены тысячи анализов газовых, жидких и твердых проб, отобранных на разных континентах, в различных странах, на Луне, на разных высотах и глубинах.

В работах Б.А. Мамырина с коллегами по изучению изотопии гелия в природных и техногенных объектах были получены фундаментальные результаты, и три из них зарегистрированы в качестве открытий.

Измерения изотопного отношения ${}^{3}\text{He}/{}^{4}\text{He}$ в вулканических газах Камчатки и в воде из гейзеров Исландии привели к обнаружению аномально высокого содержания ³Не и к открытию в мантии Земли реликтового гелия, сохранившегося со времени ее образования. Это явилось предметом открытия № 253, зарегистрированного в 1982 году, авторами которого стали Б.А. Мамырин, Г.С. Ануфриев, И.Л. Каменский, И.Н. Толстихин, Л.В. Хабарин. В 1990 году было зарегистрировано открытие № 68 Б.А. Мамырина, В.И. Кононова, Б.Г. Поляка, которое установило глобальную связь отношения ³He/⁴He и тепловых потоков в коре континентов Земли. Исследования проникновения гелия в твердые тела при их деформировании привели к открытию эффекта дислокационно-динамической диффузии, которое было зарегистрировано под № 50 в 1997 году. Авторами его стали Б.А. Мамырин, О.В. Клявин, Л.В. Хабарин, Ю.М. Чернов, В.С. Юденич.

Измерения фундаментальных физических констант стали еще одним применением МРМС. Принцип действия резонансных приборов дал возможность Б.А. Мамырину и его коллегам чрезвычайно точно измерить циклотронные частоты ионов, и, зная их массу, определить циклотронную частоту протона. Отношение частоты спиновой прецессии протона, то есть частоты ядерно-магнитного резонанса в воде, к циклотронной частоте протона, измеренные в одном и том же магнитном поле, дает значение магнитного момента протона в ядерных магнетонах μ_p/μ_N . Эта величина является одной из важных электромагнитных физических констант, так как непосредственно связана с гиромагнитным отношением протона и числом Фарадея и определяет их величину. Б.А. Мамырин возглавлял и непосредственно участвовал в измерениях $\mu_{\text{p}}/\mu_{\text{N}}$ в середине 60-х годов совместно с А.А. Французовым, а в начале 70-х годов – с Н.Н. Аруевым и С.А. Алексеенко. В последней работе значение μ_p/μ_N удалось измерить с наивысшей в мире точностью (относительная погрешность 0.43 ррт). Этот результат без изменения вошел в официальную таблицу фундаментальных физических констант 1973 года и долгие годы определял значения многих электромагнитных физических констант. После признания этих работ Б.А. Мамырина мировым научным сообществом он был избран в состав рабочей группы по фундаментальных физическим константам международного Комитета по данным для науки и техники и был его членом до последних дней жизни.

Еще одно важное применение MPMC обусловлено его чрезвычайно высокой абсолютной чувствительностью (\sim 3 × 10⁴ атомов ³Не в объеме анализатора) и большим динамическим диапазоном (\sim 10¹¹). В середине 70-х годов возникла необходимость уточнения периода полураспада трития. Все существовавшие к тому времени методы определения требовали абсолютных измерений количества материнского элемента трития или дочернего элемента ³Не, либо выделяющейся при β -распаде трития энергии. Б.А. Мамыриным и его сотрудниками (Ю.А. Акуловым, Н.Н. Аруевым, Л.В. Хабариным, В.С. Юдени-

чем) был предложен и реализован способ измерения $T_{1/2}$ трития, основанный на относительных измерениях отношения ${}^3{\rm He}/{}^4{\rm He}$. Важным преимуществом этого способа было то, что время экспозиции пробы, содержащей смесь трития и ${}^4{\rm He}$, составляло всего $1{-}2$ года, а в других работах времена экспозиции достигали десяти лет и более. Полученное значение периода полураспада трития составило (12.296 ± 0.017) года и является одним из самых точных.

Наибольшую известность в научном мире получила работа Бориса Александровича Мамырина и его коллег (В.И. Каратаева, Д.В. Шмикка и В.И. Загулина) 1973 года, в которой был представлен безмагнитный времяпролетный масс-спектрометр, в дальнейшем получивший название «масс-рефлектрон Мамырина». Этот прибор обладает высокой разрешающей способностью и чувствительностью, быстродействием и неограниченным диапазоном измеряемых масс. Благодаря уникальным аналитическим характеристикам масс-рефлектроны нашли широчайшее применение в различных областях науки (органическая химия, биология, экология, протеомика, фармакология и др.) и техники для контроля быстро протекающих технологических процессов. Простота в изготовлении и юстировке, высокая надежность и постоянство параметров, а также достаточно низкая стоимость приборов сделали их самыми востребованными. В настоящее время масс-рефлектроны выпускаются практически всеми приборостроительными фирмами мира. В нашей стране серийно выпускались приборы ФТИАН-3, -4, -5, МХ-5302. Промышленный выпуск масс-рефлектронов позволил оснастить большинство металлургических комбинатов России и республик бывшего СССР системами непрерывного контроля процессов конвертерного производства стали, меди, никеля, а также доменных процессов и процессов вакуумного переплава стали. За работы по организации промышленного выпуска и широкое внедрения масс-рефлектронов на металлургических комбинатах страны Б.А. Мамырин в 1982 году был награжден орденом Трудового Красного Знамени и ему была присуждена премия Президиума АН СССР им. академика Б.П. Константинова. Работы по использованию масс-рефлектронов для контроля за протеканием технологических процессов в металлургической, нефтяной, газовой, химической промышленности продолжаются учениками Бориса Александровича.

Б.А. Мамырин проработал в ФТИ им. А.Ф. Иоффе более 50 лет, за это время им опубликовано порядка 350 работ, среди них 2 монографии (совместно с И.Н. Толстихиным), 4 патента, около 35 авторских свидетельств, множество тезисов докладов на различных конференциях, симпозиумах, школах и около 200 статей в журналах, сборниках, книгах.

Под его руководством было защищено более 20 кандидатских и 3 докторских диссертации.

В 1994 году Борис Александрович Мамырин был избран членом-корреспондентом Российской академии наук по Отделению физических наук. По инициативе Б.А. Мамырина и В.Л. Тальрозе в 2000 году в Санкт Петербурге была организована секция масс-

спектрометрии как часть Российского химического общества им. Д.И. Менделеева, объединившая масс-спектрометристов из учебных и исследовательских институтов города.

В народе говорят, что талантливый человек талантлив во всем, вот так и с Б.А. Мамыриным. К любому делу, за которое брался, он относился творчески, а поиск и нахождение интересного решения доставляло ему удовольствие. Достаточно сказать, что домашний кот Мамыриных по кличке Мюллер, знал и выполнял около 20 команд (вот вам и Куклачев!). Борис Александрович пользовался большим уважением не только как известный всему миру ученый, но и как человек, общение с которым было приятным и интересным. Этому способствовали его доброжелательность, чувство юмора, умение выслушать

и понять собеседника, а также готовность оказать помощь. Светлый образ Бориса Александровича Мамырина хранится в памяти его учеников и коллег.

Н.Н. Аруев 1 , Л.Н. Галль 2 , В.Л. Столярова 3

- ¹ Физико—технический институт им. А.Ф. Иоффе Российской академии наук, Россия, 194021, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 26. E-mail aruev.mass@mail.ioffe.ru
- ² Институт аналитического приборостроения Российской академии наук, Россия, 190103, Санкт-Петербург, Рижский проспект, 26.
- ³ Институт химии Санкт-Петербургского государственного университета, Россия, 199034, Университетская наб., 7/9

Изучение реакции конденсации анилина с ацетоном в условиях электрораспылительной ионизации

Денис Олегович Кулешов*¹, Дмитрий Михайлович Мазур^{2*}, Иван Александрович Громов³, Елизавета Николаевна Алексеюк⁴, Николай Ростиславович Галль³, Ольга Владимировна Полякова², Альберт Тарасович Лебедев², Лидия Николаевна Галль¹

- ¹ Институт аналитического приборостроения РАН, Рижский проспект 26, Санкт-Петербург, 190103, Россия,
- ² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Ленинские горы 1, Москва, 119991, Россия e-mail: neodmitrii@gmail.com
- ³ Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН, Политехническая улица 26, Санкт-Петербург, 194021, Россия
- ⁴ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Политехническая улица 29, Санкт-Петербург, 195251, Россия e-mail: hellchemist@yandex.ru

Поступила в редакцию 01.08.2019 г.; после переработки -05.08.2019 г.

doi: 10.25703/MS.2019.16.33

Настоящая работа посвящена изучению реакции конденсации анилина с ацетоном в условиях ионизации электрораспылением (ИЭР). Описана экспериментальная установка, позволяющая проводить реакции в условиях ИЭР с возможностью накопления продуктов реакций. Продукты реакции конденсации анилина с ацетоном были проанализированы методом газовой хроматографии — масс-спектрометрии. Установлено, что данная реакция при распылении в условиях высокого содержания муравьиной кислоты протекает с образованием N-фенилформамида и N,N'-дифенилметанимидамида, а также 1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолина, являющегося единственным продуктом реакции анилина с ацетоном. Таким образом, классическая реакция образования основания Шиффа кардинально меняет направление. Полученные с использованием предложенной экспериментальной установки результаты открывают новые перспективы как для изучения протекания химических реакций в заряженных микрокаплях, так и для применения ИЭР в качестве препаративного способа синтеза органических соединений.

Ключевые слова: электрораспылительная ионизация, препаративный электроспрей, 1,2-дигидро-2,2,4-триметил-хинолин, образование C-C и C-N связей.

Study of aniline and acetone condensation reaction under conditions of electrospray ionization

D.O. Kuleshov*1, D.M. Mazur^{2*}, I.A. Gromov^{1,3}, E.N. Alekseyuk⁴, N.R. Gall^{1,3}, O.V. Polyakova², A.T. Lebedev², L.N. Gall¹

The present article deals with the study of condensation reaction between aniline and acetone under conditions of electrospray ionization. An experimental setup for carrying out the reaction under conditions of electrospray ionization with a possibility to accumulate reaction products is described. All reaction mixtures were analyzed using gas chromatography/mass spectrometry. The major identified products were N-phenylformamide and N, N'-diphenylmethaneimidamide (reaction products of aniline with formic acid), as well as 1,2-dihydro-2,2,4-trimethylquinoline (reaction product of aniline with acetone). Thus, classic reaction of Shiff bases formation dramatically changes its direction. The results obtained using proposed experimental setup open new prospects both for studying of chemical reactions in charged microdroplets and for the use of electrospray as a preparative method of synthesis of organic compounds.

Keywords: electrospray ionization, preparative electrospray, 1,2-dihydro-2,2,4-trimethylquinoline, C-C and C-N bond formation.

¹ Insitute for Analytical Instrumentation RAS, Rizhskii avenue 26, St. Petersburg, 190103, Russia,

² Organic Chemistry Department, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1, 119991, Moscow, Russia

³ Ioffe Institute RAS, Polytechnicheskaya Street 26, St. Petersburg, 194021, Russia

⁴ Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Polytechnic Street 29, St. Petersburg, 195251, Russia

Введение

Ионизация электрораспылением (электроспрей, ИЭР) на сегодняшний день является самым распространенным методом анализа нелетучих полярных органических молекул, в том числе высокомолекулярных биомолекул. Факел электроспрея представляет собой ансамбль заряженных микро- и нанокапель распыленного растворителя, содержащих в себе молекулы анализируемой пробы. В ходе масспектрометрических экспериментов было установлено, что в данных микро- и нанокаплях могут проходить как простые, так и сложные многостадийные химические реакции [1–6].

Возможность управлять размером капли, ее температурой и составом растворителя — важнейшими физико-химическими характеристиками, определяющими кинетику протекающих реакций, позволяет рассматривать факел электрораспылительной ионизации как уникальную возможность проведения

химического синтеза [7]. Продукты реакции могут быть как накоплены на сорбентах в области электрораспыления с целью дальнейшего изучения или использования, так и направлены в масс-спектрометр для анализа [8]. Этот процесс достаточно легко реализовать путем применения транспортных капилляров [9], либо организацией специального электрического поля, направляющего ионизованные продукты реакций к интерфейсу масс-спектрометра [10].

Таким образом, на основе масс-спектрометрии

Таким образом, на основе масс-спектрометрии ИЭР представляется возможным создать аппаратный комплекс, сочетающий в себе возможность управляемого химического синтеза с одновременным масс-спектрометрическим контролем его протекания в реальном времени. Настоящая работа посвящена первой части исследований по созданию такого комплекса, а именно изучению протекания реакций в условиях электрораспыления. Поскольку одними из наиболее перспективных для осуществления в условиях электрораспыления являются реакции,

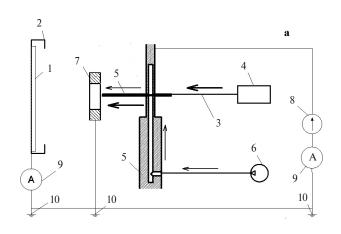


Рис. 1. Схематическое изображение экспериментальной установки: 1 — бумажный фильтр «белая лента», 2 — сетчатый коллектор, 3 —металлический капилляр подачи раствора, 4 — шприцевой насос, 5 — система подачи воздуха к распыляемому раствору, 6 — компрессор подачи воздуха Fubag 24 л; 7 — кольцевой противоэлектрод; 8 — высоковольтный источник питания до 5 кВ, 9 — цифровые мультиметры; 10 — заземление. Жирными стрелками показано направление потока растворителя, тонкими — потока воздуха

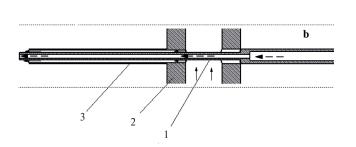


Рис. 2. Система подачи воздуха и распыляемого раствора. 1 — распылительный капилляр; 2 — стенка основного воздуховода; 3 — распылительное устройство с подачей газа. Пунктирной стрелкой показано направление подачи раствора, а сплошной — направление потока газа

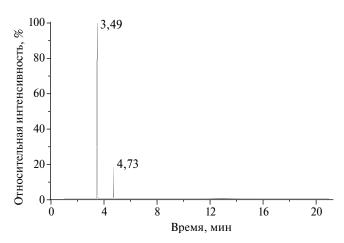


Рис. 3. Хроматограмма по полному ионному току пробы, полученной смешением 4.5 мл 10% p-p муравьиной кислоты в ацетоне и 0.5 мл анилина. Анилин — 3.49 мин и N-(пропан-2-илиден)анилин — 4.73 мин.

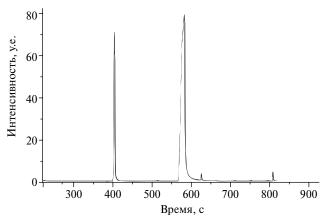


Рис. 4. Хроматограмма по полному ионному току пробы, полученной распылением 4,5 мл 10% p-р муравьиной кислоты в ацетоне и 0.5 мл анилина. Анилин — 402.8 с; N-фенилформамид — 582.2 с; 1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолин — 625.2 с; N,N'-дифенилметанимидамид — 808.2 с.

катализируемые кислотами и основаниями [1, 11], в качестве модельной выбрана реакция конденсации анилина с ацетоном.

Экспериментальная часть

Экспериментальное оборудование и реактивы. В проведенных экспериментах были использованы следующие реактивы: ацетон технический, анилин квалификации «ХЧ», муравьиная кислота квалификации «ЧДА». Хроматомасс-спектрометрический анализ продуктов реакций проводили по стандартной методике на приборе Pegasus IVD с времяпролетным масс-анализатором фирмы LECO (США) и массспектрометре с тройным квадруполем TSQ 8000 совмещенным с газовым хроматографом TRACE 1310 фирмы Thermo Scientific (США).

Для осуществления исследований химических реакций в факеле электрораспыления была создана экспериментальная установка, схема которой представлена на рисунке 1.

$$+$$
 0 $\frac{HCOOH}{-H_2O}$

Схема 1. Реакция конденсации анилина с ацетоном с образованием имина.

Сбор непрореагировавших веществ и продуктов реакции, протекающей в условиях электрораспыления, осуществляли на бумажный фильтр «белая лента» диаметром 9 см (1), закрепленный на сетчатом коллекторе (2). Для подачи распыляемого раствора использовали шприцевой насос NE-300 (4). Раствор подавали через металлический капилляр (3), который в системе (5) входил в систему подачи воздуха. Устройство сочетания подачи раствора и воздуха к месту распыления раствора представлено на рисунке 2. В этой системе распылительный капилляр (1) с внешним диаметром 0.45 мм герметично закрепляли в соединительном устройстве, установленном в стенке воздуховода (2), к которому

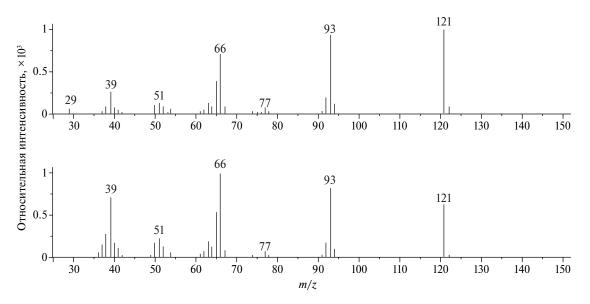


Рис. 5. Библиотечный (NIST14) и экспериментальный масс-спектр ЭИ N-фенилформамида

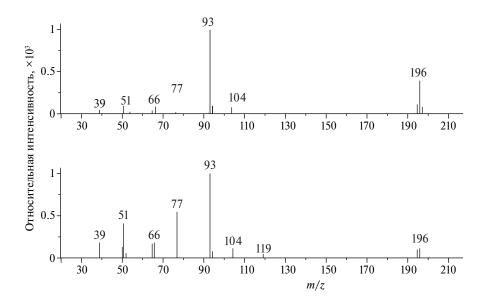


Рис. 6. Библиотечный (NIST14) и экспериментальный масс-спектр ЭИ N,N'-дифенилметанимидамида

Схема 2. Образование 1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолина при конденсации анилина с ацетоном в условиях ИЭР.

с внешней стороны подсоединен металлический капилляр подачи пробы с внешним диаметром 0.8 мм. С противоположной стороны в стенке воздуховода соосно распылительному капилляру закреплен воздуховодный капилляр (3), через который осуществлялась продольная подача газа с целью улучшения процесса электрораспыления, получения возможности использовать высокие потоки раствора вплоть до 100 мкл мин⁻¹ и обеспечения переноса заряженных капель на бумажный фильтр.

Электрораспыление подготовленных проб осуществляли в продольном потоке воздуха. Воздух подавался с помощью компрессора Fubag с ресивером на 24 л (6) через систему подачи распыляемого раствора с поддувом воздуха (5), как показано на рисунке 1. Скорость потока воздуха контролировали анемометром.

Электрическая схема электрораспыления (рис. 1) состоит из распылительного капилляра, кольцевого противоэлектрода (9), сетчатого коллектора, высоковольтного источника питания (10) и двух цифровых мультиметров (11). Высокий потенциал, необ-

ходимый для электрораспыления, создавался между кольцевым противоэлектродом и распылительным капилляром. Добавление кольцевого противоэлектрода позволяет увеличить долю заряженных капель, долетающих до бумажного фильтра. В системе измеряли общий ток электрораспыления и ток на сетчатом коллекторе после его полного смачивания, что позволяло оценить долю заряженных частиц долетевших до фильтра.

Реакция конденсации анилина с ацетоном. Для изучения реакции конденсации анилина с ацетоном готовили три пробы — растворы муравьиной кислоты в ацетоне с объемной долей кислоты 10%, 1%, 0.1%. К каждой пробе объемом 4.5 мл добавляли 0.5 мл анилина, полученную смесь быстро перемешивали. Инсулиновым шприцем сразу же отбирали аликвоту реакционной смеси (1 мл) и распыляли с помощью шприцевого насоса.

Параметры электрораспыления были одинаковы во всех экспериментах и имели следующие значения: скорость подачи пробы -100 мкл мин $^{-1}$, на-

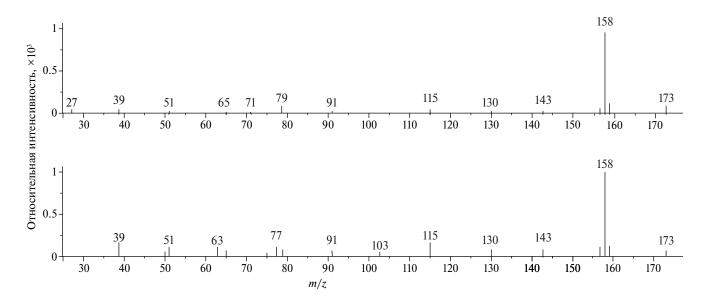


Рис. 7. Библиотечный (NIST14) и экспериментальный масс-спектр ЭИ 1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолина

пряжение распыления — 3200 В, скорость потока спутного газа — 1.1 л мин⁻¹, расстояние от кольцевого электрода до сетчатого коллектора — 50 мм. После распыления всей аликвоты (сбор продуктов реакции происходил на бумажном фильтре) накопленная смесь продуктов и исходных веществ, нанесенная на фильтровальную бумагу, смывалась с фильтра дихлорметаном. Для этого фильтр помещали в колбу с 15 мл дихлорметана и экстрагировали в течение 15 мин в ультразвуковой ванне. Процедуру повторяли еще 2 раза. Затем объединенный экстракт упаривали на роторном испарителе до 1 мл и вводили в инжектор хроматографа.

Анализ методом ГХ/МС. Все экстракты анализировали методом газовой хроматографии — массспектрометрии (ГХ/МС) с электронной ионизацией (ЭИ). Аликвоту дихлорметанового экстракта (0.1 мкл) вводили в инжектор хроматографа (270°С). Разделение проводили на капиллярной силиконовой колонке DB-5 (30 м или 15 м), температурный режим: 50° C (2 мин) — 10° C мин $^{-1}$ — 280° C (10 мин). Энергия ионизации — 70° B, температура источника ионизации — 250° C, сканируемые массы 29-450 Да.

Результаты и обсуждение

Анализ реакционной смеси сразу после смешивания 4.5 мл 10% p-p муравьиной кислоты в ацетоне и 0.5 мл анилина, т.е. без использования ИЭР, методом ГХ/МС, показал присутствие двух пиков (рис. 3), обусловленных анилином и N-(пропан-2-илиден) анилином (схема 1). Предполагалось, что взаимодействие анилина с ацетоном в присутствии кислоты в условиях электрораспыления будет протекать с образованием тех же продуктов реакции, что и в обычных условиях, но значительно быстрее. Фактически, речь шла о возможном увеличении выхода основания Шиффа в условиях эксперимента.

Однако в ходе хроматомасс-спектрометрического анализа были обнаружены продукты реакции в условиях электрораспыления, которые не наблюдались при проведении реакции в конденсированной фазе. На хроматограмме по полному току экстракта пробы, полученной распылением 4.5 мл 10% раствора муравьиной кислоты в ацетоне и 0.5 мл анилина (рис. 4) присутствуют 4 пика. Среди продуктов реакции анилина с ацетоном в присутствии муравьиной кислоты преобладали соединения, образующиеся в результате взаимодействия анилина и кислоты: N-фенилформамид и N,N'-дифенилметанимидамид (рис. 5 и 6). Подобный результат можно объяснить наличием более активного электрофильного центра в муравьиной кислоте, чем в ацетоне и, как следствие, преобладанием реакции между кислотой и анилином с образованием N-фенилформамида и N,N'-дифенилметанимидамида. Таким образом, в условиях эксперимента наблюдается кардинальное изменение направления взаимодействия реагентов. Продукты реакции анилина с муравьиной кислотой составили более 90%.

Ожидаемый N-(пропан-2-илиден)анилин в анализируемой смеси не присутствовал, однако, был обнаружен другой продукт взаимодействия анилина и ацетона – 1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолин (рис. 7). Хотя на первый взгляд образование такого соединения кажется странным, его получение можно достаточно просто объснить, исходя из кислотно катализируемых процессов енолизации, нуклеофильной атаки, электрофильного замещения в ароматическом кольце и дегидратации (схема 2). N-(пропан-2-илиден)анилин является интермедиатом этого превращения (путь 1, схема 2) или вообще не образуется (путь 2, схема 2). Напротив достаточно быстро протекает многостадийная реакция образования 1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолина. Примечательно, что проведение аналогичной реакции в конденсированной фазе описано в литературе, но требует использования дополнительных катализаторов или реактивов [12–15].

Образование данного продукта в значительно более мягких условиях ИЭР является очень важным синтетическим результатом, демонстрирующим уникальные возможности проведения реакций в заряженных микрокаплях.

Выводы

Особенности протекания реакции анилина с ацетоном, катализируемой муравьиной кислотой, были изучены на новой экспериментальной установке, предназначенной для исследования химических реакций в условиях электрораспыления. Установлено, что данная реакция в условиях высокого содержания муравьиной кислоты протекает с образованием N-фенилформамида и N, N'-дифенилметанимидамида, являющихся продуктами взаимодействия анилина с муравьиной кислотой, 1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолина, являющегося продуктом реакции анилина с ацетоном. Классический же продукт этой реакции в колбе – N-(пропан-2-илиден)анилин не образуется. Напротив, введение реакционной смеси в инжектор ГХ (без использования ИЭР) приводит исключительно к этому стандартному продукту. Использование предложенной экспериментальной установки открывает новые перспективы как для изучения протекания химических реакций, так и для применения электрораспыления в качестве препаративного способа синтеза органических соединений.

Финансирование работы

Работа частично выполнена в рамках НИР 0074-2019-0009 (номер гос. регистрации АААА-А19-119053190069-2), входящей в состав гос. задания № 075-00780-19-02 ИАП РАН; частично профинансирована Фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере в рамках проекта «Разработка препаративного микрореактора в виде ионного источника массспектрометра» (договор 14368ГУ/2019).

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- Girod M., Moyano E., Campbell D.I., Cooks R.G. Accelerated bimolecular reactions in microdroplets studied by desorption electrospray ionization mass spectrometry // Chem. Sci. 2011. Vol. 2, N 3. P. 501–510.
- Badu-Tawiah A.K., Campbell D.I., Cooks R.G. Reactions of microsolvated organic compounds at ambient surfaces: droplet velocity, charge state, and solvent effects // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2012. Vol. 23, N 6. P. 1077–1084.
- 3. Rehman A. Methods of electrospray chemical synthesis and device for use therein: $\pi a \pi$. 8926801 CIIIA. 2015.
- Badu-Tawiah A.K., Cyriac J., Cooks R.G. Reactions of organic ions at ambient surfaces in a solvent-free environment // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2012. Vol. 23, N 5. P. 842–849.
- Marquez C.A., Wang H., Fabbretti F., Metzger J.O. Electrontransfer-catalyzed dimerization of trans-anethole: Detection of the distonic tetramethylene radical cation intermediate by extractive electrospray ionization mass spectrometry // J. Am. Chem. Soc. 2008. Vol. 130, N 51. P. 17208–17209.
- Perry R.H., Splendore M., Chien A., Davis N.K., Zare R.N. Detecting reaction intermediates in liquids on the millisecond time scale using desorption electrospray ionization // Angew. Chem. Int. Ed. 2011. Vol. 50, N 1. P. 250–254.
- Müller T., Badu-Tawiah A., Cooks R.G. Accelerated carbon carbon bond-forming reactions in preparative electrospray // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012. Vol. 51, N 47. P. 11832–11835.
- 8. Lebedev A. T. Ambient ionization mass spectrometry // Russian Chemical Reviews. 2015. Vol. 84, N 7. P. 665.
- 9. Громов И.А., Самсонова Н.С., Галль Н.Р. Влияние объемного заряда на перенос заряженных частиц, генерируемых при электрораспылении в скрещенных газодинамическом и электрическом полях // Письма в ЖТФ. 2019. Т. 45, № 4. С. 28.
- Fomina N.S., Kretinina A.V., Masyukevich S.V., Bulovich S.V., Lapushkin M.N., Gall L.N., Gall N.R. Transport of ions and charged droplets from the atmospheric region into a gas dynamic interface // *J. Anal. Chem.* 2013. Vol. 68, N 13. P. 1151–1157.
- Espy R.D., Wleklinski M., Yan X., Cooks R.G. Beyond the flask: reactions on the fly in ambient mass spectrometry // *TrAC Trends Anal. Chem.* 2014. Vol. 57. P. 135–146.

- 12. Li Y., Wu C., Huang J., Su W. Mild and Convenient synthesis of 1, 2-dihydroquinolines from anilines and acetone catalyzed by ytterbium (III) triflate in ionic liquids // *Synth. Commun.* 2006. Vol. 36, N 20. P. 3065–3073.
- Григорьева Н.Г., Филиппова Н.А., Гатаулин А.Р., Бубеннов С.В., Аглиуллин М.Р., Кутепов Б.И., Нама Н. Алюмосиликаты с различной пористой структурой в синтезе 2, 2, 4-триметил-1, 2-дигидрохинолина и N-фенил-2-пропанимина // Изв. Акад. наук. Сер. хим. 2017. №. 11. С. 2115—2121.
- Theoclitou M.E., Robinson L.A. Novel facile synthesis of 2,2,4-substituted 1,2-dihydroquinolines via a modified Skraup reaction // *Tetrahedron Lett.* 2002. Vol. 43, N 21. P. 3907–3910.
- Казанский Б.А. Сборник 4 «Синтезы органических препаратов». Москва: Издательство иностранной литературы, 1953. 194 с.

References

- Girod M., Moyano E., Campbell D.I. et al. // Chem. Sci. 2011. Vol. 2, N 3. P. 501–510.
- Badu-Tawiah A.K., Campbell D.I., Cooks R.G. // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2012. Vol. 23, N 6. P. 1077–1084.
- Rehman A. Methods of electrospray chemical synthesis and device for use therein: pat. 8926801 USA. – 2015.
- Badu-Tawiah A. K., Cyriac J., Cooks R.G. // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2012. Vol. 23, N 5. P. 842

 –849.
- Marquez C.A., Wang H., Fabbretti F. et al. // J. Am. Chem. Soc. 2008. Vol. 130, N 51. P. 17208–17209.
- Perry R.H., Splendore M., Chien A. et al. // Angew. Chem., Int. Ed. 2011. Vol. 50, 1. P. 250–254.
- Müller T., Badu-Tawiah A., Cooks R.G. // Angew. Chem., Int. Ed. 2012. V. 51, 47. P. 11832–11835.
- 8. Lebedev A.T. // Russian Chemical Reviews. 2015. Vol. 84. №. 7. P. 665.
- Gromov I.A., Samsonova N.S., Gall N.R. // Pisma v zhurnal tekhnicheskoi fiziki. 2019. Vol. 4. P. 28.
- Fomina N.S., Kretinina A.V., Masyukevich S.V. et al. // J. Anal. Chem. 2013. Vol. 68, N 13. P. 1151–1157.
- Espy R.D., Wleklinski M., Yan X. et al. // TrAC Trends Anal. Chem. 2014. Vol. 57. P. 135–146.
- Li Y., Wu C., Huang J. et al. // Synth. Commun. 2006. Vol. 36, N 20. P. 3065–3073.
- 13. Grygorieva N.G., Philippova N.A., Gataulin A.R. et al. // Izvestiya Akademii nauk. Seriya Khimicheskaya. 2017. Vol. 11. P. 2115–2121.
- Theoclitou M.E., Robinson L.A. // Tetrahedron Lett. 2002. Vol. 43, N 21. P. 3907-3910.
- Kazansky B.A. Sbornik 4 "Sintezy organicheskih preparatov". Moskva: Izdatelstvo inostrannoi literatury, 1953. 194 p.

п-Метоксифенацилбромид – универсальный реагент для определения алкилфосфоновых и алкилметилфосфоновых кислот методами высокоэффективной жидкостной и газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием

Тимур Муратович Байгильдиев^{1*}, Михаил Фёдорович Вокуев¹, Дмитрий Владимирович Орешкин², Аркадий Владимирович Браун², Иван Александрович Годовиков³, Игорь Владимирович Рыбальченко², Игорь Александрович Родин¹

Поступила в редакцию 29.07.2019 г.; после переработки 12.08.2019 г.

doi: 10.25703/MS.2019.16.31

180

Предложен универсальный реагент — n-метоксифенацилбромид — для дериватизации полярных продуктов деструкции (маркеров) отравляющих веществ нервно-паралитического действия, позволяющий проводить их определение методами высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием и газовой хроматографии в комбинации с масс-спектрометрией высокого разрешения. В ходе исследования оптимизированы условия реакции дериватизации алкилфосфоновых и алкилметилфосфоновых кислот этим реагентом, выявлены особенности и общие закономерности формирования MC^1 и MC^2 спектров производных, а также подобраны условия их хроматографического разделения двумя независимыми методами анализа. Достигнутые пределы обнаружения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием находятся в диапазоне от 0.02 до 0.2 нг мл $^{-1}$, а методом газовой хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием высокого разрешения — в диапазоне от 10 до 50 нг мл $^{-1}$.

Ключевые слова: маркеры отравляющих веществ; дериватизация; высокоэффективная жидкостная хроматография; газовая хроматография; тандемная масс-спектрометрия; масс-спектрометрия высокого разрешения.

p-Methoxyphenacyl bromide – a multipurpose reagent for the determination of alkylphosphonic and alkylmethylphosphonic acids by high-performance liquid chromatography and gas chromatography with mass spectrometric detection

T.M. Baygildiev^{1*}, M.F. Vokuev¹, D.V. Oreshkin², A.V. Braun², I.A. Godovikov³, I.V. Rybalchenko², I.A. Rodin¹

A multipurpose reagent for the derivatization of polar degradation products (markers) of nerve agents was proposed. It allows to perform determination of these markers by high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection and gas chromatography with high resolution mass spectrometry. Derivatization reaction conditions were optimized for the interaction of alkylphosphonic (APA) and alkymethylphosphonic acids (AMPA) with the reagent. Electrospray ionization and electron ionization spectra of derivates were obtained in MS^1 and MS^2 mode. General patterns of mass spectra formation were identified for each group of compounds. Liquid and gas chromatography conditions were selected to ensure complete separation and detection of AMPA and APA derivates us-

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.

² 27 Научный Центр Министерства обороны Российской Федерации, Россия, 105005, Москва, Бригадирский переулок, д. 13.

³ Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН, Россия, 119334, Москва, ул. Вавилова, 28 E-mail: timurbaychem@yandex.ru

¹ Lomonosov Moscow State University, Chemistry department, Russia, 119991, Moscow

² Laboratory for the Chemical and Analytical Control of the Military Research Centre, Russia, 105005, Moscow

³ A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Science, Russia, 119334, Moscow
E-mail: timurbaychem@yandex.ru

ing two independent analytical techniques. The achieved detection limits by high-performance liquid chromatograph./ tandem mass spectrometry were in the range from 0.02 to 0.2 ng mL $^{-1}$, and by gas chromatography/ high resolution mass spectrometry - in the range from 10 to 50 ng mL $^{-1}$.

Keywords: derivatization; high-performance liquid chromatography; gas chromatography; tandem mass spectrometry; high resolution mass spectrometry; nerve agents

Введение

О-Алкилалкилфторфосфонаты и О-алкилалкил(ди алкиламиноэтилтиол)фосфонаты (зарин, зоман, VX и их гомологи) относятся к отравляющим веществам (ОВ) нервно-паралитического действия, строгий контроль за которыми предусмотрен положениями и списками запрещенных химикатов Конвенции о запрещении химического оружия [1]. Ввиду ограниченной стойкости данных веществ в окружающей среде и в биологических средах, их выявление в аналитических пробах принято осуществлять, регистрируя наличие продуктов их гидролиза (метаболизма) – алкилфосфоновых и алкилалкилфосфоновых кислот (маркеров ОВ) методами хроматомасс-спектрометрии [2-8]. Системой контроля качества анализа, принятой Организацией по запрещению химического оружия (ОЗХО), предписано проводить идентификацию маркеров ОВ, как минимум, двумя независимыми аналитическими методами [9], среди которых, как наиболее эффективные, признаны методы газовой (ГХ/МС) и жидкостной (ВЭЖХ/МС) хроматомасс-спектрометрии. В последнее время в ОЗХО особое внимание уделяется методам анализа проб со следовым содержанием маркеров OB (trace samples) в диапазоне концентраций от десятых долей до десятков нанограмм в миллилитре. Это предъявляет особые требования к стадиям пробоподготовки к хроматомасс-спектрометрическому анализу (очистка, концентрирование, дериватизация), среди которых дериватизация занимает ключевое место.

Высокая полярность и относительно низкие значения молекулярных масс алкилфосфоновых (АФК) и алкилметилфосфоновых (АМФК) кислот затрудняют их прямое определение как методом ГХ, так и методом обращено-фазовой ВЭЖХ, которое проблематично вследствие слабого удерживания аналитов на сорбенте колонки и элюирования компонентов в «мертвом времени», что проявляется в недостаточной чувствительности их обнаружения [10, 11]. Использование реакций дериватизации, приводящих к блокированию гидроксильных групп АФК и АМФК, позволяет увеличить молекулярную массу и снизить полярность соединений, и, таким образом, существенно уменьшить пределы обнаружения и улучшить метрологические характеристики определения как методом ГХ/МС, так и ВЭЖХ/МС.

В наибольшей степени исследованы и реализованы в виде стандартных процедур способы дериватизации АФК и АМФК для ГХ-МС с получением триметилсилильных, метильных, реже ацильных производных [12]. Однако эффективных универсальных методов дериватизации, пригодных как для ГХ/МС, так и для ВЭЖХ-МС до настоящего времени предложено не было. Вместе с тем, наличие универсальных процедур дериватизации позволило бы, на-

ряду с повышением чувствительности, существенно упростить и ускорить процесс получения одних и тех же производных, применимых как для ГХ/МС, так и для ВЭЖХ/МС анализа.

Целью настоящей работы явилось исследование *п*-метоксифенацилбромида как универсального дериватизирующего реагента для получения производных наиболее приоритетных алкилфосфоновых и алкилметилфосфоновых кислот в пробоподготовке для анализа методами ГХ-МС высокого разрешения и ВЭЖХ-МС/МС.

Экспериментальная часть

Растворы и реагенты. В работе использовали следующие соединения: метилфосфоновая кислота (МФК), этилфосфоновая кислота (ЭФК), пропилфосфоновая кислота ($\Pi\Phi K$), этилметилфосфоновая кислота (ЭМФК), изопропилметилфосфоновая кислота $(и \Pi p M \Phi K)$, изобутилметилфосфоновая кислота (иБуМФК), и пинаколилметилфосфоновая кислота (ПинМФК) с чистотой > 98% (Sigma Aldrich, США), *п*-метоксифенацилбромид (ПМФБ) с чистотой > 98% (Sigma Aldrich, США), карбонат калия с чистотой > 99% (Merck, Германия), триэтиламин с чистотой > 99% (Acros Organics, США), ацетонитрил (Panreac, HPLC grade, Испания), кислота муравьиная с чистотой > 98% (*Panreac*, Испания), деионизованная вода (после очистки системой Milli-Q (Millipore, США)), углеводородный стандарт ASTM D2887 Quantitative *Calibration Solution (Sigma*, Германия).

Приготовление рабочих растворов и подвижных фаз. Исходные растворы АФК и АМФК (1 мг мл $^{-1}$) готовили растворением 10 мг соответствующих АФК и АМФК в 10 мл ацетонитрила. Дальнейшие разбавления исходных растворов осуществляли при помощи деионизованной воды. Рабочий раствор ПМФБ (10 мг мл $^{-1}$) получали растворением 100 мг ПМФБ в 10 мл ацетонитрила. Рабочий раствор триэтиламина с концентрацией 5 мг мл $^{-1}$ готовили разбавлением 7 мкл чистого триэтиламина в 993 мкл ацетонитрила. Водная подвижная фаза была приготовлена растворением 1 мл муравьиной кислоты в 1 л деионизованной воды. Исходные растворы хранили в холодильнике при -20 °C, а подвижные фазы готовили в день проведения анализа.

Дериватизация АФК и АМФК *п*-метоксифенацилбромидом. В полипропиленовых пробирках к ацетонитрильному раствору исследуемых кислот объемом 1 мл добавляли 100 мкл ацетонитрильного раствора ПМФБ с концентрацией 10 мг мл⁻¹ и 20 мкл раствора триэтиламина в ацетонитриле с концентрацией 5 мг мл⁻¹. Далее проводили реакцию в термостате при температуре 80 °C в течение 40 мин. После охлаждения растворы разбавляли водой в 10 раз (100 мкл раствора и 900 мкл воды) и перемещали в стеклянные пробирки для хроматографического анализа.

Условия определения продуктов дериватизации АФК и АМФК методом ГХ/МС. В работе использовали газовый хроматограф «HP 7890A» (Agilent Technologies, США) в сочетании с времяпролетным масс-спектрометром высокого разрешения (МСВР) «Q-ТОГ 7200», оборудованный источником электронной и химической ионизации (Agilent Technologies, США). Хроматографическое разделение проводили на кварцевой капиллярной колонке с неподвижной жидкой фазой *DB*-5*MS*, длиной 30 м, внутренним диаметром 0.25 мм, толщиной фазы 0.25 мкм. Разделение проводили в режиме программирования температуры: $40 \, ^{\circ}\text{C} - 1 \, \text{мин}$, нагрев от $40 \, ^{\circ}$ до 280 °C со скоростью 30 °C мин $^{-1}$, 280 °C - 25 мин. Температура инжектора 250 °C, температура интерфейса 290 °C. В качестве газа-носителя использовали гелий со скоростью потока 1 мл мин $^{-1}$. Объем вводимой пробы составлял 1 мкл.

Масс-спектрометрическое детектирование проводили со следующими параметрами: электронная ионизация (70 эВ), температура источника ионов — 230 °С, температура масс-фильтра — 150 °С, диапазон сканируемых масс — от 40 до 500 а.е.м., частота сканирования — 10000 скан сек $^{-1}$. Для детектирования продуктов реакции дериватизации АМФК с ПМФБ использовали следующие ионные реакции с их оптимальными значениями энергии соударения: ЭМФК-ПМФБ m/z 272 \rightarrow m/z 135.0446 (5 эВ), иПрМФК-ПМФБ m/z 286 \rightarrow m/z 135.0446 (10 эВ), ПинМФК-ПМФБ m/z 300 \rightarrow m/z 135.0446 (10 эВ), ПинМФК-ПМФБ m/z 328 \rightarrow m/z 135.0446 (10 эВ).

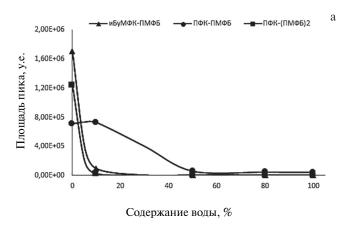
Условия определения продуктов дериватизации АФК и АМФК методом ВЭЖХ-МС/МС. В работе использовали систему, состоящую из жидкостного хроматографа *Dionex Ultimate* 3000 (США) и тандемного квадрупольного масс-спектрометрического детектора *AB Sciex Qtrap* 3200 (Канада) с линейной ионной ловушкой, оснащенного ионизацией электрораспылением (ИЭР). Обработку данных про-

водили при помощи программного обеспечения Analyst 1.5.1 (Канада). Для хроматографического разделения использовали колонку Acclaim RSLC C18 120 Å (150 × 2.1 мм), диаметр зерна сорбента 3 мкм (Dionex, США) при скорости потока подвижной фазы 0.4 мл мин $^{-1}$. Подвижная фаза состояла из 0.1% водного раствора муравьиной кислоты (элюент А) и ацетонитрила (элюент Б). Использовали следующий режим градиентного элюирования: 0–1 мин 10% Б, 1–13 мин 10–90% Б, 13–17 мин 90% Б, 17–18 мин 90–10% Б, 18–22 мин 10% Б. Объем вводимой пробы составил 20 мкл.

Масс-спектрометрическое детектирование проводили с использованием ионизации электрораспылением в режиме регистрации положительно заряженных ионов при следующих параметрах: температура переходного капилляра 350 °С, напряжение на распыляющем капилляре +4500 В, давление газа для распыления подвижной фазы в источнике ионов 30 рsi, давление осущающего газа 40 рsi. Для детектирования продуктов реакции дериватизации использовали выбранные реакции, представленные в таблице 1.

Обсуждение результатов

Дериватизация. Ранее для дериватизации МФК нами был предложен реагент *n*-бромфенацилбромид (ПБФБ) [13, 14] и было показано, что при массспектрометрическом детектировании производных с ПБФБ происходит расщепление сигнала ионапредшественника производных за счет наличия атома брома в бензольном кольце, что приводит к снижению интенсивности сигнала в режиме мониторинга выбранных реакций. Поэтому в данной работе для дериватизации нами был предложен реагент, молекулы производных которого не содержат в своей структуре атомов брома, хлора или серы. Также для успешного определения производных методом ГХ/МС на колонках с неполярной неподвижной фазой в молекуле реагента не должно быть полярных групп (-ОН, -СООН), как правило, приводящих к уширению хроматографического пика. На наш взгляд, ПМФБ удовлетворяет двум этим критериям.



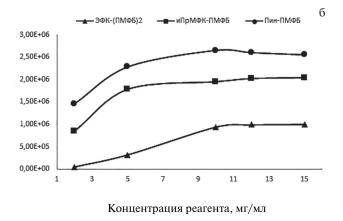


Рис. 1. Зависимость площадей пиков продуктов реакции дериватизации АФК и АМФК от содержания воды (а) в реакционной смеси и концентрации реагента (б)

Tr. 6	1 V MO	/MC	АФИ	АМФИ	- DOWN MC/MC
Таолина	II. Условия IVIC	:/MC-летектирования пr	юизволных АФК и	АМФК метолом	и ВЭЖХ-MC/MC

Производное	m/z (1)	m/z (2)	Потенциал декластеризации, В	Энергия соударений, В	Тип перехода
мау пмаг	2.15	121	40	20	количественный
МФК-ПМФБ	245	149	40	35	качественный
ЭФК-ПМФБ	250	121	40	27	количественный
ЭФК-ПМФВ	259	149	40	15	качественный
ПФК-ПМФБ	273	121	40	30	количественный
ПФК-ПМФВ	2/3	149	40	17	качественный
МФК-(ПМФБ) ₂	393	227	40	20	количественный
МФК-(ПМФВ)2	393	121	40	60	качественный
ЭФК-(ПМФБ)2	407	241	30	10	количественный
ЭФК-(ПМФВ) ₂		121	30	50	качественный
ПФК-(ПМФБ)2	421	255	40	10	количественный
$\Pi\Phi K$ - $(\Pi M\Phi D)_2$		121		50	качественный
ЭМФК-ПМФБ	273	121	40	30	количественный
ЭМФК-ПМФВ		149		17	качественный
	245	121	40	20	количественный
иПрМФК-ПМФБ	287	121	45	30	*****************
	287	149	43	20	качественные
	245	121	40	20	количественный
иБуМФК-ПМФБ	301	121	40	35	
		149		23	качественные
	245	121	40	20	количественный
ПинМФК-ПМФБ	220	245	35	15	
	329	149	33	22	качественные

При взаимодействии АФК и АМФК с ПМФБ могут протекать реакции, представленные на схеме 1. Реакция дериватизации представляет S_N2 процесс, реализуемый за счет нуклеофильной атаки метиленовой группы ПМФБ анионом АФК или АМФК. Для протекания реакции необходимо создать щелочную среду, чтобы произошла диссоциация АФК или АМФК с образованием активного аниона. Для создания щелочной среды использовали органические и неорганические основания — триэтиламин и карбонат калия. Поскольку известно, что α -позиция карбонильной группы является предпочтительной для S_N2 процессов [15], то замещение брома протекает эффективно и выход реакции высок.

Было изучено влияние температуры, времени термостатирования, содержания воды в реакционной смеси, концентрации реагента и основания на выход реакций АФК и АМФК с ПМФБ. Варьированием данных параметров удалось провести дериватизацию АМФК, а также получить продукты МФК с ПМФБ как по одной, так и по двум ОН-группам. Было обнаружено, что значительное влияние на выход производных АМФК и АФК по двум ОН-группам оказывают содержание воды в растворе и концентрация реагента.

Для совместного определения АФК и АМФК в виде производных с ПМФБ необходимо выбрать параметры проведения реакции, чтобы выходы продуктов реакции дериватизации были максимальным.

Учитывая, что в ходе дериватизации семи рассматриваемых соединений образуется десять продуктов (ацилирование по одной и двум ОН-группам), для облегчения выбора оптимальных условий проведения реакции был использован статистический показатель D_n [16, 17], который рассчитывали по следующей формуле:

$$D_n = \sqrt[n]{\prod_{i=1}^n d_i} ,$$

где D_n — общая относительная площадь пиков продуктов реакции (%), d_i — отношение площади пика i-ого производного в j-ом эксперименте к максимальной площади пика i-ого производного в рамках всего эксперимента однопараметрической оптимизации (%), n — количество продуктов реакции. Данный коэффициент позволяет выбрать наиболее подходящее значение оптимизируемого параметра, при котором наибольшее число производных имеют максимальную площадь. Чем выше значение данного показателя, тем предпочтительнее условия реакции дериватизации.

Для изучения влияния содержания воды на выход продуктов реакции дериватизации, готовили растворы АФК и АМФК объемом 1 мл с концентрацией 1 мкг мл⁻¹ в полипропиленовых пробирках с различным содержанием воды в ацетонитриле (0, 10, 50, 80, 100 % об.). К полученным растворам до-

$$A\Phi K-(\Pi M\Phi B)_{2}$$

$$A\Phi K \Pi M\Phi B$$

$$A\Phi K-\Pi M\Phi B$$

$$A\Phi K \Pi M\Phi B$$

$$A\Phi K-\Pi M\Phi B$$

$$A\Phi K \Pi M\Phi B$$

$$A\Phi K-\Pi M\Phi B$$

$$A\Phi K \Pi M\Phi B$$

$$A\Phi K-\Pi M\Phi B$$

$$A\Phi K \Pi M\Phi B$$

Схема 1

бавляли 100 мкл раствора ПМФБ в ацетонитриле (10 мг мл⁻¹) и 20 мкл водного раствора карбоната калия (20 мг мл⁻¹). Реакцию дериватизации проводили при 80 °С в течение 40 мин. Полученные растворы охлаждали до комнатной температуры и разбавляли в 10 раз водой перед анализом методом ВЭЖХ-МС/МС. В результате было обнаружено (рис. 1а), что небольшое содержание воды (до 10%) значительно снижает (в среднем в 20 раз) выход реакции дериватизации АМФК и АФК по двум ОН-группам, однако практически не влияет на выход продуктов реакции дериватизации АФК по одной ОН-группе. Дальнейшее увеличение содержания воды сильно снижает

выход реакции АФК по одной ОН-группе. Максимальное значение коэффициента $D_n = 97.9$ может быть получено при проведении реакции дериватизации в 100% ацетонитриле.

После обнаружения негативного влияния воды на протекание реакции дериватизации было решено заменить карбонат калия, плохо растворимый в ацетонитриле, на органическое основание — триэтиламин. При использовании триэтиламина показатель $D_n = 84$ оказался больше, чем в случае с карбонатом калия $D_n = 82$. Поэтому в дальнейшем в качестве основания было решено использовать триэтиламин. После выбора основания подбирали его оптималь-

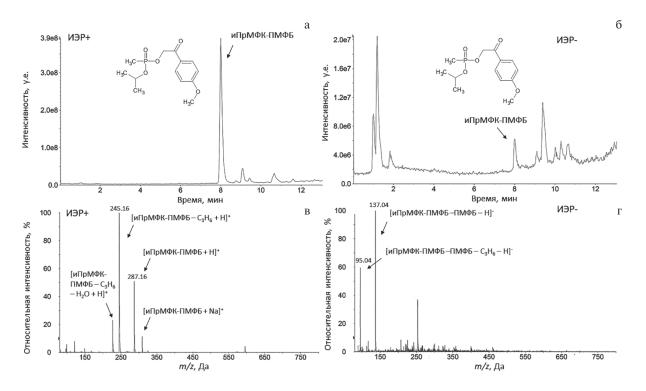


Рис. 2. Высокоэффективные жидкостные хроматограммы (ИЭР) продукта реакции иПрМФК с ПМФБ в режиме регистрации положительно (а) и отрицательно (б) заряженных ионов. Соответствующие масс-спектры производного иПрМФК в режиме регистрации положительно (в) и отрицательно заряженных ионов (г)

Таблица 2. Значения статистического показателя *Dn*, полученные при оптимизации реакции дериватизации АФК и АМФК

c(Et₃N), мг мл ⁻¹	1	5	10	15	20
D_n , %	72	<u>96</u>	87	85	80
c(H ₂ O), %	0	10	50	80	100
D_n , %	<u>97.9</u>	9.6	0.4	0.3	0.3
$c(\Pi M \Phi B)$, мг мл ⁻¹	2	5	10	12	15
D_n , %	28	70	<u>91</u>	89	90
Время реакции, мин	20	40	60	80	100
D_n , %	63	<u>85</u>	87	90	91

ную концентрацию. К 1 мл растворов фосфоновых кислот добавляли 20 мкл растворов триэтиламина в ацетонитриле с концентрациями 1, 5, 10, 15, 20 мг мл $^{-1}$. Максимальное значение показателя D_n было достигнуто при концентрации триэтиламина равной 5 мг мл $^{-1}$ (табл. 2). Далее проводили подбор оптимальной концентрации ПМФБ в диапазоне от 2 до 15 мг мл $^{-1}$. Из зависимостей, представленных на рисунке 16 и значений коэффициентов D_n для те-

стируемых концентраций реагента видно, что оптимальная концентрация реагента равна 10 мг мл^{-1} .

На заключительном этапе проводили оптимизацию времени проведения реакции дериватизации. Реакцию проводили при температуре 80 °C в течение 20, 40, 60, 80 и 100 мин. По графическим зависимостям площадей продуктов реакции от времени было невозможно определить оптимальное время реакции, так как при длительном времени процесса выход производных АФК по двум ОН-группам увеличивался, а по одной ОН-группе снижался, что делало неинформативными данные зависимости. Однако благодаря коэффициенту D_n (табл. 2) удалось найти оптимальное время проведения реакции дериватизации АФК и АМФК, которое составило 40 мин. При дальнейшем увеличении времени проведения реакции коэффициент D_n увеличивался незначительно.

Температуру термостатирования не варьировали, так как ранее [14] было выяснено, что реакция дериватизации очень медленно протекает при комнатной температуре, а наилучшая скорость может быть

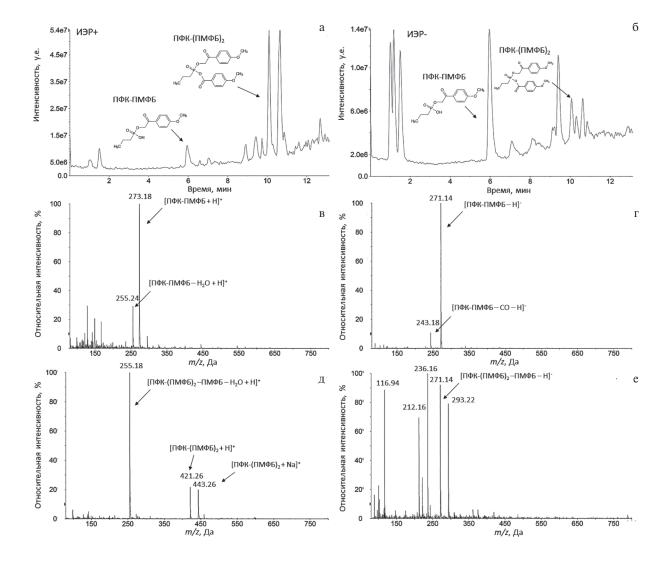


Рис. 3. Высокоэффективные жидкостные хроматограммы (ИЭР) продукта реакции ПФК с ПМФБ в режиме регистрации положительно (а) и отрицательно (б) заряженных ионов. Соответствующие масс-спектры производных ПФК по одной ОН-группе (в) и двум ОН-группам (д) в режиме регистрации положительно заряженных ионов. Масс-спектры производных ПФК по одной ОН-группе (г) и двум ОН-группам (е) в режиме регистрации отрицательно заряженных ионов

Маркер	МФК- ПМФБ	ЭФК- ПМФБ	ПФК- ПМФБ	МФК- (ПМФБ) ₂	ЭФК- (ПМФБ) ₂	ПФК- (ПМФБ) ₂	ЭМФК- ПМФБ	иПрМФК- ПМФБ	иБуМФК- ПМФБ	Пин- ПМФБ
t _{R,} мин	4.52 ± 0.04	5.16 ± 0.04	5.96 ± 0.05	8.81 ± 0.09	9.41 ± 0.03	10.00 ± 0.01	7.33 ± 0.05	7.98 ± 0.02	8.94 ± 0.03	10.1 ± 0.1
k'	3.11	3.69	4.42	7.01	7.55	8.09	5.67	6.25	7.12	8.21
N×10 ³ , ТТ/м	56	73	79	321	412	329	211	252	325	174
R_s	_	3.20	3.77	_	3.53	3.63	_	3.83	5.84	5.70

Таблица 3. Хроматографические параметры разделения производных АФК и АМФК в условиях ВЭЖХ-МС/МС

достигнута при температуре близкой к температуре кипения растворителя, в котором проводится реакция дериватизации. В сводной таблице 2 приведены значения показателя D_n , полученные на всех стадиях оптимизации.

Особенности масс-спектров произволных и АМФК в условиях ионизации электрораспылением и электронной ионизации. Масс-спектры производных АФК и АМФК (рис. 2а, б) в условиях ИЭР были получены в режиме регистрации отрицательно и положительно заряженных ионов с предварительным хроматографическим разделением на обращенно-фазовой колонке Acclaim RSLC C18, так как в растворе находится большой избыток реагента, который может приводить к подавлению сигналов производных. В режиме регистрации положительно заряженных ионов для всех производных АМФК наблюдали протонированные молекулы (рис. 2в), которые, однако, также частично подвергались фрагментации с образованием протонированной молекулы производного МФК с массой к заряду 245 Да. В режиме

регистрации отрицательно заряженных ионов было обнаружено, что депротонированные молекулы формирующихся производных нестабильны (рис. 2г), так как в масс-спектрах наблюдались только сигналы, соответствующие депротонированным молекулам исходных АМФК.

Похожая закономерность в образовании массспектров производных была замечена и для АФК. Производные АФК по двум ОН-группам были успешно обнаружены в режиме регистрации положительно заряженных ионов и также были нестабильны в режиме регистрации отрицательно заряженных ионов (рис. 3. б, г, е). Однако производные АФК по одной ОН-группе наблюдались как в режиме регистрации отрицательно, так и положительно заряженных ионов, так как в структуре производных остается одна непрореагировавшая ОН-группа, которая в условиях ИЭР может существовать как в депротонированной, так и протонированной форме. Таким образом, для совместного чувствительного определения АФК и АМФК наиболее подходящим является режим регистрации положительно заря-

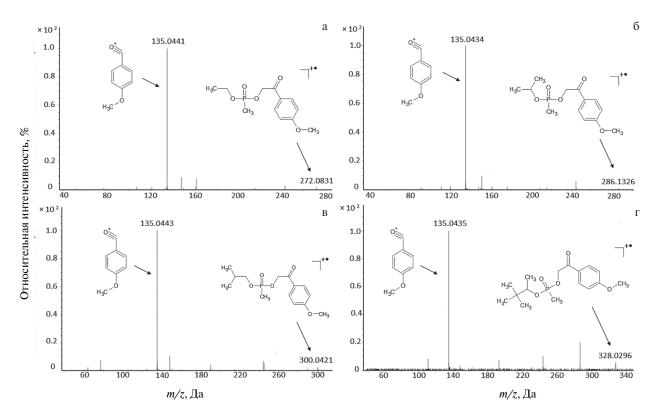


Рис. 4. Масс-спектры электронной ионизации ЭМФК-ПМФБ (а), иПрМФК-ПМФБ (б), иБуМФК-ПМФБ (в) и ПинМФК-ПМФБ (г)

Таблица 4. Концентрационные и абсолютные пределы обнаружения, достигнутые методами ГХ/МСВР и ВЭЖХ-МС/МС

Метод	Вещество в форме производного	Предел обнаружения, нг мл ⁻¹	Предел обнаружения, пг
<u>~</u>	ЭМФК-ПМФБ	10	10
LX-MCBP	иПрМФК-ПМФБ	10	10
X-N	иБуМФК-ПМФБ	50	50
	ПинМФК-ПМФБ	50	50
	МФК-(ПМФБ) $_2$	0.2	4
ИС	ЭФК-(ПМФБ)2	0.2	4
ВЭЖХ-МС/МС	ПФК-(ПМФБ)2	0.1	2
X-N	ЭМФК-ПМФБ	0.02	0.4
ЭЖ	иПрМФК-ПМФБ	0.02	0.4
Ĕ	иБуМФК-ПМФБ	0.02	0.4
	ПинМФК-ПМФБ	0.02	0.4

женных ионов, так как все производные могут быть определены одновременно.

На следующей стадии работы для всех производных $A\Phi K$ и $AM\Phi K$ были получены MC^2 спектры ионов-продуктов. Наиболее интенсивными сигналами в масс-спектрах практически всех анализируемых соединений являлись сигналы с m/z 149 и 121 (схе-

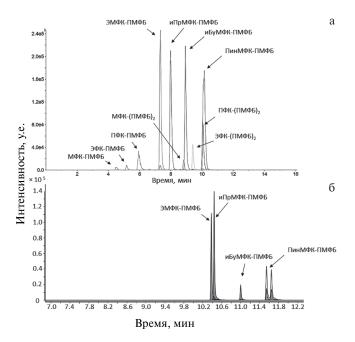


Рис. 5. Хроматограмма смеси 100 нг мл $^{-1}$ продуктов реакции смесей $A\Phi K$ и $AM\Phi K$ с $\Pi M\Phi B$ в режиме мониторинга выбранных реакций, полученная методом B9XX-MC/MC (а). Хроматограмма 1000 нг мл $^{-1}$ смеси $A\Phi K$ и $AM\Phi K$ по точным значениям масс молекулярных ионов, полученная методом $\Gamma X/MCBP$ (б)

ма 2), которые соответствуют положительно заряженным ионам – продуктам, входящим в структуру реагента. Однако в масс-спектрах АФК по двум ОНгруппам могут быть зарегистрированы интенсивные более характеристичные сигналы с m/z 227, 241 и 255, которые в своей структуре содержат фрагменты как АФК, так и реагента (схема 2). Полученные MC^1 и MC^2 спектры могут быть использованы как для идентификации широкого круга АФК и АМФК по характеристичным массам в режимах сканирования, так и для количественного анализа в режиме мониторинга выбранных реакций. Для последнего режима были подобраны оптимальные значения потенциала декластеризации и энергии соударений для всех сигналов ионов-предшественников производных и наиболее интенсивных сигналов ионов-продуктов (таблица 1).

При регистрации масс-спектров аналитов методом ГХ-МСВР с электронной ионизаций пиков производных АФК не обнаружено, что обусловлено их низкой летучестью из-за полярности производных АФК по одной ОН-группе и слишком высокой молекулярной массой производных по двум ОН-группам. Для производных АМФК с ПМФБ удалось получить масс-спектры электронной ионизации (ЭИ), важной особенностью которых является наличие молекулярных ионов производных (рис. 4), что ранее не удавалось наблюдать для производных АМФК с традиционными дериватизирующими реагентами. Пики молекулярных ионов могут быть использованы для количественного анализа, и идентификации как выбранных аналитов, так и близкородственных фосфорорганических соединений, способных вступать в реакцию с ПМФБ. При фрагментации пиков молекулярных ионов в MC^2 спектрах производных АМФК наиболее интенсивным является сигнал с m/z 135, который является фрагментом молекулы $\Pi M \Phi B$, он также присутствует и в спектрах MC^1 производных АМФК (рис. 4).

Выбор условий хроматографического разделения в условиях ВЭЖХ-МС/МС и ГХ-МС/МС высокого разрешения. При регистрации хроматограмм в режиме выбранных ионных реакций (МС/МС) или массспектров высокого разрешения (МСВР) во многих случаях снижаются требования к хроматографическому разделению, однако, поскольку практически у всех производных АМФК в масс-спектрах ИЭР присутствует общий наиболее интенсивный сигнал с *m/z* 245, то для более чувствительного и точного количественного анализа необходимо добиться максимального хроматографического разделения между пиками производных АМФК, а также пиком производного МФК по одной ОН-группе.

Так как хроматограммы получали в режиме регистрации положительно заряженных ионов и производные АФК по одной ОН-группе обладают кислотными свойствами, то для минимизации размывания хроматографических пиков и для увеличения доли положительно заряженных протонированных частиц в камере источника ионов масс-спектрометра использовали подвижную фазу на основе 0.1% раство-

 $R_1 = Me_1$, Et., Pr. $R_2 = Et_1$, I-Pr., I-Bu, Pin-

Схема 2

ра муравьиной кислоты. Для достижения большей эффективности хроматографического разделения и минимизации времени анализа был применен режим градиентного элюирования, детально описанный в экспериментальной части. На стадии выбора режима градиентного элюирования на начальном и конечном изократических участках варьировали соотношение компонентов подвижных фаз А и Б, а также длительность перехода от начального соотношения подвижных фаз к конечному. Критерием выбора программы градиентного элюирования являлось достижение высоких факторов удерживания аналитов (> 2), а также максимальной эффективности хроматографической колонки при условии полного разделения производных АМФК. На рисунке 5а представлена хроматограмма с содержанием АФК и $AM\Phi K$ 100 нг мл $^{-1}$, полученная после проведения реакции дериватизации и разбавления раствора в 10 раз водой. Величины аналитического сигнала приведены по выбранным наиболее интенсивным ионным реакциям. Вторые, и в некоторых случаях третьи, ионные реакции (табл. 1), а также времена удерживания использовали для качественного подтверждения присутствия конкретного аналита. Полученные значения времени удерживания, факторов удерживания, разрешения и эффективности хроматографической колонки для анализируемых соединений в выбранных условиях разделения представлены в таблице 3.

Хроматограмма, полученная методом ГХ/МСВР, представлена на рисунке 5б. Для оптимизации хроматографического разделения была выбрана программа с нагревом от 30 °C мин⁻¹ до 280 °C с выходом на плато к 25 мин. Данная температурная программа позволяет обнаруживать как высококипящие неполярные соединения, так и получать хорошо разрешенные пики производных АМФК с ПМФБ.

Оценка пределов обнаружения АФК и АМФК в условиях ВЭЖХ-МС/МС и ГХ-МС/МС. Предел обнаружения определяли, как концентрацию, при которой достигается соотношение сигнала анализируемой пробы к шуму бланковой пробы равное 3:1. Для этого готовили растворы АФК и АМФК в ацетонитриле с низкой концентрацией в области предполагаемого предела обнаружения и проводили реакцию дериватизации. После завершения реакции дериватизации из полученных растворов отбирали 1 мкл и вводили в ГХ-МСВР систему. Для анализа методом ВЭЖХ-МС/МС растворы в ацетонитриле предварительно упаривали в токе воздуха при температуре 82 °C, растворяли в 200 мкл смеси вода: ацетонитрил (90:10 по объему) и вводили 20 мкл в хроматограф. Концентрационные и абсолютные ПО, полученные двумя методами представлены в таблице 4. Пределы обнаружения для АФК представлены для производных по двум ОН-группам, так как отношение сигнал шум для производных по двум ОН-группам в 2.5–5 раз больше, чем для производных по одной ОН-группе.

Из таблицы 4 видно, что для АФК и АМФК методом ВЭЖХ-МС/МС достигнуты пределы обнаружения в диапазоне от 0.02 до 0.2 нг мл⁻¹, а методом ГХ-МСВР в диапазоне от 10 до 50 нг мл⁻¹, что в целом превосходит известные на сегодняшний день уровни чувствительности детектирования маркеров ОВ с использованием других реагентов. Дальнейшее снижение пределов обнаружения может быть достигнуто за счет применения более современного и чувствительного оборудования либо использования дополнительной стадии концентрирования.

Заключение

В результате проведенного исследования предложен универсальный реагент для совместного определе-

ния АФК и АМФК методами ВЭЖХ-МС/МС и ГХ/ МСВР. Совместное использование двух методов анализа делает результаты более надежными, а применение одного дериватизирующего агента существенно ускоряет и упрощает процедуру пробоподготовки, так один конечный экстракт практически сразу может быть успешно проанализирован двумя методами анализа. Были подобраны и оптимизированы условия, позволяющие проводить дериватизацию АФК и АМ Φ К. Получены МС¹ и МС² спектры ИЭР и ЭИ производных анализируемых соединений, а также показаны особенности и закономерности их формирования. На основе интерпретации MC^1 и MC^2 спектров выбраны характеристичные сигналы, позволяющие проводить надежную идентификацию и чувствительное определение. Подобраны условия хроматографического разделения аналитов, позволяющие достичь хорошего разрешения за приемлемое время анализа. Оценена чувствительность определения АФК и АМФК в форме производных с ПМФБ методами ВЭЖХ-МС/МС и ГХ-МСВР. Показано, что методом ВЭЖХ-МС/МС могут быть достигнуты очень низкие пределы обнаружения АФК и АМФК $(0.02 \text{ до } 0.2 \text{ нг мл}^{-1})$, а пределы обнаружения АМФК, полученные методом ГХ-МСВР, превосходят описанные в литературе. Полученные результаты являются отправной точкой для дальнейших исследований по определению выбранных соединений в различных реальных объектах, в частности в биомедицинских пробах, которые подлежат анализу в целях выявления фактов применения отравляющих веществ.

Финансирование работы

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19—13-00057) на Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- Convention on the prohibition of the development, production, stockpiling and use of chemical weapons and their destruction. 2005. URL: https://www.opcw.org/sites/default/files/documents/CWC/CWC_en.pdf (дата обращения: 20.07.2019).
- Read R.W., Black R.M. Rapid screening procedures for the hydrolysis products of chemical warfare agents using positive and negative ion liquid chromatography-mass spectrometry with atmospheric pressure chemical ionization // J. Chromatogr. A. 1999. Vol. 862, N 2. P. 169–177.
- Creasy W.R. Postcolumn derivatization liquid chromatography/mass spectrometry for detection of chemical-weapons-related compounds // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 1999. Vol. 10, N 5. P. 440–447.
- 4. Katagi M., Tatsuno M., Nishikawa M., Tsuchihashi H. Online solid-phase extraction liquid chromatography-continu-

- ous flow frit fast atom bombardment mass spectrometric and tandem mass spectrometric determination of hydrolysis products of nerve agents alkyl methylphosphonic acids by *p*-bromophenacyl derivatization // *J. Chromatogr. A.* 1999. Vol. 833, N 2. P. 169–179.
- Black R.M., Muir B. Derivatisation reactions in the chromatographic analysis of chemical warfare agents and their degradation products // J. Chromatogr. A. 2003. Vol. 1000, N 1-2. P. 253–281.
- Liu Q., Hu X., Xie J. Determination of nerve agent degradation products in environmental samples by liquid chromatography—time-of-flight mass spectrometry with electrospray ionization // Anal. Chim. Acta. 2004. Vol. 512, N 1. P. 93–101.
- Richardson D.D., Caruso J.A. Derivatization of organophosphorus nerve agent degradation products for gas chromatography with ICPMS and TOF-MS detection // Anal. Bioanal. Chem. 2007. Vol. 388, N 4. P. 809–823.
- 8. John H., Worek F., Thiermann H. LC-MS-based procedures for monitoring of toxic organophosphorus compounds and verification of pesticide and nerve agent poisoning // *Anal. Bioanal. Chem.* 2008. Vol. 391, N 1. P. 97–116.
- 9. Work instruction for the reporting of the results of the OPCW proficiency tests. / Quality Management System Document No.: QDOC/LAB/WI/BioPT04, Issue No.: 3. 2019. URL: https://www.opcw.org (дата обращения 20.07.2019).
- Hayes T.L., Kenny D.V., Hernon-Kenny L. Feasibility of direct analysis of saliva and urine for phosphonic acids and thiodiglycol-related species associated with exposure to chemical warfare agents using LC-MS/MS // J. Med. Chem. Def. 2004. Vol. 2. P. 121–144.
- Baygildiev T., Zatirakha A., Rodin I., Braun A., Stavrianidi A., Koryagina N., Rybalchenko I., Shpigun O. Rapid IC-MS/MS determination of methylphosphonic acid in urine of rats exposed to organophosphorus nerve agents // *J. Chro*matogr. B. 2017. Vol. 1058. P. 32–39.
- 12. Recommended operating procedures for CWC-related analysis / The Ministry of Foreign Affairs of Finland and University of Helsinki; Ed. P. Vanninen. Helsinki, 2011, 809 p.
- Rodin I.A., Baygildiev T.M., Stavrianidi A.N., Braun A.V., Rybalchenko I.V., Shpigun O.A. Hydrophilic interaction liquid chromatography tandem mass spectrometry methylphosphonic acid determination in water samples after derivatization with p-bromophenacyl bromide // Chromatographia. 2015. Vol. 78, N 7–8. P. 585–591.
- 14. Baygildiev T.M., Rodin I.A., Stavrianidi A.N., Braun A.V., Lebedev A.T., Rybalchenko I.V. Shpigun O.A. Hydrophilic interaction liquid chromatography—tandem mass spectrometry methylphosponic and alkyl methylphosphonic acids determination in environmental samples after pre-column derivatization with p-bromophenacyl bromide // J. Chromatogr. A. 2016. Vol. 1442. P. 19—25.
- Carey F.A., Sundberg R.J. Advanced organic chemistry, Part A: Structure and Mechanisms. NY: Springer, 2007. 582 p.
- Laric Z.R. Design of experiments in chemical engineering. A practical guide. Weinheim: John Wiley & Sons, 2004.
 P. 157–184.
- 17. Sarvin B., Fedorova E., Shpigun O., Titova M., Nikitin M., Kochkin D., Rodin I., Stavrianidi A. LC-MS determination

of steroidal glycosides from Dioscorea deltoidea Wall cell suspension culture: Optimization of pre-LC-MS procedure parameters by Latin Square design // *J. Chromatogr. B.* 2018. Vol. 1080. P. 64–70.

References

- URL: https://www.opcw.org/sites/default/files/documents/CWC/ CWC_en.pdf (reference date: 20.07.2019).
- Read R.W., Black R.M. // J. Chromatogr. A. 1999. Vol. 862, N 2. P. 169–177.
- Creasy W.R. // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 1999. Vol. 10, N 5. P. 440– 447
- Katagi M., Tatsuno M., Nishikawa M., et al. // J. Chromatogr. A. 1999. Vol. 833. P. 169–179.
- 5. Black R.M., Muir B. // J. Chromatogr. A. 2003. Vol. 1000. P. 253–281.
- Liu Q., Hu X., Xie J. // Anal. Chim. Acta. 2004. Vol. 512, N 1. P. 93– 101
- Richardson D.D., Caruso J.A. // Anal. Bioanal. Chem. 2007. Vol. 388, N 4. P. 809–823.

- John H., Worek F., Thiermann H. // Anal. Bioanal. Chem. 2008.
 Vol. 391, N 1. P. 97–116.
- Quality Management System Document No.: QDOC/LAB/WI/BioPT04, Issue No.: 3. 2019. URL: https://www.opcw.org (reference date: 20.07.2019).
- Hayes T.L., Kenny D.V., Hernon-Kenny L. // J. Med. Chem. Def. 2004. Vol. 2. P. 121–144.
- Baygildiev T., Zatirakha A., Rodin I., et al. // J. Chromatogr. B. 2017.
 Vol. 1058. P. 32–39.
- 12. The Ministry of Foreign Affairs of Finland and University of Helsinki; Ed. P. Vanninen. Helsinki, 2011, 809 p.
- 13. Rodin I.A., Baygildiev T.M., Stavrianidi A.N., et al. // *Chromatographia*. 2015. Vol. 78, N 7–8. P. 585–591.
- Baygildiev T.M., Rodin I.A., Stavrianidi A.N., et al. // J. Chromatogr. A. 2016. Vol. 1442. P. 19–25.
- 15. Carey F.A., Sundberg R.J. NY: Springer, 2007. 582 p.
- 16. Laric Z.R.. Weinheim: John Wiley & Sons, 2004. P. 157-184.
- Sarvin B., Fedorova E., Shpigun O., et al. // J. Chromatogr. B. 2018.
 Vol. 1080. P. 64–70.

Пиридин и метилпиридины. Расчет строения, энергии сродства к протону, газофазной основности и подвижности протонированных молекул и протон-связанных димеров

Алексей Васильевич Лебедев

Закрытое акционерное общество «СПЕЦПРИБОР», Россия, 300028, Тула, ул. Болдина, 94 E-mail: 7lebedev@gmail.com

Поступила в редакцию 29.04.2019 г.; после переработки — 10.06.2019 г.

doi: 10.25703/MS.2019.16.34

Точный расчет структуры и свойств аналитов и ионов в газовой фазе представляет несомненный интерес для теории и практики масс-спектрометрии, спектрометрии ионной подвижности и родственных методов. В настоящей работе с помощью точных квантово-химических методов рассчитано строение нейтральных и протонированных молекул пиридина, 2-метил-, 4-метил-, 2,4-диметил-, 2,6-диметил и 2,4,6-триметилпиридина, а также протонсвязанных димеров пиридина и 2,4-диметилпиридина. Найдено два стабильных конформера протон-связанного димера 2,4-диметилпиридина. Предложен точный и экономичный метод расчета энергии сродства к протону и газофазной основности с погрешностью на уровне экспериментальной. Вычислены величины энергии сродства к протону и газофазной основности 2,4,6-триметилпиридина. Траекторным методом в различных вариантах рассчитаны приведенные подвижности протонированных молекул и протон-связанных димеров. Предложен вариант расчета, который позволил вычислить подвижности с погрешностью, близкой к экспериментальной, и адекватно передать небольшие отличия в подвижности изомеров. Показана универсальность выбранного метода теории функционала плотности с дисперсионной поправкой ВЗРW91-D3BJ/def2-TZVP. Метод обеспечил точный расчет строения молекул, энергии сродства к протону и газофазной основности (в сочетании с методом В2GP-PLYP-D3BJ/def2-TZVPD), а также зарядов на атомах для вычисления подвижности ионов.

Ключевые слова: пиридин, метилпиридины, протон-связанный димер, спектрометрия ионной подвижности, массспектрометрия, квантово-химический расчет, траекторный метод.

Pyridine and methylpyridines. Calculation of the structure, proton affinity, gas-phase basicity, and mobility of protonated molecules and proton-bound dimers

A.V. Lebedev

Closed Joint Stock Company "SPETSPRIBOR" 94, Boldin st., Tula, Russia, 300028 E-mail: 7lebedev@gmail.com

The accurate calculation of the structure and properties of analytes and ions is of great interest to the theory and practice of mass spectrometry, ion mobility spectrometry, and related methods. In this work, using accurate quantum chemical methods, we computed the structure of neutral and protonated molecules of pyridine, 2-methyl-, 4-methyl-, 2,4-dimethyl-, 2,6-dimethyl-, and 2,4,6-trimethylpyridine as well as of proton-bound dimers of pyridine and 2,4-dimethylpyridine. Two stable conformers of 2,4-dimethylpyridine proton-bound dimer are found. An accurate and economical method for proton affinity and gas-phase basicity calculation with the calculation error close to the experimental level is proposed. The values of 2,4,6-trimethylpyridine proton affinity and gas-phase basicity are computed. The reduced mobilities of protonated molecules and proton-bound dimers are calculated by the trajectory method in different variants. The variant of calculation is proposed that allows mobility computation with the error close to the experimental one and makes it possible to adequately reproduce small differences in the mobility of isomers. The universality of the chosen B3PW91-D3BJ/def2-TZVP method of density functional theory with dispersion correction is shown. The method provides an accurate calculation of the molecular structure, proton affinity and gas-phase basicity (in combination with B2GP-PLYP-D3BJ/def2-TZVPPD method), as well as charges on the atoms to compute ion mobility.

Keywords: pyridine, methylpyridines, proton-bound dimer, ion mobility spectrometry, mass spectrometry, quantum chemical calculation, trajectory method.

Введение

Точный расчет структуры и свойств аналитов и ионов в газовой фазе представляет несомненный интерес для теории и практики масс-спектрометрии

(МС), спектрометрии ионной подвижности (СИП) и родственных методов. Значительный интерес представляют такие расчеты применительно к процессам протонирования. Это обусловлено тем, что к протонированию молекул аналита приводят многие рас-

пространенные методы ионизации, такие как химическая ионизация, ионизация электрораспылением, ряд методов лазерной десорбции/ионизации, разнообразные методы ионизации на воздухе [1].

К сожалению, данные по структуре и свойствам большинства аналитов и ионов, образующихся в результате протонирования аналитов, весьма немногочисленны. Это относится и к таким важным объектам анализа, как пиридин, его метилпроизводные и соответствующие протонированные формы. Так, структурные данные экспериментально получены лишь для пиридина [2], 2-метил- [3] и 2,6-диметилпиридина [4]. Расчеты структуры точными квантовохимическими методами проведены только для пиридина [5]. В еще меньшей степени изучено строение протонированных молекул, а также их комплексов с протонируемыми молекулами (протон-связанных димеров).

Ощущается нехватка точных данных по энергии сродства к протону (РА) и газофазной основности (GB) пиридина и его метилпроизводных. При этом хорошо известно, что эти важнейшие термодинамические свойства в значительной степени определяют эффективность ионизации и чувствительность методов с использованием протонирования аналита [6—9]. Величины GB, полученные в результате критического отбора экспериментальных значений из различных источников, представлены в [10]. Однако значения РА в этой работе находили расчетом, исходя из отобранного значения GB и оценки величины энтропии протонирования, которую принимали одинаковой для пиридина и всех его производных. Погрешность полученных таким образом значений РА довольно высока и оценивается величиной около \pm 8 кДж моль $^{-1}$ [10]. Отметим также, что величины *PA* и *GB* для 2,4,6-триметилпиридина экспериментально еще не определяли, а расчет величины РА проводили недостаточно точным методом ВЗLYР/6-311++G(3df,2p) [11].

Большой интерес для СИП и сочетания СИП/ МС представляет выбор точного метода расчета приведенной подвижности (далее просто подвижности) ионов. Для выбора такого метода целесообразно использовать обширные экспериментальные данные по подвижности протонированных молекул и протон-связанных димеров пиридина и его метилпроизводных [12–19]. Особый интерес представляет расчет подвижности протонированных молекул и протон-связанных димеров 2,4-диметилпиридина. Подвижности этих ионов определяли экспериментально в большом числе работ, что связано с широким применением 2,4-диметилпиридина в качестве химического стандарта в СИП и СИП/МС для калибровки шкалы подвижности и проверки аналитических возможностей методов [20].

Цель настоящей работы — с помощью точных квантово-химических методов рассчитать строение нейтральных и протонированных молекул пиридина, 2-метил-, 4-метил-, 2,4-диметил-, 2,6-диметил и 2,4,6-триметилпиридина, а также протон-связанных димеров пиридина и 2,4-диметилпиридина. Вычислить энергию сродства к протону и газофазную

основность пиридина и его метилпроизводных. Траекторным методом рассчитать подвижности протонированных молекул и протон-связанных димеров.

Методы и детали расчета

Квантово-химические расчеты проводили с помощью программного комплекса Firefly [21]. Применяли метод теории функционала плотности с гибридным функционалом B3PW91 с дисперсионной поправкой Гримме и демпфирующей функцией Беке-Джонсона (D3BJ) [22] в сочетании с базисом Альрихса def2-TZVP (**B3PW91-D/TZVP**). Для точного расчета энергии структур, оптимизированных методом B3PW91-D/TZVP, использовали двойной гибридный функционал B2GP-PLYP [23] с дисперсионной поправкой D3BJ и широким базисом Альрихса def2-TZVPPD (**B2GP-PLYP-D/TZVPPD**). В сравнительных целях применяли метод теории возмущений Меллера-Плессе второго порядка с учетом корреляции электронов остова (MP2full) с широкими базисами Даннинга сс-pVTZ и сс-pVQZ, а также методы B3PW91-D3BJ/6-311G(d,p) (**B3PW91-D/6-311G**(d,p)) и B3LYP/6-31++G(d,p). Оптимизацию геометрии проводили до величин градиентов менее 1×10^{-6} ат. ед. Характер стационарных точек определяли на основе численного расчета гессианов и анализа частот нормальных колебаний (кроме расчетов методом MP2full/cc-pVQZ). Для всех минимумов на поверхности потенциальной энергии гармонические колебания с мнимыми частотами отсутствовали. В расчетах рассматривали протонирование только по атому азота, так как, согласно данным [24–27], протонирование пиридина и его метилзамещенных протекает по атому азоту. Принятая нумерация атомов в исследуемых молекулах представлена на рисунках 1 и 2.

Энергию сродства к протону (*PA*) и газофазную основность (*GB*) рассчитывали как без, так и с учетом ошибки суперпозиции базисного набора (**BSSE**). Величину BSSE вычисляли методом противовеса [28] с включением энергии релаксации фрагментов [29]. Стандартную энтальпию, энтропию и энергию Гиббса веществ вычисляли по известным соотношениям статистической термодинамики в приближении «жесткий ротатор — гармонический осциллятор» для идеального газа при давлении 1 атм и температуре 25 °С. Термодинамические параметры протона вычисляли по известным формулам статистической термодинамики для одноатомного газа.

Расчеты считали точными, если достигалась «химическая точность» [30]. При достижении «химической точности» отклонения расчетных величин от экспериментальных значений или значений, полученных в расчетах высокого уровня теории, не превышают: \pm 0.01 Å для равновесных длин связей, \pm 1° для валентных углов и двугранных углов и \pm 1 ккал моль $^{-1}$ (\pm 4 кДж моль $^{-1}$) для термодинамических величин (PA и GB).

Для расчета подвижности ионов в воздухе применяли программу IMoS (версия 1.06) [31—33]. Использовали траекторный метод с двумя алгоритмами.

Первый представлял собой алгоритм, близкий к реализованному в программе MOBCAL [34], с параметрами потенциала Леннард-Джонса, найденными в работе [35] для вычисления подвижности в воздухе. Как и в [35], распределение заряда на атомах в ионах задавали равномерным. Этот алгоритм с успехом применялся нами для расчета подвижности ионов гидроксония в воздухе [36]. Второй алгоритм — ори-

гинальный алгоритм авторов программы IMoS с параметрами потенциала Леннард-Джонса, оптимизированными для вычислений подвижности в азоте (вариант оптимизации «начиная с атома углерода»), и зарядами на атомах по Малликену [37]. Использовали также теоретически более обоснованные заряды по Бейдеру [38], которые рассчитывали с помощью программы AIMAll [39]. Сравнение расчетных и экс-

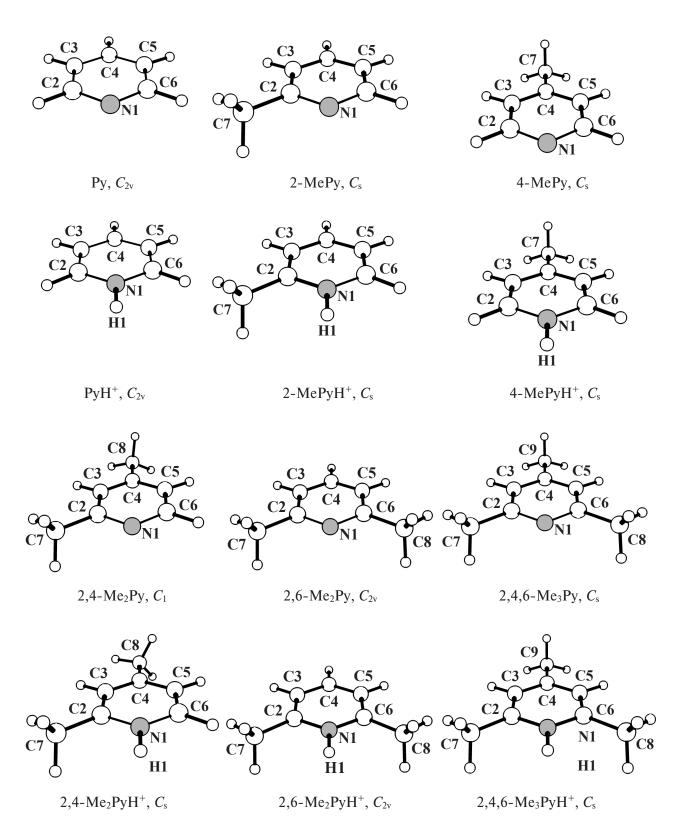


Рис. 1. Принятая нумерация атомов и структуры нейтральных и протонированных молекул, рассчитанные методом B3PW91-D/TZVP

периментальных подвижностей в азоте с найденными для воздуха (и наоборот) считали правомерным ввиду несущественных отличий в подвижностях ионов в указанных газах [19, 40, 41]. Для адекватного сравнения с экспериментом расчет подвижностей протонированных молекул проводили для температуры газа 250 °C. При такой температуре вероятность образования кластеров или комплексов (обычно с молекулами воды) крайне мала. Согласно [13] протонированные амины не кластеризуются при температуре 215 °C и выше. Протонированный пиридин не гидратируется выше 130 °C [42]. Соответственно полагали, что экспериментальные подвижности при 250 °C отвечают протонированным молекулам. Вычисления подвижностей протон-связанных димеров также осуществляли для максимальных температур, при которых либо измеряли подвижность, либо экспериментально наблюдали димеры. Расчеты проводили и при относительно невысоких температурах, так как димеры практически не подвержены кластеризации (как правило, гидратации), например [43]. Как и в расчетах [37], использовали увеличенное число молекул газа (2×10^6), что обеспечивает повышенную точность расчета. Кроме того, применяли увеличенный параметр «seed» (17) генератора случайных чисел. Вычисления по алгоритму MOBCAL проводили также при «стандартной» точности (число молекул газа 5×10^3) и параметре «seed», равном 13, что применялось нами ранее [36].

Обсуждение результатов

Строение и конформационный состав. Выбранный метод B3PW91-D/TZVP обеспечил точный расчет геометрических параметров нейтральных молекул. Результаты вычислений хорошо согласуются с существующими экспериментальными данными для Ру, 2-МеРу и 2,6-Ме₂Ру и результатами расчетов методами более высокого уровня теории MP2full/cc-pVTZ и MP2full/cc-pVQZ (табл. 1). Очень близки геометрические параметры молекулы пиридина, найденные методом B3PW91-D/TZVP, к рассчитанным одним из наиболее точных методов CCSD(T)/cc-pwCVTZ [5]. Отметим также близость результатов расчетов методом B3PW91-D/TZVP и менее ресурсоемким методом B3PW91-D/6-311G(d,p). Метод B3LYP/6-31++G(d,p), который применялся для нахождения геометрических параметров ионов при расчете их подвижности [37, 44] дает, по-видимому, приемлемые результаты для нейтральных молекул. Отметим, однако, завышение этим методом длин связей N-С (на 0.004–0.008 Å), С–С в цикле (на 0.009–0.015 Å) и C-CH₃ (на 0.015-0.016 Å) по сравнению с величинами, найденными методами MP2full/cc-pVTZ и MP2full/cc-pVQZ.

Вычисления методом B3PW91-D/TZVP показали, что нейтральные молекулы имеют по одному стабильному конформеру симметрии C_{2v} (Ру и 2,6-Me₂Py), C_s (2-MePy, 4-MePy и 2,4,6-Me₃Py) и C_1 (2,4-Me₂Py) (рис. 1). При этом ориентация связей С–H СН₃-групп относительно плоскости пиридинового кольца зависит от положения заместителей. В положениях

2 и 6 одна из связей С—Н СН₃-группы расположена в плоскости кольца удаленно от атома азота («заслоненные» конформации). Такой же результат дали наши вычисления методами B3LYP/6-31++G(d,p), B3PW91-D/6-311G(d,p), MP2full/cc-pVTZ и MP2full/cc-pVQZ. Полученные данные согласуются с данными расчетов методами B3LYP/aug-cc-pVDZ (2-MePy и 2,6-Me₂Py) [45], B3LYP/6-31G(d,p) (2-MePy и 2,6-Me₂Py) [46] и B3LYP/6-311G(d,p) (2-MePy, 2,4-Me₂Py и 2,6-Me₂Py) [47].

В молекулах с СН₃-группой в положении 4 одна из ее связей С-Н находится в плоскости, перпендикулярной (4-МеРу и 2,4,6-Ме₃Ру), либо почти перпендикулярной (2,4-Ме₂Ру), плоскости кольца. Это согласуется с существующими данными о стабильности именно «перпендикулярной» конформации 4-МеРу [47-49] и структурно близкого толуола [50-52], а также данными [47] для 2,4-Ме₂Ру. Наши вычисления методами B3LYP/6-31++G(d,p), B3PW91-D/6-311G(d,p) и MP2full/cc-pVQZ привели к тем же конформерам, что были найдены методом B3PW91-D/TZVP. В расчетах молекулы 4-МеРу методом B3LYP/aug-cc-pVDZ [45] и наших расчетах молекул 4-MePy и 2,4-Me₂Py методом MP2full/cc-pVTZ получены стабильные конформеры иного строения. В них одна из связей С-Н СН₃-группы в положении 4 лежит в плоскости кольца («заслоненная» конформация). Эти отклонения отражают сложность описания геометрии конформеров с малыми отличиями в энергии и практически свободным вращением СН₃-группы в положении 4.

Метод B3PW91-D/TZVP хорошо передает геометрические параметры протонированных молекул. Это можно видеть из сравнения с параметрами, найденными методами MP2full/cc-pVTZ и MP2full/cc-pVQZ (см. параметры PyH^+ и 2,4- Me_2PyH^+ в табл.1). Как и для нейтральных молекул, геометрические

Рис. 2. Принятая нумерация атомов и структуры Py_2H^+ и наиболее стабильного конформера $(2,4-Me_2Py)_2H^+$, рассчитанные методом B3PW91-D/TZVP

Таблица 1. Некоторые расчетные и экспериментальные геометрические параметры ряда исследованных молекул*

Молекула,	Параметр			Расчет	***	**	Эксперимент
симметрия		I	II	III	IV	V	_
$\mathbf{p}_{\mathbf{V}}$	r[N1–C2]	1.340	1.333	1.330	1.335	1.333	1.3376(4) [2]
$C_{2\mathrm{v}}$	r[C2–C3]	1.398	1.391	1.388	1.387	1.386	1.3938(6) [2]
	a[C2-N1-C6]	117.2	117.1	117.4	116.9	117.1	116.94(3) [2]
	r[N1–C2]	1.346	1.339	1.336	1.338	1.338	1.336(8) [3]
2-MePy,	r[C2-C3]	1.403	1.396	1.393	1.389	1.390	1.392(8) [3]
C_{s}	<i>r</i> [C2–CH ₃]	1.508	1.500	1.497	1.493	1.493	1.508(9) [3]
	a[C2-N1-C6]	118.3	118.2	118.4	118.0	118.2	117.7(2) [3]
	r[N1–C2]	1.345	1.338	1.335	1.337	1.337	
$2,4-Me_2Py$,	r[C2-C3]	1.402	1.394	1.392	1.389	1.389	
C_1	<i>r</i> [C2–CH ₃]	1.508	1.500	1.497	1.493	1.493	
	a[C2-N1-C6]	117.7	117.6	117.7	117.5	117.6	
	r[N1–C2]	1.343	1.336	1.333	1.336	1.336	1.353(39) [4]
2,6-Me ₂ Py,	r[C2–C3]	1.402	1.395	1.393	1.389	1.390	1.408(9) [4]
C_{2v}	$r[C2-CH_3]$	1.509	1.500	1.497	1.493	1.493	1.512(4) [4]
	a[C2-N1-C6]	119.4	119.2	119.4	119.1	119.2	
	<i>r</i> [N1–H1]	1.017	1.015	1.014	1.013	1.012	
PvH ⁺ .	r[N1-C2]	1.353	1.346	1.343	1.341	1.340	
$C_{2v}^{PyH^+}$,	r[C2-C3]	1.385	1.378	1.376	1.378	1.377	
	a[C2-N1-C6]	123.3	123.3	123.3	123.6	123.7	
	r[N1–H1]	1.016	1.014	1.013	1.013	1.012	
	r[N1–C2]	1.360	1.353	1.349	1.345	1.344	
$C_{\rm s}^{2,4-{ m Me}_2{ m PyH}^+}$	r[C2-C3]	1.391	1.384	1.381	1.381	1.382	
$C_{\rm s}$	$r[C2-CH_3]$	1.498	1.488	1.486	1.484	1.484	
	a[C2-N1-C6]	123.7	123.7	123.6	124.1	124.2	
	r[N1-H1]	1.114	1.133	1.131	1.124	1.121	
	r[H1N1']	1.562	1.494	1.499	1.497	1.506	
	r[N1–C2]	1.347	1.339	1.336	1.337	1.335	
	r[N1'-C2']	1.346	1.339	1.335	1.338	1.337	
Pv ₂ H ⁺ .	r[C2-C3]	1.388	1.382	1.379	1.380	1.379	
$\overset{\mathrm{Py_{2}H^{+}}}{C_{\mathrm{2v}}},$	r[C2-C3] r[C2'-C3']	1.392	1.386	1.383	1.383	1.382	
	a[N1–H1N1']	180.0	180.0	180.0	180.0	180.0	
	a[N1-H1N1] a[C2-N1-C6]	!	121.7	121.7	!	122.1	
		121.8	!!		122.0		
	a[C2'-N1'-C6']	118.7	119.1	119.1	119.0	119.1	
	φ[C2–N1N1′–C6′]	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	
	r[N1–H1]			1.112	1.109		
	r[H1N1']			1.542	1.531		
	r[N1–C2]			1.341	1.340		
	r[N1′–C2′]			1.340	1.340		
(2.4-Me ₂ Py) ₂ H ⁺	r[C2–C3]	не най-	не най-	1.385	1.383		
$(2,4-Me_2Py)_2H^+, C_1$, конформер 1	r[C2'-C3']	ден	ден	1.388	1.385		
	a[N1-H1N1']			177.9	178.5		
	a[C2-N1-C6]			122.2	122.5		
	a[C2'-N1'-C6']			119.2	119.2		
	φ[C2-N1N1'-C6']			83.9	85.5		
	φ[H2-C7-C2-N1]			44.9	58.4		
	r[N1–H1]	1.094	1.111	1.110	1.105		
	<i>r</i> [H1N1′]	1.627	1.543	1.547	1.543		
	r[N1–C2]	1.354	1.343	1.340	1.338		
	<i>r</i> [N1′–C2′]	1.351	1.344	1.340	1.341		
	r[C2-C3]	1.394	1.389	1.386	1.385		
		1.398	1.390	1.386	1.385		
$(2,4-\text{Me}_2\text{Py})_2\text{H}^+,$	r[C2′–C3′]	1.570		:	:		İ
$(2,4-Me_2Py)_2H^+,$ C_1 , конформер 2	r[C2'-C3'] a[N1-H1N1']	173.5	176.5	176.2	177.2		
$(2,4-Me_2Py)_2H^+,$ C_1 , конформер 2	a[N1-H1N1']	173.5	: :		!		
$(2,4-Me_2Py)_2H^+,$ C_1 , конформер 2	a[N1-H1N1'] a[C2-N1-C6]	173.5 122.2	122.2	122.2	122.5		
(2,4-Me ₂ Py) ₂ H ⁺ , C ₁ , конформер 2	a[N1-H1N1']	173.5	: :		!		

^{*} Приведены равновесные длины r связей в Å, валентные углы a и двугранные углы ϕ в град. Методы: I — B3LYP/6-31++G(d,p); II — B3PW91-D/6-311G(d,p); III — B3PW91-D/TZVP; IV — MP2full/cc-pVTZ; V — MP2full/cc-pVQZ.

параметры, вычисленные методом B3PW91-D/6-311G(d,p), близки к величинам, полученным методом B3PW91-D/TZVP. Аналогично результатам для нейтральных молекул, метод B3LYP/6-31++G(d,p) завышает длины связей N-C, C-C в цикле и C-CH $_3$ (на 0.012-0.016, 0.005-0.011 и 0.013-0.015 Å соответственно).

Протонирование пиридинов приводит к характерным структурным изменениям [46, 53–56]. В основном эти изменения затрагивают ближайшее окружение протонируемого атома азота. В протонированных молекулах образуется ковалентная связь N1-H1 длиной около 1.01 Å. Связи N1-C2 и N1-C6 удлиняются, а связи C2-C3, C5-C6 и $C-CH_3$ сокращаются на величину около 0.01 Å. Отметим, что аналогичные изменения происходят и при протонировании алкиламинов [57–60], в результате которого значительно (на 6–7°) увеличивается угол C2-N1-C6, что отмечалось ранее [55]. Кроме того, заметно уменьшаются углы N1-C2-C3 и N1-C6-C5 (на 4–5°).

Как показали расчеты методом B3PW91-D/ TZVP, протонированные молекулы имеют по одному стабильному конформеру симметрии C_{2v} (РуН+ и $2,6-Me_2PyH^+$) и C_s (2-MePyH⁺, 4-MePyH⁺, 2,4-Ме₂РуН⁺ и 2,4,6-Ме₃РуН⁺) (рис. 1). Ориентация связей С-Н СН₃-групп остается такой же, как и в нейтральных молекулах («заслоненные» конформации в положениях 2 и 6, «перпендикулярные» - в положении 4). Единственным исключением является $2,4-Me_2PyH^+$, в котором CH_3 -группа в положении 4 находится в «заслоненной» конформации. При этом атом водорода, лежащий в плоскости кольца, имеет цисоидную ориентацию относительно СН₃-группы в положении 2. Существенно, что метод B3PW91-D/TZVP дает те же стабильные конформеры, что и метод наиболее высокого уровня теории MP2full/cc-pVQZ. Вычисления методами B3LYP/6-31++G(d,p) и B3PW91-D/6-311G(d,p) привели к тем же стабильным конформерам, исключая 2-МеРуН⁺. Для 2-МеРуН⁺ получена симметрия C_1 — СН₃-группа находится в почти «заслоненной» конформации. Отклонения атома водорода СН₃-группы от плоскости кольца составили 13° и 8° для методов B3LYP/6-31++G(d,p) и B3PW91-D/6-311G(d,p) соответственно. Отклонение в 14° получено методом B3LYP/6-311G(d,p) в работе [47]. Строение стабильных конформеров, полученных методом MP2full/ccpVTZ, аналогично найденному методом B3PW91-D/ TZVP, кроме молекул 4-Ме PyH^+ и 2,4-Ме $_2PyH^+$. Для 4-МеРуН+, как и для 4-МеРу, наиболее стабильна «заслоненная» конформация. К этому же результату привели вычисления методом B3LYP/aug-cc-pVDZ [45]. В случае с 2,4-Ме₂РуН⁺ стабильны два конформера с цисоидной и трансоидной ориентацией атома водорода 4-СН₃-группы по отношению к 2-СН₃группе.

Геометрические параметры протон-связанных димеров метод B3PW91-D/TZVP описывает достаточно точно, на уровне методов более высокого уровня теории MP2full/cc-pVTZ и MP2full/cc-pVQZ (табл. 1). Близкие результаты дал метод B3PW91-D/6-311G(d,p). Аналогично ситуации с нейтраль-

ными и протонированными молекулами, метод B3LYP/6-31++G(d,p) завышает длины связей N-C, С-С в цикле и С-СН₃ (на 0.008-0.016, 0.007-0.013 и 0.013-0.015 Å соответственно). Существенно, что метод B3LYP/6-31++G(d,p) в значительной степени переоценивает длину водородной связи Н1...N1' (табл. 1). Для Py_2H^+ длина водородной связи превышает вычисленную методами MP2full/cc-pVTZ и MP2full/cc-pVQZ на 0.065 и 0.056 Å соответственно (табл. 1). Для $(2,4-Me_2Py)_2H^+$ превышение относительно величины, рассчитанной методом MP2full/ сс-pVTZ, достигает 0.084 Å. Переоценка длины водородной связи, очевидно, обусловлена известной недооценкой функционалом B3LYP внутримолекулярных невалентных взаимодействий (см. например [61]). В данном случае это — недооценка невалентных взаимодействий между фрагментами протон-связанных димеров (PyH^+ и Py; 2,4- Me_2PyH^+ и 2,4- Me_2Py), что приводит к увеличению расстояния между фрагментами и увеличению длины водородной связи.

Протон-связанные димеры пиридинов обладают специфическим строением. Несмотря на то, что протон «связывает» идентичные молекулы с одинаковыми протонакцепторными свойствами, водородная связь асимметрична: $r[N1-H1] \neq r[H1...N1']$ (табл. 1). Согласно [62] асимметричную водородную связь образуют основания с sp^2 -гибридизованным атомом азота и достаточно высокой энергией сродства к протону, такие как пиридины. Водородная связь практически линейна. Угол a[N1-H1...N1'] для Pv_2H^+ равен 180.0°. Для конформеров 1 и 2 (2,4-Me₂Py)₂H⁺ он составляет 177.9 и 176.2° соответственно. Фактически протон-связанный димер (например, Ру₂Н⁺) можно рассматривать как комплекс протонированной молекулы (донора протона, PyH⁺) с нейтральной молекулой (акцептором протона, Ру) [55]. Образование такого комплекса приводит к характерным структурным изменениям. Связь N1-H1 в доноре протона существенно удлиняется: в Ру₂Н⁺ на 0.11-0.12 Å, а в (2,4-Me₂Py)₂H⁺ на 0.09-0.10 Å (табл. 1). Очевидно, это следствие образования водородной связи Н1... N1' [55]. Другие геометрические параметры димеров принимают промежуточные значения между параметрами для донора и акцептора протона (табл. 1). Например, согласно расчету методом B3PW91-D/TZVP длина связи N1'-C2' в Ру₂H⁺ (1.335 Å) принимает промежуточное значение между величинами для РуН⁺ и Ру (1.343 и 1.330 Å соответственно). При этом видно, что сильнее изменяются параметры донора протона. В предыдущем примере изменение длины связи для донора протона составило +0.008 Å, а для акцептора -0.005 Å.

Вычисления показали, что в стабильных конформерах плоскости пиридиновых колец перпендикулярны друг другу (рис. 2). Двугранный угол ϕ [C2–N1...N1'–C6'] равен либо близок к 90° (табл. 1). «Перпендикулярные» или «Т-образные» конформации характерны для протон-связанных димеров пиридинов [62–64]. Димер Py_2H^+ существует в виде единственного стабильного конформера симметрии C_{2v} . К этому же результату привели расчеты методом B3LYP/6-31++G(d,p) в работе [63].

Соотический		$P\!A$, кДж моль $^{-1}$			GB , кДж моль $^{-1}$	
Соединение	без учета BSSE	с учетом BSSE	эксперимент [10]	без учета BSSE	с учетом BSSE	эксперимент [10]
	933.7	931.3	930.0	901.7	899.3	898.1
	936.0 [65]			903.7 [65]		
Py	936.0 [66]	934.7 [66]		903.3 [66]	902.1 [66]	
Гу	936 [11]					
	937.1 [9]			904.2 [9]		
	927.2 [47]			895.2 [47]		
2-MePy	951.2	948.8	949.1	921.6	919.3	917.3
2-WIEF y	943.9 [47]			911.7 [47]		
	952.3	950.0	947.2	919.4	917.1	915.3
	955.6 [65]			923.0 [65]		
4-MePy	955.6 [66]	954.4 [66]		923.0 [66]	921.7 [66]	
	956 [11]					
	944.3 [47]			911.5 [47]		
2.4.M. D	968.4	966.1	962.9	934.9	932.6	930.8
2,4-Me ₂ Py	959.8 [47]			930.9 [47]		
	967.2	964.9	963.0	936.7	934.3	931.1
2,6-Me ₂ Py	972 [11]					
	959.4 [47]			928.2 [47]		
2.4.6 Ma Dv	983.0	980.7		950.8	948.4	
$2,4,6-Me_3Py$	988 [111					

Таблица 2. Расчетная энергия сродства к протону (PA) и газофазная основность (GB) пиридина и метилпиридинов*

Конформеры $(2,4-Me_2Py)_2H^+$, по-видимому, выявлены впервые. Ранее в расчетах недостаточно точным методом Хартри-Фока с базисом 6-31G(d) конформеры (2,4-Me₂Py)₂H⁺ обнаружены не были [55]. Методами B3PW91-D/TZVP и MP2full/cc-pVTZ нами найдено два стабильных конформера (1 и 2) симметрии C_1 . С помощью методов менее высокого уровня теории, B3LYP/6-31++G(d,p) и B3PW91-D/6-311G(d,p), обнаружен только один стабильный конформер 2. Основное отличие в структурах конформеров 1 и 2 заключается в величинах углов φ[H2-C7-C2-N1] и φ[C2-N1...N1'-С6']. Расчеты методом B2GP-PLYP-D/TZVPPD//B3PW91-D/ TZVP показали, что несколько более стабилен конформер 1. Относительные энергии, энтальпии и энергии Гиббса конформеров (относительно конформера 1) при 25 °C составили 0.02, 0.17 и 0.99 кДж $моль^{-1}$ соответственно.

Энергия сродства к протону и газофазная основность. Значения PA и GB, вычисленные методом B2GP-PLYP-D/TZVPPD//B3PW91-D/TZVP, представлены в таблице 2. Величины, рассчитанные выбранным методом с учетом ошибки суперпозиции базисного набора (BSSE), хорошо согласуются с экспериментальными. Учет BSSE позволил значительно снизить максимальное абсолютное отклонение расчетных значений от экспериментальных: с 5.5 до 3.2 кДж моль $^{-1}$ для PA и с 5.6 до 3.2 кДж моль $^{-1}$ для GB. Отметим высокую точность вычисления газофазных основностей, представляющих наибольший интерес. Существенно, что выбранный метод позволил адекватно передать небольшие отличия в величинах GB изомеров. Так, согласно [10] GB(2-

МеРу) > GB(4-МеРу) при отличии в величинах GB (ΔGB) всего 2.0 кДж моль $^{-1}$. В согласии с экспериментом вычисления дали GB(2-МеРу) > GB(4-МеРу) и $\Delta GB = 2.2$ кДж моль $^{-1}$. Расчет воспроизвел также экспериментальное соотношение: GB(2,6-Ме $_2$ Ру) > GB(2,4-Ме $_2$ Ру). При этом согласие расчетной величины ΔGB (1.7 кДж моль $^{-1}$) с экспериментальной (0.3 кДж моль $^{-1}$) несколько хуже.

Вычисления распространенным методом ВЗLYР (без учета BSSE) [65, 66] дали менее точные результаты. Даже при использовании широкого базиса 6-311++G(3df,3pd) [9] расчетные значения PA и GB пиридина превышают экспериментальные на 7.1 и 6.1кДж моль $^{-1}$ соответственно. Учет BSSE в расчетах методом ВЗLYР/6-311++G(d,p) [66] несколько улучшил точность, однако отклонения от экспериментальных значений велики. Так, для 4-МеРу они составили 7.2 и 6.4 кДж моль $^{-1}$ для PA и GB соответственно. Выбранный метод превосходит по точности и композитный метод CBS-QB3, который заметно занижает величины PA и GB [47]. Для 2-МеРу недооценка значений PA и GB достигла 5.2 и 5.6 кДж моль $^{-1}$ соответственно.

Метод B2GP-PLYP-D/TZVPPD//B3PW91-D/TZVP позволил получить точные расчетные значения PA и GB 2,4,6-триметилпиридина, для которого пока не определены экспериментальные значения. Вычисления привели к величинам 980.7 и 948.4 кДж моль $^{-1}$ для PA и GB соответственно.

Подвижность. Согласно полученным данным значения подвижности протонированных молекул (табл. 3), найденные в различных вариантах расчета, близки к экспериментальным. Средние относитель-

^{*} Метод B2GP-PLYP-D/TZVPPD//B3PW91-D/TZVP; [65], [66] — B3LYP/6-311++G(d,p); [11] — B3LYP/6-311++G(3df,2p); [9] — B3LYP/6-311++G(3df,3pd); [47] — CBS-QB3.

ные погрешности вычислений составили (в скобках вариант расчета): 3.9 (I), 3.7 (II), 5.1 (III), 3.8 (IV), 3.9 (V), 4.9 (VI) и 5.8 % (VII). Погрешности расчета соизмеримы с погрешностями экспериментального определения подвижности, которые согласно недавней оценке [67] составляют «в лучшем случае ± 2 %».

Погрешности вычислений по алгоритму, близкому к алгоритму программы МОВСАL с параметрами потенциала Леннард-Джонса согласно [35] и равномерным распределением заряда (варианты I и II), одни из самых низких. Средняя относительная погрешность при «стандартной» точности (вариант I) составила 3.9 %. Близкая точность (5.0 %) была получена при вычислении этим способом подвижности иона-реагента $H_3O^+(H_2O)_n$ [36]. Повышение точности расчета (вариант II) приводит к небольшому снижению погрешности (до 3.7%). Отметим, что подвижности, найденные с помощью вариантов расчета I и II (за исключением подвижностей РуН+ и 4-МеРуН⁺), меньше экспериментальных. Возможно, занижение подвижностей присуще этим вариантам расчета. Об этом свидетельствуют результаты вычисления подвижностей протонированных молекул наркотических средств в воздухе при 220 °С (программа МОВСАL, оптимизация геометрии методом B3LYP/6-31G(d) [35]). Для 19 молекул из 20 расчетные подвижности оказались меньше экспериментальных. Необходимо учитывать, что, согласно данным [15], экспериментальные значения подвижностей протонированных молекул могут быть занижены. Основная причина такого занижения – использование при нахождении подвижности температуры корпуса ионно-дрейфовой трубки вместо температуры дрейфового газа. Например, при температуре корпуса 200 °C температура газа в конце зоны дрейфа оказалась на 42 °C ниже [15]. Наиболее точные измерения подвижности [15] с использованием температуры дрейфового газа выполнены только для ионов 2,4-Ме₂РуН⁺. Они дали значение $1.99 \text{ см}^2 \text{ B}^{-1} \text{ с}^{-1}$ при 225-322 °C вместо найденного ранее меньшего значения $1.95 \text{ см}^2 \text{ B}^{-1} \text{ c}^{-1}$ при $250 \,^{\circ}\text{C}$ [12]. Соответственно погрешность вычислений подвижности других ионов в вариантах I и II может возрасти.

Важно, что, несмотря на относительно невысокие погрешности, расчеты в вариантах I и II не позволили адекватно передать небольшие отличия в подвижности изомеров. Так, согласно существующим экспериментальным данным [12, 13] подвижность ионов 2-МеРуН⁺ на (0.02-0.03) см² В⁻¹ с⁻¹ больше подвижности ионов 4-МеРуН+. Вычисления показывают обратное, причем отличия в подвижности довольно велики (0.08 и 0.07 см 2 В $^{-1}$ с $^{-1}$ для «стандартной» и повышенной точности соответственно). Экспериментальные подвижности ионов 2,4-Ме₂РуН⁺ и 2,6-Ме₂РуН⁺ фактически одинаковы. Однако расчет дает существенно большее значение подвижности ионов 2,6- Me_2 Ру H^+ (на 0.03 и 0.04 см 2 B^{-1} с $^{-1}$ для «стандартной» и повышенной точности соответственно).

Расчеты по оригинальному алгоритму программы IMoS дали довольно низкие погрешности вычисления подвижности протонированных молекул, соиз-

меримые с погрешностями вычислений в вариантах I и II. Наименьшая средняя относительная погрешность (3.8 %) получена при использовании варианта расчета IV. Вероятнее всего, это обусловлено тем, что используемые в расчетах оптимальные параметры потенциала Леннард-Джонса были найдены в работе [37] именно с помощью варианта расчета IV. В варианте V для расчета геометрии молекул вместо метода B3LYP/6-31++G(d,p) мы применили более точный метод B3PW91-D/TZVP. Заряды по Малликену вычисляли методом B3LYP/6-31++G(d,p) для геометрии, оптимизированной методом B3PW91-D/ TZVP. В итоге погрешность (3.9 %) практически не изменилась по сравнению с вариантом IV. Видно, что в данном случае точность расчета геометрии молекулы практически не сказывается на погрешности. Аналогичная ситуация имела место при вычислении в варианте I подвижности иона-реагента $H_3O^+(H_2O)_n$ [36]. При расчете и геометрии и малликеновских зарядов с помощью метода B3PW91-D/ TZVP (вариант VI) погрешность, по сравнению с вариантом V, несколько выросла (на 1.0 %) и составила 4.9 %. Небольшой рост погрешности отражает отличия в малликеновских зарядах, найденных методами B3LYP/6-31++G(d,p) и B3PW91-D/TZVP. Погрешность расчетов в варианте ІІІ (5.1 %) практически не отличается от таковой для варианта VI. Это обусловлено тем, что методы B3PW91-D/6-311G(d,p)и B3PW91-D/TZVP близки по точности вычисления как геометрических параметров, так и малликеновских зарядов. В варианте VIb геометрию молекул оптимизировали методом B3PW91-D/TZVP, а заряды находили по Бейдеру. Погрешность вычислений (5.8 %) оказалась всего на 0.9 % больше полученной в варианте VI. Очевидно, отличия в величинах зарядов по Малликену и по Бейдеру не столь велики, чтобы оказывать существенное влияние на расчетные величины подвижности. Отметим, что подвижности, вычисленные по оригинальному алгоритму программы IMoS, превышают экспериментальные для всех вариантов расчета. С учетом отмеченного выше вероятного занижения экспериментальных значений подвижностей можно ожидать, что погрешность расчета должна снизиться.

Важно отметить, что расчеты по оригинальному алгоритму программы IMoS в вариантах III—VI позволили адекватно передать небольшие отличия в подвижности изомеров. Как и в эксперименте, расчетные подвижности ионов 2-MePyH⁺ превышают подвижности ионов 4-MePyH⁺, а подвижности ионов 2,4-Me₂PyH⁺ и 2,6-Me₂PyH⁺ практически одинаковы. Вычисления в варианте VIb воспроизвели близкие величины подвижностей ионов 2,4-Me₂PyH⁺ и 2,6-Me₂PyH⁺, однако подвижность ионов 2-MePyH⁺ оказалась меньше, чем для 4-MePyH⁺. Последнее, вероятно, связано с использованием в расчетах параметров потенциала Леннард-Джонса, оптимизированных для зарядов по Малликену, а не по Бейдеру.

Погрешности вычисления подвижности протон-связанных димеров сильно зависят от варианта расчета (табл. 3). В вариантах I и II относительные

Таблица 3. Приведенные подвижности протонированных молекул и протон-связанных димеров, рассчитанные траекторным методом в различных вариантах, и погрешности вычислений*

					$(K_0)_{\text{calc}}$ δ				(V)	
Ион, конформер	t	MOB	CAL,			IMoS,			$(K_0)_{\text{exp}},$	
		воз	здух			азот			дрейфовый газ	
		I	II	III	IV	V	VI	VIb		
PyH ⁺	250	2.40	2.35	2.32	2.31	2.32	2.32	2.34	2.24, воздух [12]	
гуп	230	7.1	4.9	3.6	3.1	3.6	3.6	4.5	2.24, воздух [12]	
2 MaDwH+	250	2.05	2.04	2.23	2.20	2.20	2.22	2.22	2.10. popusus [12]	
2-MePyH ⁺	250	2.4	2.9	6.2	4.8	4.8	5.7	5.7	2.10, воздух [13]	
4-MePyH ⁺	250	2.13	2.11	2.19	2.15	2.15	2.17	2.24	2.00 nonww [12]	
4-Meryh	230	2.4	1.4	5.3	3.4	3.4	4.3	7.7	2.08, воздух [12]	
2,4-Me ₂ PyH ⁺	250	1.87	1.86	2.07	2.05	2.05	2.07	2.08	1.95, воздух [12]; 1.95, азот и воздух [19]; 1.99,	
, <u>,</u> ,		6.0	6.5	4.0	3.0	3.0	4.0	4.5	азот [15]	
2.6 Ma DwH+	250	1.90	1.90	2.06	2.03	2.03	2.06	2.06	1.05 - 202777 [14]	
$2,6-Me_2PyH^+$	250	2.6	2.6	5.6	4.1	4.1	5.6	5.6	1.95, воздух [14]	
2,4,6-Me ₃ PyH ⁺	250	1.76	1.74	1.92	1.89	1.89	1.92	1.93	1.01 [12]	
2,4,0-Me ₃ PyH	250	2.8	3.9	6.1	4.4	4.4	6.1	6.6	1.81, воздух [12]	
Py_2H^+	25	1.65	1.64	1.68	1.46	1.46	1.69	1.73	1.69, азот [16]	
гу ₂ п	23	2.4	3.0	0.6	13.6	13.6	0.0	2.4	1.09, 8301 [10]	
$(2,4-Me_2Py)_2H^+, 1$		1.32	1.31			1.21	1.50	1.53		
(2,4-1/162Fy)211 , 1	23	12.0	12.7			19.3	0.0	2.0	1.50, азот и воздух [19]	
$(2,4-Me_2Py)_2H^+$, 2	23	1.31	1.31	1.50	1.21	1.21	1.50	1.53	1.30, азот и воздух [19]	
(2,4-Me ₂ ry) ₂ m , 2		12.7	12.7	0.0	19.3	19.3	0.0	2.0		
$(2,4-Me_2Py)_2H^+, 1$		1.28	1.27			1.19	1.48	1.50		
$(2,4-\text{Me}_2\text{ry})_2\text{ff}$, I	78	9.2	9.9			15.6	5.0	6.4	 	
$(2,4-\text{Me}_2\text{Py})_2\text{H}^+, 2$	/8	1.27	1.27	1.48	1.19	1.20	1.48	1.50	1.41, воздух [1/]	
(2, 4 -1v1c ₂ r y) ₂ 11 , 2		9.9	9.9	5.0	15.6	14.9	5.0	6.4		
$(2,4-Me_2Py)_2H^+, 1$		1.20	1.19			1.17	1.43	1.45		
(2,4-1vic2ry)2m ⁻ , 1	200	16.1	16.8			18.2	0.0	1.4	1.43, азот [18]	
$(2,4-\text{Me}_2\text{Py})_2\text{H}^+, 2$	200	1.19	1.19	1.42	1.16	1.17	1.42	1.44	1.45, 8301 [16]	
$(2,4-\text{NIe}_2\text{Py})_2\text{H}^+, 2$		16.8	16.8	0.7	18.9	18.2	0.7	0.7		

^{*} Варианты расчета (метод оптимизации геометрии/метод определения заряда/точность):

Вычисленные $(K_0)_{\text{calc}}$ и экспериментальные $(K_0)_{\text{exp}}$ приведенные подвижности даны в см 2 В $^{-1}$ с $^{-1}$, температура t в $^{\circ}$ С. Относительные погрешности вычисления, $\delta = [|(K_0)_{\text{calc}} - (K_0)_{\text{exp}}|/(K_0)_{\text{exp}}] \times 100$, даны в % и выделены жирным шрифтом. Для 2,4-Ме $_2$ РуН $^+$ принято более точное значение $(K_0)_{\text{exp}} = 1.99$ см 2 В $^{-1}$ с $^{-1}$ [15].

погрешности расчета подвижности Ру2Н+ невелики: 2.4 и 3.0 % соответственно. Однако, для конформеров $(2,4-Me_2Py)_2H^+$ погрешности значительно больше (от 9.2 до 16.8 %). Аналогичные примеры существенных погрешностей расчета по программе MOBCAL можно найти в данных работы [35]. Так, погрешности вычисления подвижности протонированных молекул тетрагидроканнабинола, фенциклидина и мефобарбитала при 220 °C составили 13.3, 19.4 и 24.5 % соответственно. При этом расчеты, выполненные нами и приведенные в [35], дают в основном заниженные подвижности. Эта особенность отмечалась ранее при обсуждении подвижности протонированных молекул. Видно, что варианты расчета I и II недостаточно точны для нахождения подвижностей протон-связанных димеров. Для получения более точных результатов необходимо уточнение параметров потенциала Леннард-Джонса. Кроме того, целесообразно применять более точную процедуру определения заряда на атомах вместо использования равномерного распределения.

Расчеты в вариантах IV и V дали высокие погрешности вычисления подвижности протон-связанных димеров (от 13.6 до 19.3 %). Вместе с тем именно эти варианты среди всех вариантов расчета по оригинальному алгоритму программы IMoS дали наименьшие погрешности вычисления подвижности протонированных молекул. Высокие погрешности в варианте IV можно было бы связать с низкой точностью расчета геометрии димеров методом B3LYP/6-31++G(d,p). Однако погрешности в варианте V с более точным ме-

I-B3PW91-D/TZVP/равномерное распределение/стандартная;

II - B3PW91-D/TZVP/равномерное распределение/повышенная;

III - B3PW91-D/6-311G(d,p)/B3PW91-D/6-311G(d,p) по Малликену/повышенная;

IV - B3LYP/6-31++G(d,p)/B3LYP/6-31++G(d,p) по Малликену/повышенная;

V - B3PW91-D/TZVP/B3LYP/6-31++G(d,p) по Малликену/повышенная;

VI-B3PW91-D/TZVP/B3PW91-D/TZVP по Малликену/повышенная;

VIb - B3PW91-D/TZVP/B3PW91-D/TZVP по Бейдеру/повышенная.

Таблица 4. Заряды на фрагментах молекул протон-связанных димеров пиридина и 2,4-диметилпиридина (конформеры 1 и 2), найденные в различных вариантах расчета*

D	Py ₂ H ⁺		$(2,4-Me_2Py)_2H^+$				
Вариант	Py_2	П	1	[2	2	
расчета	PyH ⁺	Py	2,4-Me ₂ PyH ⁺	2,4-Me ₂ Py	2,4-Me ₂ PyH ⁺	2,4-Me ₂ Py	
ІиII	0.52	0.48	0.51	0.49	0.51	0.49	
III	0.81	0.19			0.84	0.16	
IIIb	0.85	0.15			0.86	0.14	
IV	1.28	-0.28			1.19	-0.19	
IVb	0.86	0.14			0.88	0.12	
V	1.30	-0.30	1.27	-0.27	1.23	-0.23	
Vb	0.85	0.15	0.86	0.14	0.86	0.14	
VI	0.78	0.22	0.78	0.22	0.79	0.21	
VIb	0.85	0.15	0.86	0.14	0.86	0.14	

^{*} Варианты расчета (метод оптимизации геометрии/метод определения заряда):

I и II – любой/равномерное распределение;

III — B3PW91-D/6-311G(d,p)/B3PW91-D/6-311G(d,p) по Малликену;

IIIb — B3PW91-D/6-311G(d,p)/B3PW91-D/6-311G(d,p) по Бейдеру;

IV — B3LYP/6-31++G(d,p)/B3LYP/6-31++G(d,p) по Малликену;

IVb - B3LYP/6-31++G(d,p)/B3LYP/6-31++G(d,p) по Бейдеру;

V = B3PW91-D/TZVP/B3LYP/6-31++G(d,p) по Малликену;

Vb — B3PW91-D/TZVP/B3LYP/6-31++G(d,p) по Бейдеру;

VI – B3PW91-D/TZVP/B3PW91-D/TZVP по Малликену;

VIb — B3PW91-D/TZVP/B3PW91-D/TZVP по Бейдеру.

Заряды даны в единицах элементарного заряда.

тодом определения геометрии B3PW91-D/TZVP практически идентичны погрешностям в варианте IV. Источник погрешностей был найден при рассмотрении величин зарядов на фрагментах протон-связанных димеров: доноре протона $(PyH^+, 2,4-Me_2PyH^+)$ и акцепторе протона (Py, 2,4-Me₂Py) (табл. 4). Хорошо известно [68], что в результате образования протон-связанного димера заряд на доноре протона снижается, а на акцепторе протона растет. Из данных таблицы 4 видно, что адекватное описание указанной закономерности имеет место для всех вариантов расчета, кроме IV и V. В них используются заряды по Малликену, вычисленные методом ВЗLYР/6-31++G(d,p). Показано, что включение в базисный набор диффузных функций, как в случае базиса 6-31++G(d,p), может приводить к некорректным малликеновским зарядам на атомах (например, [69]). В итоге расчеты в вариантах IV и V неверно передают не только величину зарядов на фрагментах, но и направление переноса заряда. Отметим, что при использовании базисов без диффузных функций, 6-311G(d,p) и TZVP, заряды на фрагментах, рассчитанные по Малликену, близки к теоретически более обоснованным зарядам по Бейдеру (при существенно меньших затратах вычислительных ресурсов). Укажем также на значимое отличие рассчитанных зарядов на фрагментах от величин, соответствующих равномерному распределению заряда (варианты расчета I и II).

Наименьшие погрешности дали расчеты в вариантах III и VI (от 0.0 до 5.0 %), а также VIb (от 0.7 до 6.4 %). Очевидно, что это во многом обусловлено адекватным описанием зарядов на атомах протонсвязанных димеров.

Средние относительные погрешности вычислений с учетом погрешностей расчета подвижностей протонированных молекул составили (в скобках вариант расчета): 7.9 (I), 8.0 (II), 3.7 (III), 9.0 (IV), 11.0 (V), 3.1 (VI) и 4.3 % (VIb). Видно, что расчет подвижности в варианте VI обеспечивает наименьшую погрешность, близкую к экспериментальной. При этом погрешность расчета может быть еще снижена. Такая возможность связана с тем, что параметры потенциала Леннард-Джонса, использованные в расчетах по варианту VI, были оптимизированы [37] с помощью варианта расчета IV. Оптимизация параметров потенциала Леннард-Джонса в рамках варианта VI должна привести к снижению погрешности. Особо отметим широкую применимость выбранного нами метода B3PW91-D/TZVP. Он обеспечивает точное вычисление геометрических параметров, энергии сродства к протону и газофазной основности (в сочетании с методом B2GP-PLYP-D/TZVPPD), а также зарядов на атомах для расчета подвижности в рамках варианта VI.

Необходимо отметить и невысокую погрешность вычисления подвижности в варианте расчета III. Этот вариант расчета представляет несомненный интерес ввиду существенно большей скорости вычислений в сравнении с вариантом VI (что обусловлено заметно меньшим размером базиса 6-311G(d,p) по сравнению с базисом TZVP).

Заключение

В настоящей работе с помощью точных квантово-химических методов рассчитано строение нейтральных и протонированных молекул пиридина, 2-метил-, 4-метил-, 2,4-диметил-, 2,6-диметил

и 2,4,6-триметилпиридина, а также протон-связанных димеров пиридина и 2,4-диметилпиридина. Найдено два стабильных конформера протон-связанного димера 2,4-диметилпиридина. Предложен точный и экономичный метод расчета энергии сродства к протону и газофазной основности с погрешностью на уровне экспериментальной. Вычислена энергия сродства к протону и газофазная основность 2,4,6-триметилпиридина. Траекторным методом в различных вариантах рассчитаны подвижности протонированных молекул и протонсвязанных димеров. Предложен вариант расчета, который позволил вычислить подвижности с погрешностью, близкой к экспериментальной, и адекватно передать небольшие отличия в подвижности изомеров. Показана универсальность выбранного метода теории функционала плотности с дисперсионной поправкой B3PW91-D3BJ/def2-TZVP. Метод обеспечил точный расчет строения молекул, энергии сродства к протону и газофазной основности (в сочетании с методом B2GP-PLYP-D3BJ/def2-TZVPPD), а также зарядов на атомах для вычисления подвижности ионов.

Финансирование работы

Работа не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- 1. Лебедев А.Т. Масс-спектрометрия в органической химии. М.: ТЕХНОСФЕРА, 2015. 704 с.
- Mata F., Quintana M.J., Sørensen G.O. Microwave spectra of pyridine and monodeuterated pyridines. Revisited molecular structure of pyridine // J. Mol. Struct. 1977. Vol. 42. P. 1–5.
- Wörmke S., Brendel K., Andersen U., Mäder H. A molecular beam Fourier transform microwave study of 2-methylpyridine and its complex with argon: structure, methyl internal rotation and ¹⁴N nuclear quadrupole coupling // Mol. Phys. 2004. Vol. 102, N 14–15. P. 1625–1639.
- Srinivasan R., Feenstra J.S., Park S.T., Xu S., Zewail A.H. Dark structures in molecular radiationless transitions determined by ultrafast diffraction // Science. 2005. Vol. 307, N 5709. P. 558–563.
- Császár A.G., Demaison J., Rudolph H.D. Equilibrium structures of three-, four-, five-, six-, and seven-membered unsaturated N-containing heterocycles // J. Phys. Chem. A. 2015. Vol. 119, N 9. P. 1731–1746.
- Sunner J., Nicol G., Kebarle P. Factors determining relative sensitivity of analytes in positive mode atmospheric pressure ionization mass spectrometry // Anal. Chem. 1988. Vol. 60, N 13. P. 1300–1307.
- 7. Eiceman G.A., Karpas Z. Ion mobility spectrometry, Boca Raton: CRC Press, 2005. 350 p.
- 8. Nishikaze T., Takayama M. Cooperative effect of factors governing molecular ion yields in desorption/ionization mass

- spectrometry // Rapid Commun. Mass Spectrom. 2006. Vol. 20, N 3. P. 376–382.
- 9. Гречников А.А., Бородков А.С., Алимпиев С.С., Никифоров С.М., Симановский Я.О. Основность в газовой фазе параметр, определяющий эффективность лазерной десорбции-ионизации с кремниевых поверхностей // Журн. аналит. химии. 2013. Т. 68, № 1. С. 22—30.
- 10. Hunter E.P.L., Lias S.G. Evaluated gas phase basicities and proton affinities of molecules: An update // *J. Phys. Chem. Ref. Data.* 1998. Vol. 27, N 3. P. 413–656.
- Gurinov A.A., Denisov G.S., Borissova A.O., Goloveshkin A.S., Greindl J., Limbach H.-H., Shenderovich I.G. NMR study of solvation effect on the geometry of proton-bound homodimers of increasing size // J. Phys. Chem. A. 2017. Vol. 121, N 45. P. 8697–8705.
- 12. Karpas Z. Ion mobility spectrometry of aliphatic and aromatic amines // *Anal. Chem.* 1989. Vol. 61, N 7. P. 684–689.
- Karpas Z., Berant Z., Shahal O. Effect of temperature on the mobility of ions // J. Am. Chem. Soc. 1989. Vol. 111, N 16. P. 6015–6018.
- 14. Ghira G.-B., Raţiu I.-A., Bocoş-Binţinţan V. Fast characterization of pyridine using ion mobility spectrometry and photoionization detection // *Environ. Eng. Manag. J.* 2013. Vol. 12, N 2. P. 251–256.
- 15. Fernández-Maestre R. Accuracy of reduced mobilities and measurement of instrumental parameters in ion mobility spectrometry // *Int. J. Mass Spectrom.* 2017. Vol. 421. P. 8–13.
- Laakia J., Adamov A., Jussila M., Pedersen C.S., Sysoev A.A., Kotiaho T. Separation of different ion structures in atmospheric pressure photoionization-ion mobility spectrometry-mass spectrometry (APPI-IMS-MS) // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2010. Vol. 21, N 9. P. 1565–1572.
- Ewing R.G., Eiceman G.A., Harden C.S., Stone J.A. The kinetics of the decompositions of the proton bound dimers of 1,4-dimethylpyridine and dimethyl methylphosphonate from atmospheric pressure ion mobility spectra // Int. J. Mass Spectrom. 2006. Vol. 255–256. P. 76–85.
- Thomas C.L.P., Rezgui N.D., Kanu A.B., Munro W.A. Measuring the temperature of the drift gas in an ion mobility spectrometer: a technical note // Int. J. Ion Mobil. Spec. 2002. Vol. 5, N 1. P. 31–36.
- 19. Kanu A.B., Hill H.H., Jr., Gribb M.M., Walters R.N. A small subsurface ion mobility spectrometer sensor for detecting environmental soil-gas contaminants // *J. Environ. Monitor.* 2007. Vol. 9. P. 51–60.
- Kaur-Atwal G., O'Connor G., Aksenov A.A., Bocos-Bintintan V., Thomas C.L.P., Creaser C.S. Chemical standards in ion mobility spectrometry // Int. J. Ion Mobil. Spec. 2009. Vol. 12, N 1. P. 1–14.
- 21. Granovsky A.A. Firefly, version 8.0.1. URL: http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html (дата обращения 15.07.2014).
- 22. Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory // *J. Comput. Chem.* 2011. Vol. 32, N 7. P. 1456–1465.
- 23. Karton A., Tarnopolsky A., Lamère J.-F., Schatz G.C., Martin J.M.L. Highly accurate first-principles benchmark data

- sets for the parametrization and validation of density functional and other approximate methods. Derivation of a robust, generally applicable, double-hybrid functional for thermochemistry and thermochemical kinetics // J. Phys. Chem. A. 2008. Vol. 112, N 50. P. 12868-12886.
- Catalán J., Mó O., Pérez P., Yáñez M. Proton affinities and preferred protonation sites in 3- and 4-substituted pyridines. Prediction from 1s orbital energies // J. Am. Chem. Soc. 1979. Vol. 101, N 22. P. 6520–6524.
- Hillebrand C., Klessinger M., Eckert-Maksić M., Maksić Z.B. Theoretical model calculations of the proton affinities of aminoalkanes, aniline, and pyridine // *J. Phys. Chem.* 1996. Vol. 100, N 23. P. 9698–9702.
- Nguyen V.Q., Tureček F. Gas-phase protonation of pyridine. A variable-time neutralization-reionization and ab initio study of pyridinium radicals // *J. Mass Spectrom.* 1997. Vol. 32, N 1. P. 55–63.
- 27. Golec B., Das P., Bahou M., Lee Y.-P. Infrared spectra of the 1-pyridinium ($C_5H_5NH^+$) cation and pyridinyl (C_5H_5NH and $4-C_5H_6N$) radicals isolated in solid para-hydrogen // *J. Phys. Chem. A.* 2013. Vol. 117, N 50. P. 13680–13690.
- 28. Boys S.F., Bernardi F. The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors // *Mol. Phys.* 1970. Vol. 19, N 4. P. 553–566.
- 29. Xantheas S.S. On the importance of the fragment relaxation energy terms in the estimation of the basis set superposition error correction to the intermolecular interaction energy // *J. Chem. Phys.* 1996. Vol. 104, N 21. P. 8821–8824.
- 30. Lewars E.G. Computational Chemistry. 2nd ed. Dordrecht: Springer, 2011. 675 p.
- 31. Larriba C., Hogan C.J. Ion mobilities in diatomic gases: measurement versus prediction with non-specular scattering models // *J. Phys. Chem. A.* 2013. Vol. 117, N 19. P. 3887–3901.
- Larriba C., Hogan C.J. Free molecular collision cross section calculation methods for nanoparticles and complex ions with energy accommodation // *J. Comp. Phys.* 2013. Vol. 251. P. 344–363.
- Ouyang H., Larriba-Andaluz C., Oberreit D., Hogan C.J. The collision cross sections of iodide salt cluster ions in air via differential mobility analysis-mass spectrometry // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2013. Vol. 24, N 12. p. 1833–1847.
- 34. Mesleh M.F., Hunter J.M., Shvartsburg A.A., Schatz G.C., Jarrold M.F. Structural information from ion mobility measurements: Effects of the long-range potential // *J. Phys. Chem.* 1996. Vol. 100, N 40. P. 16082–16086.
- Takaya K., Kaneko T., Tanuma H., Nishide T., Sugiyama H., Nakano N., Nagashima H., Seto Y. Model calculation for ion mobility in air using the MOBCAL program // Int. J. Ion Mobil. Spec. 2016. Vol. 19, N 4. P. 227–232.
- 36. Лебедев А.В. Ион-реагент $H_3O^+(H_2O)_n$. Расчет строения, термодинамических параметров гидратации, равновесного состава и подвижности // *Масс-спектрометрия*. 2018. Т. 15, № 3. С. 172—183.
- 37. Wu T., Derrick J., Nahin M., Chen X., Larriba-Andaluz C. Optimization of long range potential interaction parameters in ion mobility spectrometry // *J. Chem. Phys.* 2018. Vol. 148, N 7. P. 074102-1-074102-11.

- 38. Bader R.F.W., Matta C.F. Atomic charges are measurable quantum expectation values: A rebuttal of criticisms of QTAIM charges // *J. Phys. Chem. A.* 2004. Vol. 108, N 40. P. 8385–8394.
- 39. Keith T.A. AIMAll, version 15.09.27. URL: http://aim.tk-gristmill.com (дата обращения 15.11.2015).
- Kanu A.B., Hill H.H., Jr. Identity confirmation of drugs and explosives in ion mobility spectrometry using a secondary drift gas // *Talanta*. 2007. Vol. 73, N 4. P. 692

 –699.
- 41. Karpas Z., Berant Z. Effect of drift gas on mobility of ions // *J. Phys. Chem.* 1989. Vol. 93, N 8. P. 3021–3025.
- 42. Stone J.A. The kinetics and thermodynamics of ion solvation applicable to ion mobility spectrometry // *Int. J. Ion Mobil. Spec.* 2002. Vol. 5, N 2. P. 19–41.
- Mäkinen M., Sillanpää M., Viitanen A.-K., Knap A., Mäkelä J.M., Puton J. The effect of humidity on sensitivity of amine detection in ion mobility spectrometry // *Talanta*. 2011. Vol. 84, N 1. P. 116–121.
- 44. Campuzano I., Bush M.F., Robinson C.V., Beaumont C., Richardson K., Kim H., Kim H.I. Structural characterization of drug-like compounds by ion mobility mass spectrometry: Comparison of theoretical and experimentally derived nitrogen collision cross sections // Anal. Chem. 2012. Vol. 84, N 2. P. 1026–1033.
- Pápai I., Jáncsó G. Hydrogen bonding in methyl-substituted pyridine-water complexes: A theoretical study // J. Phys. Chem. A. 2000. Vol. 104, N 10. P. 2132–2137.
- 46. Roithová J., Exner O. Protonation of alkylpyridines: polarizability and steric effects in the base and in the cation // *J. Phys. Org. Chem.* 2001. Vol. 14, N 11. P. 752–758.
- 47. Ruusuvuori K., Kurten T., Ortega I.K., Faust J., Vehkamaki H. Proton affinities of candidates for positively charged ambient ions in boreal forests // *Atmos. Chem. Phys.* 2013. Vol. 13, N 20. P. 10397–10404.
- 48. Lapouge C., Cavagnat D. Theoretical and spectroscopic study of gaseous monohydrogenated toluene and 4-methylpyridine // *J. Phys. Chem. A.* 1998. Vol. 102, N 43. P. 8393–8403.
- Chen P.C., Chang F.M. Theoretical study on the molecular structures of toluene, para-fluorotoluene, para-chlorotoluene, and 4-methylpyridine and their sixfold internal rotational barriers // *Int. J. Quantum Chem.* 2000. Vol. 77, N 4. P. 772–778.
- East A.L.L., Liu H., Lima E.C., Jensen P., Déchène I., Zgierski M.Z., Siebrand W., Bunker P.R. Toluene internalrotation: Measurement and simulation of the high-resolution S₁-S₀ fluorescence excitation spectrum at 0.5 K // J. Chem. Phys. 2000. Vol. 112, N 1. P. 167–175.
- Borst D.R., Pratt D.W. Toluene: Structure, dynamics, and barrier to methyl group rotation in its electronically excited state. A route to IVR // J. Chem. Phys. 2000. Vol. 113, N 9. P. 3658–3669.
- 52. Gardner A.M., Green A.M., Tame-Reyes V.M., Wilton V.H. K., Wright T.G. Vibrations of the low energy states of toluene $(X^1A_1 \text{ and } \tilde{A}^1B_2)$ and the toluene cation (X^2B_1) // *J. Chem. Phys.* 2013. Vol. 138, N 13. P. 134303-1–134303-25.
- 53. Del Bene J.E. A molecular orbital study of protonation. 2. Pyridine and the diazines // *J. Am. Chem. Soc.* 1977. Vol. 99, N 11. P. 3617–3619.

- Ajito K., Takahashi M., Ito M. Vibrational frequency shift induced by protonation on pyridine studied by ab initio molecular orbital calculation // Chem. Phys. Lett. 1989. Vol. 158, N 3–4. P. 193–198.
- 55. Makowski M., Sadowski R., Augustin-Nowacka D., Chmurzyñski L. Ab initio study of the energetics of protonation and homocomplexed cation formation in systems with pyridine and its derivatives // J. Phys. Chem. A. 2001. Vol. 105, N 27. P. 6743–6749.
- Blanco F., O'Donovan D.H., Alkorta I., Elguero J. Substitution effects on neutral and protonated pyridine derivatives along the periodic table // Struct. Chem. 2008. Vol. 19, N 2. P. 339

 –352.
- 57. Bouchoux G. Gas-phase basicities of polyfunctional molecules. Part 1: Theory and methods // *Mass Spectrom. Rev.* 2007. Vol. 26. N. 25. P. 775–835.
- 58. Ishida H. Protonation effect on C-N bond length of alkylamines studied by molecular orbital calculations // Z. Naturforsch. A. 2000. Vol. 55, N 9–10. P. 769–771.
- Zeroka D., Jensen J.O. Infrared spectra of some isotopomers of methylamine and the methylammonium ion: a theoretical study // J. Mol. Struct.: Theochem. 1998. Vol. 425, N 3. P. 181–192.
- Zeroka D., Jensen J.O., Samuels A.C. Infrared spectra of some isotopomers of ethylamine and the ethylammonium ion: a theoretical study // J. Mol. Struct.: Theochem. 1999. Vol. 465, N 2–3. P. 119–139.
- 61. Holroyd L.F., van Mourik T. Insufficient description of dispersion in B3LYP and large basis set superposition errors in MP2 calculations can hide peptide conformers // *Chem. Phys. Lett.* 2007. Vol. 442, N 1–3. P. 42–46.
- 62. Chan B., Del Bene J.E., Radom L. What factors determine whether a proton-bound homodimer has a symmetric or an asymmetric hydrogen bond? // Mol. Phys. 2009. Vol. 107, N 8–12. P. 1095–1105.
- 63. Melikova S.M., Rutkowski K.S., Gurinov A.A., Denisov G.S., Rospenk M., Shenderovich I.G. FTIR study of the hydrogen bond symmetry in protonated homodimers of pyridine and collidine in solution // J. Mol. Struct. 2012. Vol. 1018. P. 39–44.
- 64. Attah I.K., Platt S.P., Meot-Ner (Mautner) M., El-Shall M.S., Aziz S.G., Alyoubi A.O. Proton-bound dimers of nitrogen heterocyclic molecules: Substituent effects on the structures and binding energies of homodimers of diazine, triazine, and fluoropyridine // J. Chem. Phys. 2014. Vol. 140, N 11. P. 114313-1-114313-11.
- Ebrahimi A., Habibi-Khorasani S.M., Jahantab M. Additivity of substituent effects on the proton affinity and gas-phase basicity of pyridines // Comput. Theor. Chem. 2011. Vol. 966, N 1–3. P. 31–37.
- 66. Pham-Tran N.N., Bouchoux G., Delaere D., Nguyen M.T. Theoretical and experimental reevaluation of the basicity of λ³-phosphinine // J. Phys. Chem. A. 2005. Vol. 109, N 12. P. 2957–2963.
- 67. Hauck B.C., Harden C.S., McHugh V.M. Current status and need for standards in ion mobility spectrometry // *Int. J. Ion Mobil. Spec.* 2018. Vol. 21, N 4. P. 105–123.
- 68. Meot-Ner (Mautner) M. The ionic hydrogen bond // *Chem. Rev.* 2005. Vol. 105, N 1. P. 213–284.

69. Reed A.E., Weinhold F., Curtiss L.A., Pochatko D. Natural bond orbital analysis of molecular interactions: Theoretical studies of binary complexes of HF, H₂O, NH₃, N₂, O₂, F₂, CO, and CO₂ with HF, H₂O and NH₃ // *J. Chem. Phys.* 1986. Vol. 84, N 10. P. 5687–5705.

References

- Lebedev A.T. Mass-spektrometria v organicheskoi khimii. Moskva: TEKHNOSFERA, 2015. 704 p.
- Mata F., Quintana M.J., Sørensen G.O. // J. Mol. Struct. 1977. Vol. 42. P. 1-5.
- Wörmke S., Brendel K., Andersen U., et al. // Mol. Phys. 2004.
 Vol. 102, N 14–15. P. 1625–1639.
- Srinivasan R., Feenstra J.S., Park S.T., et al. // Science. 2005. Vol. 307, N 5709. P. 558–563.
- Császár A.G., Demaison J., Rudolph H.D. // J. Phys. Chem. A. 2015.
 Vol. 119, N 9. P. 1731–1746.
- Sunner J., Nicol G., Kebarle P. // Anal. Chem. 1988. Vol. 60, N 13. P. 1300–1307.
- Eiceman G.A., Karpas Z. Ion mobility spectrometry, Boca Raton: CRC Press, 2005. 350 p.
- Nishikaze T., Takayama M. // Rapid Commun. Mass Spectrom. 2006. Vol. 20, N 3. P. 376–382.
- 9. Grechnikov A.A., Borodkov A.S., Alimpiev S.S., et al. // Zhurnal Analiticheskoi Khimii. 2013. Vol. 68, N 1. P. 22–30.
- Hunter E.P.L., Lias S.G. // J. Phys. Chem. Ref. Data. 1998. Vol. 27, N 3. P. 413–656.
- Gurinov A.A., Denisov G.S., Borissova A.O., et al. // J. Phys. Chem. A. 2017. Vol. 121, N 45. P. 8697–8705.
- 12. Karpas Z. // Anal. Chem. 1989. Vol. 61, N 7. P. 684-689.
- Karpas Z., Berant Z., Shahal O. // J. Am. Chem. Soc. 1989. Vol. 111, N 16. P. 6015–6018.
- Ghira G.-B., Raţiu I.-A., Bocoş-Binţinţan V. // Environ. Eng. Manag. J. 2013. Vol. 12, N 2. P. 251–256.
- 15. Fernández-Maestre R. // Int. J. Mass Spectrom. 2017. Vol. 421. P. 8-13.
- Laakia J., Adamov A., Jussila M., et al. // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2010. Vol. 21, N 9. P. 1565–1572.
- Ewing R.G., Eiceman G.A., Harden C.S., et al. // Int. J. Mass Spectrom. 2006. Vol. 255–256. P. 76–85.
- Thomas C.L.P., Rezgui N.D., Kanu A.B., et al. // Int. J. Ion Mobil. Spec. 2002. Vol. 5, N 1. P. 31–36.
- Kanu A.B., Hill H.H. Jr., Gribb M.M., et al. // J. Environ. Monitor. 2007. Vol. 9. P. 51–60.
- Kaur-Atwal G., O'Connor G., Aksenov A.A., et al. // Int. J. Ion Mobil. Spec. 2009. Vol. 12, N 1. P. 1–14.
- 21. Granovsky A.A. Firefly, version 8.0.1. URL: http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html (дата обращения 15.07.2014).
- Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L. // J. Comput. Chem. 2011. Vol. 32, N 7. P. 1456–1465.
- 23. Karton A., Tarnopolsky A., Lamère J.-F., et al. // J. Phys. Chem. A. 2008. Vol. 112, N 50. P. 12868–12886.
- Catalán J., Mó O., Pérez P., et al. // J. Am. Chem. Soc. 1979. Vol. 101, N 22. P. 6520–6524.
- Hillebrand C., Klessinger M., Eckert-Maksić M., et al. // J. Phys. Chem. 1996. Vol. 100, N 23. P. 9698–9702.
- Nguyen V.Q., Tureček F. // J. Mass Spectrom. 1997. Vol. 32, N 1. P. 55–63.
- Golec B., Das P., Bahou M., et al. // J. Phys. Chem. A. 2013. Vol. 117, N 50. P. 13680–13690.

- 28. Boys S.F., Bernardi F. // Mol. Phys. 1970. Vol. 19, N 4. P. 553-566.
- 29. Xantheas S.S. // J. Chem. Phys. 1996. Vol. 104, N 21. P. 8821-8824.
- Lewars E.G. Computational Chemistry. 2nd ed. Dordrecht: Springer, 2011. 675 p.
- Larriba C., Hogan C.J. // J. Phys. Chem. A. 2013. Vol. 117, N 19. P. 3887–3901.
- 32. Larriba C., Hogan C.J. // J. Comp. Phys. 2013. Vol. 251. P. 344-363.
- Ouyang H., Larriba-Andaluz C., Oberreit D., et al. // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2013. Vol. 24, N 12. p. 1833–1847.
- Mesleh M.F., Hunter J.M., Shvartsburg A.A., et al. // J. Phys. Chem. 1996. Vol. 100, N 40. P. 16082–16086.
- Takaya K., Kaneko T., Tanuma H., et al. // Int. J. Ion Mobil. Spec. 2016. Vol. 19, N 4. P. 227–232.
- 36. Lebedev A.V. // Mass-spectrometria. 2018. Vol. 15, N 3. P. 172–183.
- Wu T., Derrick J., Nahin M., et al. // J. Chem. Phys. 2018. Vol. 148, N 7. P. 074102-1-074102-11.
- Bader R.F.W., Matta C.F. // J. Phys. Chem. A. 2004. Vol. 108, N 40. P. 8385–8394.
- Keith T.A. AIMAll, version 15.09.27. URL: http://aim.tkgristmill. com (дата обращения 15.11.2015).
- 40. Kanu A.B., Hill H.H., Jr. // Talanta. 2007. Vol. 73, N 4. P. 692-699.
- 41. Karpas Z., Berant Z. // J. Phys. Chem. 1989. Vol. 93, N 8. P. 3021–3025.
- 42. Stone J.A. // Int. J. Ion Mobil. Spec. 2002. Vol. 5, N 2. P. 19-41.
- Mäkinen M., Sillanpää M., Viitanen A.-K., et al. // Talanta. 2011.
 Vol. 84, N 1. P. 116–121.
- Campuzano I., Bush M.F., Robinson C.V., et al. // Anal. Chem. 2012.
 Vol. 84, N 2. P. 1026–1033.
- Pápai I., Jáncsó G. // J. Phys. Chem. A. 2000. Vol. 104, N 10. P. 2132– 2137
- Roithová J., Exner O. // J. Phys. Org. Chem. 2001. Vol. 14, N 11. P. 752–758.
- Ruusuvuori K., Kurten T., Ortega I.K., et al. // Atmos. Chem. Phys. 2013. Vol. 13, N 20. P. 10397–10404.
- Lapouge C., Cavagnat D. // J. Phys. Chem. A. 1998. Vol. 102, N 43. P. 8393–8403.
- Chen P.C., Chang F.M. // Int. J. Quantum Chem. 2000. Vol. 77, N 4. P. 772–778.

- East A.L.L., Liu H., Lima E.C., et al. // J. Chem. Phys. 2000. Vol. 112, N 1. P. 167–175.
- Borst D.R., Pratt D.W. // J. Chem. Phys. 2000. Vol. 113, N 9. P. 3658– 3669.
- Gardner A.M., Green A.M., Tame-Reyes V.M., et al. // J. Chem. Phys. 2013. Vol. 138, N 13. P. 134303-1-134303-25.
- 53. Del Bene J.E. // J. Am. Chem. Soc. 1977. Vol. 99, N 11. P. 3617–3619.
- Ajito K., Takahashi M., Ito M. // Chem. Phys. Lett. 1989. Vol. 158, N 3–4. P. 193–198.
- Makowski M., Sadowski R., Augustin-Nowacka D., et al. // J. Phys. Chem. A. 2001. Vol. 105, N 27. P. 6743–6749.
- Blanco F., O'Donovan D.H., Alkorta I., et al. // Struct. Chem. 2008.
 Vol. 19, N 2. P. 339–352.
- 57. Bouchoux G. // Mass Spectrom. Rev. 2007. Vol. 26. N. 25. P. 775–835.
- 58. Ishida H. // Z. Naturforsch. A. 2000. Vol. 55, N 9-10. P. 769-771.
- Zeroka D., Jensen J.O. // J. Mol. Struct.: Theochem. 1998. Vol. 425, N 3. P. 181–192.
- Zeroka D., Jensen J.O., Samuels A.C. // J. Mol. Struct.: Theochem. 1999. Vol. 465, N 2–3. P. 119–139.
- Holroyd L.F., van Mourik T. // Chem. Phys. Lett. 2007. Vol. 442, N 1–3, P. 42–46.
- Chan B., Del Bene J.E., Radom L. // Mol. Phys. 2009. Vol. 107, N 8–12. P. 1095–1105.
- Melikova S.M., Rutkowski K.S., Gurinov A.A., et al. // J. Mol. Struct. 2012. Vol. 1018. P. 39–44.
- 64. Attah I.K., Platt S.P., Meot-Ner (Mautner) M., et al. // *J. Chem. Phys.* 2014. Vol. 140, N 11. P. 114313-1-114313-11.
- 65. Ebrahimi A., Habibi-Khorasani S.M., Jahantab M. // Comput. Theor. Chem. 2011. Vol. 966, N 1–3. P. 31–37.
- Pham-Tran N.N., Bouchoux G., Delaere D., et al. // J. Phys. Chem. A. 2005. Vol. 109, N 12. P. 2957–2963.
- Hauck B.C., Harden C.S., McHugh V.M. // Int. J. Ion Mobil. Spec. 2018. Vol. 21, N 4. P. 105–123.
- 68. Meot-Ner (Mautner) M. // Chem. Rev. 2005. Vol. 105, N 1. P. 213–284
- Reed A.E., Weinhold F., Curtiss L.A., et al. // J. Chem. Phys. 1986.
 Vol. 84, N 10. P. 5687–5705.

Применение фотоионизации при атмосферном давлении для определения продуктов трансформации 1,1-диметилгидразина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / масс-спектрометрии

Марк Сергеевич Попов, Николай Валерьевич Ульяновский*, Дмитрий Сергеевич Косяков

Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова, Центр коллективного пользования научным оборудованием «Арктика», Россия, 163002, г. Архангельск, наб. Северной Двины, д. 17 E-mail: n.ulyanovsky@narfu.ru

Поступила в редакцию 19.07.2019 г.; после переработки -02.08.2019 г.

doi:10.25703/MS.2019.16.36

Изучено поведение восьми азотсодержащих токсичных продуктов трансформации ракетного топлива (диметилгидразон формальдегида, N,N-диметилформамид, N,N-диметилгуанидин, 1,2,4-триазол, пиридин, имидазол, пиразин, пиразол) в условиях бездопантной фотоионизации при атмосферном давлении. Установлено, что исследуемые аналиты дают интенсивные сигналы протонированных молекул; при этом эффективность ионизации в значительной степени зависит от температуры, а также состава и скорости подачи растворителя. Сочетание фотоионизации при атмосферном давлении с хроматографическим разделением на пористом графитизированном углероде позволило предложить новый подход к высокочувствительному определению продуктов трансформации ракетного топлива. Разработанный подход отличается минимальными интерференциями со стороны матрицы и успешно апробирован при анализе реальных объектов.

Ключевые слова: фотоионизация при атмосферном давлении, ФИАД, ракетное топливо, азотсодержащие соединения, ВЭЖХ/МС.

Application of atmospheric pressure photoionization for the determination of 1,1-dimethylhydrazine transformation products by liquid chromatography / mass spectrometry

M.S. Popov, N.V. Ul'yanovskii*, D.S. Kosyakov

M.V. Lomonosov Northern (Arctic) Federal University, Core Facility Center "Arktika", nab. Severnoy Dviny, 17, 163002 Arkhangelsk, Russia E-mail: n.ulyanovsky@narfu.ru

The behavior of eight nitrogen-containing toxic products of rocket fuel transformation (formaldehyde dimethylhydrazone, N, N-dimethylformamide, N, N-dimethylguanidine, 1,2,4-triazole, pyridine, imidazole, pyrazine, pyrazole) under conditions of dopant-free atmospheric pressure photoionization was studied. It is established that the analytes under study give intense signals of protonated molecules, while the efficiency of ionization largely depends on temperature, as well as the composition and the solvent flowrate. The combination of atmospheric pressure photoionization with chromatographic separation on porous graphitized carbon made it possible to propose a new approach to the highly sensitive determination of rocket fuel transformation products. The developed approach is distinguished by minimal interferences from the matrix and successfully tested in the analysis of real objects.

Keywords: atmospheric pressure photoionization, APPI, rocket fuel, nitrogen-containing compounds, HPLC/MS.

Ввеление

Загрязнение окружающей среды высокотоксичным ракетным топливом на основе 1,1-диметилгидразина является одной из важнейших экологических проблем, связанных с осуществлением ракетно-космической деятельности. Попадая в природные воды и почву в результате падения отработанных ступеней ракет-носителей, а также при аварийных проливах топлива на стартовых площадках космодромов и в результате неудачных запусков, 1,1-диметилгидразин

активно подвергается окислительной трансформации с образованием многочисленных азотсодержащих продуктов, большинство из которых обладают высокой токсичностью. Их круг насчитывает несколько сотен соединений и включает даже весьма сложные структуры, содержащие до шести атомов азота, которые образуются в результате протекания множества реакций с участием азотсодержащих и алкильных радикалов [1–3]. Разнообразие путей радикальной трансформации исходного 1,1-диметилгидразина и многих образующихся из него соединений

создает исключительные сложности при ликвидации последствий загрязнения – даже применение жестких окислительных реагентов [4] и сверхкритической воды [5] не позволяет полностью избавиться от опасных продуктов и лишь меняет их компонентный состав. Среди основных конечных продуктов трансформации ракетного топлива следует выделить N,N-диметилформамид (ДМФА), диметилгидразон формальдегида (ДМГФ), диметилгуанидин (ДМГу), диметилгидразид муравьиной кислоты, а также множество азотсодержащих гетероциклических соединений (триазол, пиразол, пиразин, имидазол, пиридин и их алкил- и аминозамещенные производные). Среди них, как правило, в наибольших количествах образуется 1-метил-1Н-1,2,4-триазол, который можно рассматривать как своеобразный маркер загрязнения ракетным топливом.

Важная задача определения таких соединений в почвах решается методами газовой и жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим (МС) детектированием [6–8]. Поскольку многие потенциальные аналиты отличаются термолабильностью и склонностью к деградации в условиях газохроматографического разделения, применение жидкостной хроматографии выглядит предпочтительным в случае решения задач определения максимально широкого круга продуктов трансформации.

Сложность изучаемых объектов (экстракты почв) обусловливает необходимость достижения высокой селективности анализа. С этой целью используется тандемное масс-спектрометрическое детектирование [8, 9], а также предложенное нами недавно [10] применение неподвижной фазы на основе пористого графитизированного углерода, обеспечивающего хорошее удерживание подавляющего большинства азотсодержащих аналитов и, тем самым, более эффективное их отделение от матрицы по сравнению с обращенно-фазовой ВЭЖХ.

Еще одним потенциальным направлением повышения надежности анализа является использование селективного высокочувствительного детектирования целевых аналитов. В случае масс-спектрометрии,

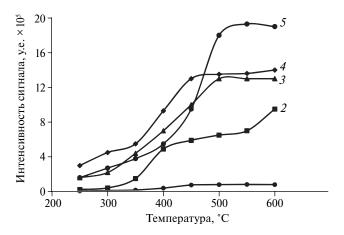


Рис. 1. Зависимость интенсивности сигнала аналитов в ФИАД от температуры источника ионов массспектрометра, где $I- ДМГ\Phi$, 2- пиразин, 3- имидазол, 4-1,2,4-триазол, 5- пиридин

помимо применения масс-анализаторов высокого разрешения, серьезные перспективы могут быть связаны с использованием фотоионизации аналитов при атмосферном давлении (ФИАД). Последняя отличается более высокой толерантностью к матричным эффектам и образованию аддуктов по сравнению с электрораспылением, а также меньшей, чем в химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД), деградацией многих аналитов при сравнимой или даже большей эффективности ионизации [11, 12].

Традиционной областью применения ФИАД является детектирование неполярных и слабополярных аналитов, а также обеспечение ионизации максимально широкого набора соединений при решении задач нецелевого анализа, в том числе в сочетании с другими техниками ионизации при атмосферном давлении [13]. Тем не менее, в литературе описан ряд примеров успешного использования ФИАД и для различных полярных соединений, включая алифатические и ароматические амины [14–17]. Одним из мотивов для применения ФИАД при детектировании азотсодержащих соединений является их относительно низкая энергия ионизации (типично 8.0-10 эВ), уступающая по величине энергии квантов излучения криптоновой газоразрядной лампы (10.0, 10.6 эВ), используемой в выпускаемых серийно источниках ионов. Это, в некоторых случаях, позволяет отказаться от использования допантов. Возможное снижение эффективности ионизации при этом компенсируется ростом селективности, простотой анализа, снижением уровня химических шумов в области малых величин m/z.

Несмотря на растушую популярность ФИАД, в настоящее время отсутствуют какие-либо литературные данные о возможности использования этого метода ионизации для упомянутых выше классов азотсодержащих продуктов трансформации ракетного топлива. На восполнение данного пробела направлено настоящее исследование, целью которого является разработка нового подхода к определению таких соединений, основанного на сочетании хроматографического разделения на пористом графи-

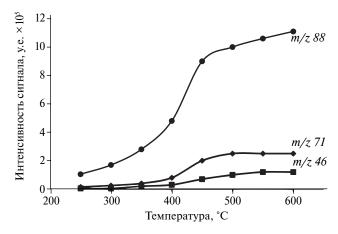


Рис. 2. Зависимость интенсивности пика [M+H]+ и фрагментных ионов N,N-диметилгуанадина от температуры источника ионов масс-спектрометра

тизированном углероде с масс-спектрометрическим детектированием, использующим прямую (без допанта) фотоионизацию при атмосферном давлении.

Экспериментальная часть

Тестовые соединения, реагенты и материалы. В качестве тестовых аналитов нами выбраны некоторые важнейшие продукты трансформации 1,1-диметилгидразина — ДМГФ, ДМФА и ДМГу, а также пять гетероциклических азотсодержащих соединений, являющихся родоначальниками соответствующих гомологических рядов продуктов трансформации — 1,2,4-триазол, пиридин, имидазол, пиразин, пиразол (табл. 1). ДМГФ был синтезирован из 1,1-диметилгидразина и формальдегида по известной методике [22]. Остальные аналиты с содержанием основного вещества > 98% приобретены у компаний Sigma-Aldrich и Alfa Aesar.

Для приготовления подвижной фазы использовали метанол квалификации «HPLC grade» (J.T. Baker, США), муравьиную кислоту, 98%, «ACS Reagent» (Sigma-Aldrich, Германия) и ультрачистую воду, полученную с использованием системы Milli-Q (Millipore, США).

Исходные растворы аналитов с концентрацией $1000~\rm Mf$ $\rm n^{-1}$ готовили путем растворения точной навески каждого соединения в смеси метанол: вода (1:1) и хранили при температуре $-18^{\circ}{\rm C}$ не более недели. Стандартные и калибровочные растворы смеси аналитов в подвижной фазе с концентрациями от 2 до $10~000~\rm Mkf$ $\rm n^{-1}$ готовили ежедневно, непосредственно перед проведением экспериментов путем смешения и последовательного разбавления исходных растворов.

Хроматомасс-спектрометрический анализ. Хроматографическое разделение проводили в изократическом режиме с использованием ВЭЖХ системы Ultimate 3000 (Dionex, США), состоящей из сдвоенного хроматографического насоса, дегазатора, автосамплера и термостата колонок. Использовали хроматографическую колонку с пористым графитизированным сорбентом Hypercarb, 150 × 3 мм, с размером частиц 3 мкм (Тhermo, США), термостатированную при температуре 40 °C. В качестве подвижной фазы использовали смесь водного раствора муравьиной кислоты с метанолом. Метанол был выбран в качестве органического модификатора подвижной фазы благодаря его способности повышать эффективность ионизации в условиях ФИАД [23, 24]. Объем вводимой пробы составлял 10 мкл.

Масс-спектрометрическое детектирование осуществляли с использованием тандемного масс-спектрометра 3200 QTRAP (AB Sciex, Канада), оснащенного источниками ионов Photospray с ортогональной геометрией спрея и криптоновой лампой с окном из MgF_2 в качестве источника УФ-излучения (для ФИАД), а также Turbo V с зондом ХИАД. Давление газа завесы (азот) во всех экспериментах составляло 10 рsi, напряжение в линии трансфера ионов (в источнике Photospray разность потенциалов между

Таблица 1. Тестовые соединения и их энергии ионизации

		_		
Соединение	Иденти- фикатор САS	Структурная формула	Молекулярная масса, Да	Энергия ионизации, эВ [18-21]
ДМГу	6145-42-2	H CH ₃ H CH ₃ CH ₃ H N	87.1	8.4
ДМФА	4472-41-7	CH ₃	73.1	9.5
ДМГФ	2035-89-4	H ₃ C N CH ₂	72.1	9.2
1,2,4-триазол	288-88-0	H N N	69.0	9.8
пиридин	110-86-1	N	79.0	9.3
пиразин	290-37-9	N	80.0	9.0
пиразол	288-13-1	H N N	68.0	9.3
имидазол	288-32-4	H	68.0	8.8

областью ионизации и входом в масс-спектрометр) -750 В. Использовали оптимизированное в предварительных экспериментах значение потенциала декластеризации, равное 40 В. Температуру источника ионов и давление распыляющего и осущающего газов варьировали в ходе экспериментов в диапазонах 250— 600 °C и 10-70 psi соответственно. Для оптимизации параметров ФИАД и масс-спектрометрического детектирования использовали ввод аналитов в источник ионов с потоком растворителя, создаваемым хроматографом. Ввод осуществляли с помощью встроенного в масс-спектрометр 8-портового крана-переключателя потоков, оснащенного шприцевым портом и дозирующей петлей объемом 10 мкл. Регистрацию масс-спектров проводили с использованием сканирования на первом квадруполе массанализатора в условиях генерации положительно и отрицательно заряженных ионов. Управление прибором, сбор и первичную обработку данных осуществляли с использованием программного обеспечения Analyst (АВ Sciex, Канада) и Chromeleon (Dionex, США). Для целей количественного анализа использовали программный пакет MultiQuant (АВ Sciex, Канада).

Исследуемые образцы. Валидация разработанного подхода проводилась на речной воде, а апробация на двух водных образцах, изначально содержащих ракетное топливо:

Образец I. Речная вода с величиной рН 6.5, минерализацией 190 мг π^{-1} и содержанием растворенного органического углерода равным 14 мг π^{-1} , отобранная в г. Архангельске из Северной Двины.

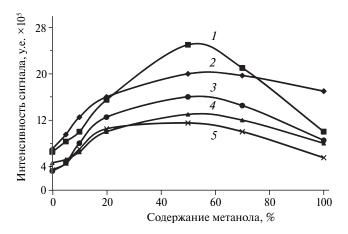
Образец II. Водный раствор 1,1-диметилгидразина с начальной концентрацией $1 \, \Gamma \, \pi^{-1}$, обработанный в условиях сверхкритической воды при температуре $500 \, ^{\circ}$ C в течение $2 \, \text{ч} \, [5]$.

Образец III. Водный раствор 1,1-диметилгидразина с начальной концентрацией 7 г π^{-1} , выдержанный 4 года в герметичной емкости при периодическом открывании и перемешивании с целью обеспечения доступа кислорода и протекания процессов окисления.

Перед анализом образцы разбавляли деионизованной водой (при необходимости), отфильтровывали через нейлоновый мембранный фильтр с размером пор 0.22 мкм и вводили в ВЭЖХ-МС систему.

Результаты и их обсуждение

Масс-спектры ФИАД тестовых соединений. В режиме регистрации положительно заряженных ионов, независимо от температуры источника, в масс-спектрах всех исследуемых аналитов отсутствуют характерные для фотоионизации сигналы молекулярных ионов (катион-радикалов) $[M]^{+ \cdot}$ и наблюдаются пики соответствующих протонированных молекул $[M+H]^{+ \cdot}$ (табл. 2). Такое поведение вполне характерно для



Рису. 3. Зависимость интенсивности сигналов протонированных молекул аналитов в ФИАД от содержания метанола в подвижной фазе, где 1- ДМФА, 2- имидазол, 3-1,2,4-триазол, 4- пиразин, 5- пиразол

азотсодержащих соединений, обладающих высоким сродством к протону, и свидетельствует о реализации механизма фотоионизации с участием растворителя. Он может включать как взаимодействие молекулярного иона аналита с протонодонорным растворителем S по схеме [25, 26]:

$$M + hv \rightarrow [M]^{+ \cdot} + e^{-}$$

 $[M]^{+ \cdot} + S \rightarrow [M+H]^{+} + [S-H]^{\cdot},$ (1)

так и более сложные процессы, основанные на возможности фотоионизации кластеров молекул метанола с последующим протонированием нейтральных молекул аналитов [13]:

$$[CH_3OH]_2 + hv \rightarrow [CH_3OH]_2^{+ \cdot} + e^-$$

 $[CH_3OH]_2^{+ \cdot} \rightarrow [CH_3OH + H]^+ + CH_3O^{\cdot}$ (2)
 $[CH_3OH + H]^+ + M \rightarrow [M + H]^+ + CH_3OH$.

В последнем случае кластеризация, в том числе с участием молекул воды [27], приводит к понижению энергии ионизации растворителя (< 10 эВ) и позволяет ему выступать в качестве своеобразного допанта.

Некоторый вклад в генерацию протонированных молекул аналитов может вносить и термоионизация, не связанная с действием электромагнитного излучения и заключающаяся в простом переносе протона от растворителя к высокоосновному аналиту. Учитывая наблюдаемое нами падение интенсивности сигналов аналитов в масс-спектрах как минимум на порядок при отключении источника излучения, данный механизм не является определяющим.

Сравнение интенсивностей пиков протонированных молекул исследуемых аналитов, отличающихся не более чем в два раза, демонстрирует близость эффективностей их ионизации. Исключением является ДМГФ, сигнал которого оказался более чем на порядок ниже по сравнению с другими аналитами (табл. 2).

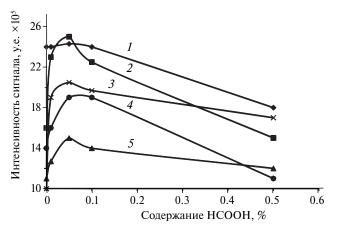


Рис. 4. Зависимость интенсивности сигналов протонированных молекул аналитов в ФИАД от содержания муравьиной кислоты в подвижной фазе, где 1 — имидазол, 2 — ДМФА, 3 — пиразол, 4 — 1,2,4-триазол, 5 — пиразин

Это связано с крайней лабильностью данного соединения, подвергающегося фрагментации в условиях ФИАД с отщеплением метанимина и образованием протонированной молекулы N-метилметанимина (m/z 44). Другим направлением деградации является образование 1,1-диметилгидразина (m/z 61), которое происходит, по-видимому, в результате гидратации и выброса молекулы формальдегида.

Фрагментация, хотя и гораздо менее выраженная, характерна также для ДМГу. Она протекает с выбросом аммиака или цианамида и образованием протонированных молекул диметилцианамида (m/z 71) и диметиламина (m/z 46), соответственно.

Как и ожидалось, генерация положительно заряженных ионов в ходе ФИАД отличается несравнимо большей эффективностью по сравнению с режимом генерации отрицательно заряженных ионов, который непригоден для исследуемых аналитов. Низко-интенсивные сигналы депротонированных молекул удалось зарегистрировать лишь для трех аналитов — 1,2,4-триазола, пиразола и имидазола (табл. 2), имеющих в своей структуре подвижный атом водорода (в N-H группе). В связи с этим, во всех последующих экспериментах нами использовался только режим детектирования положительно заряженных ионов.

Оптимизация параметров ФИАД. Реализация механизма ФИАД с участием растворителя предполагает значительное влияние на эффективность ионизации аналитов температуры источника ионов, состава растворителя (подвижной фазы), а также скорости его потока.

Результаты экспериментов по варьированию температуры показывают, что она является ключевым фактором, определяющим генерирование ионов, благодаря влиянию на частоту и энергию соударений молекул или катион-радикалов аналита с растворителем. Повышение температуры от 250 до 600 °C для всех исследуемых соединений ведет к росту интенсивности пиков протонированных молекул в массспектрах на порядок, при этом полученные зависимости носят выраженный S-образный характер с максимальным приращением эффективности ионизации в диапазоне 350-500 °C (рис. 1). Это позволяет выбрать значение 500 °C в качестве оптимального для последующей разработки хроматографической методики. Интересно, что в случае ДМГФ и ДМГу, подвергающихся распаду в источнике, повышение температуры не приводит к росту доли фрагментных ионов в суммарной интенсивности пиков в массспектре. Напротив, для ДМГу интенсивность пика [М+Н] с ростом температуры увеличивается существенно быстрее, чем сигналы фрагментных ионов (рис. 2). Это свидетельствует о том, что термическая деструкция не является определяющим фактором в протекании распада аналитов в источнике ионов, а основную роль в этом процессе играет фотовозбуждение с последующим разрывом внутримолекулярных связей.

Влияние на эффективность ФИАД состава водно-метанольного растворителя носит выраженный экстремальный характер для всех исследуемых со-

Таблица 2. Масс-спектры ФИАД исследуемых соединений ($T = 500^{\circ}$ C)

		1	11
Соединение	ион	m/z	Интенсив- ность $\times 10^3$, у.е.
	[M+H] ⁺	88	1 150
ДМГу	[M+H-NH ₃] ⁺	71	250
	[M+H-NH ₂ CN] ⁺ ([NH(CH ₃) ₂ +H] ⁺)	46	120
ДМФА	[M+H] ⁺	74	1 800
	[M+H] ⁺	73	75
ДМГФ	[M+H ₂ O+H- CH ₂ O] ⁺	61	190
	[M+H-NHCH ₂] ⁺	44	95
1,2,4-три-	[M+H] ⁺	70	1 400
азол	[M-H] ⁻	68	340
пиридин	[M+H] ⁺	80	1 900
пиразин	[M+H] ⁺	81	950
	[M+H] ⁺	69	1 400
пиразол	[M-H] ⁻	67	85
*******	[M+H] ⁺	69	1 300
имидазол	[M-H] ⁻	67	380

единений, при этом максимальная интенсивность пиков протонированных молекул достигается при объемном соотношении воды и метанола, равном 1 (рис. 3). Данный эффект может объясняться изменением состава преобладающих в газовой фазе кластеров метанол-вода, что отражается как на их протонодонорных свойствах, схема (1), так и на величине энергии ионизации, определяющей протекание ФИАД по схеме (2). В целом, столь ярко выраженный рост эффективности ФИАД при переходе от воды к 50%-ному метанолу (в 2-5 раз), сопоставимый с влиянием температуры, скорее указывает на реализацию схемы (2), фотохимически активными частицами в которой являются кластеры, содержащие молекулы воды и метанола. В пользу этого предположения свидетельствуют и результаты экспериментов по введению в растворитель дополнительного донора протонов – муравьиной кислоты. Максимальный положительный эффект от такой добавки не превышает 20-30% и достигается при содержании НСООН в подвижной фазе на уроне 0.1%, при этом дальнейший рост концентрации кислоты не только не способствует ионизации аналитов, но, напротив, подавляет ее (рис. 4).

Для ФИАД характерна пропорциональность сигнала количеству аналита, поступающего в зону ионизации в единицу времени [11, 28, 29]. В связи с этим, интенсивности пиков протонированных молекул исследуемых нами соединений практически линейно возрастают с ростом скорости потока

подвижной фазы в диапазоне 100—400 мкл мин⁻¹ (рис. 5). Дальнейшее повышение данного параметра (> 500 мкл мин⁻¹) приводит к снижению эффективности ФИАД за счет проявления эффекта внутреннего фильтра — поглощения значительной части излучения криптоновой лампы парами растворителя. Наблюдаемая нами картина хорошо согласуется с литературными данными, также демонстрирующими достижение максимального сигнала ионов [М+H]⁺ при скорости потока 500 мкл мин⁻¹ в случае бездопантной ионизации акридина в сходном по конструкции источнике ионов [29].

Хроматомасс-спектрометрический анализ и его валидация. Учитывая слабое удерживание большинства исследуемых соединений в условиях обращеннофазовой хроматографии, в основу хроматографического разделения аналитов положен недавно разработанный подход [10], основанный на применении в качестве неподвижной фазы пористого графитизированного углерода (Hypercarb). Поскольку оптимальные условия хроматографирования, установленные в [10], не идентичны оптимальным условиям ФИАД, описанным выше, разработка комбинированного подхода ВЭЖХ-ФИАД-МС предполагает компромисс между требованиями двух методов. Для его достижения нами использовано низкое начальное содержание метанола в подвижной фазе (5 об.%), обеспечивающее оптимальные значения факторов удерживания аналитов (за исключением пиразина, время удерживания которого превышает 20 мин), добавка 0.1% муравьиной кислоты и повышение скорости потока элюента до 0.4 мл мин $^{-1}$. В данных условиях хроматографирования имеет место частичная деградация ДМГФ [10], что негативно влияет на воспроизводимость анализа. В связи с этим данный аналит был исключен из перечня определяемых соединений. Для ускоренного элюирования пиразина после выхода остальных аналитов нами использовано быстрое повышение содержания метанола в подвижной фазе (с 5 до 50% за 1 мин), позволившее ограничить общее время анализа двенадцатью минутами (рис. 6).

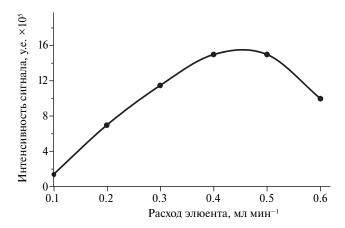


Рис. 5. Зависимость интенсивности сигнала протонированной молекулы 1,2,4-триазола от скорости подачи подвижной фазы

С использованием 3σ и 10σ критериев (соотношение сигнал/шум) при исследовании модельных растворов аналитов были рассчитаны пределы обнаружения (ПО) и нижние пределы определяемых концентраций (НПОК) соответственно (табл. 3). Достигнутые величины ПО для ДМФА сопоставимы с представленными в литературе, полученными при использовании методов ВЭЖХ-МС/МС [8, 9] или ГХ-МС/МС [30]. Разработанный нами подход существенно уступает в чувствительности методу ГХ-МС с предварительной твердофазной микроэкстракцией [31], отличаясь простотой пробоподготовки и экспрессностью анализа.

Градуировочные зависимости площадей пиков (y) аналитов от концентрации (x) вида y = ax + b линейны в широком диапазоне концентраций (более 3 порядков) с коэффициентами корреляции > 0.99. Для оценки возможности интерференций со стороны матрицы при анализе природных вод, использовались градуировочные растворы с аналогичными концентрациями в речной воде (образец I) с высоким содержанием растворенного органического вещества. С этой целью (табл. 3) сравнивались величины угловых коэффициентов a, полученные на деионизованной воде и образце І. Обнаруженные различия не превысили 10% для всех исследуемых аналитов, что показывает отсутствие значительных матричных эффектов при использовании ФИАД.

Анализ реальных объектов. Разработанный подход успешно применен для изучения состава продуктов трансформации несимметричного диметилгидразина в образцах подвергшегося значительной деградации водного раствора 1,1-диметилгидразина, а также продуктов пиролиза ракетного топлива в среде сверх-

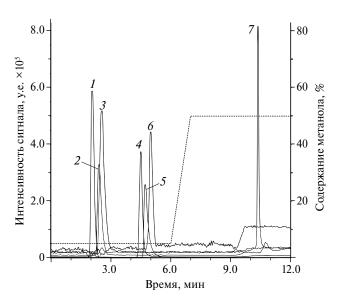


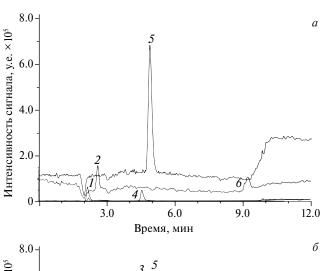
Рис. 6. Хроматограмма модельного раствора исследуемых аналитов с концентрацией каждого компонента 3 г л $^{-1}$, а также профиль градиентного элюирования, применяемого при разделении, где 1 – имидазол, 2 – ДМГу, 3 – пиридин, 4 – 1,2,4-триазол, 5 – пиразол, 6 – ДМФА, 7 – пиразин

TT C 2 3 4			~
Таблица 3 Мет	ηρπορμμές και ένα τα	ринепипед и изитэнич	разработанного подхода
ruominga 5. mici	positi i recitire Aupunit	ристики и выпациции	разработанного подхода

Соединение	ПО, мкг л ⁻¹	НПОК, мкг л ⁻¹	Линейный диапазон, мкг л ⁻¹	R ²	a ₁ *	a ₂ **	Δa^{***} , %
1,2,4-триазол	0.50	1.7	2-5 000	0.992	6 900	7 500	9
ДМФА	3.0	10	10-10 000	0.996	2 400	2 300	4
пиридин	1.0	3.3	5-1 000	0.999	27 000	29 000	7
пиразол	1.2	4.0	5-10 000	0.999	2 500	2 300	8
ДМГУ	10	33	35-5 000	0.999	15 000	14 000	7
имидазол	0.4	1.3	2-5 000	0.997	6 700	6 050	10
пиразин	1.0	3.3	5—10 000	0.995	11 300	10 600	6

 $[*]a_I$ — угловой коэффициент градуировочной зависимости при приготовлении растворов на деионизованной воде.

критической воды. В образцах II и III обнаружено присутствие пяти исследуемых аналитов (рис. 7). Среди них доминирует N-диметилформамид, концентрация которого составляет 3.8 ± 0.5 (образец II)



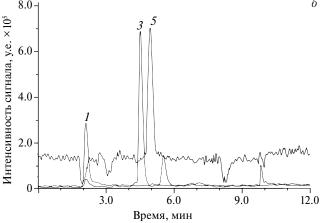


Рис. 7. Хроматограммы реальных образцов, изначально содержащих высокотоксичное ракетное топливо. А — после обработки в условиях сверхкритической воды при 500 °С в течение 2 ч (образец 1), Б — окисление кислородом воздуха в течение 4 лет (образец 2), где I — имидазол, 2 — пиридин, 3 — пиразол, 4 — 1,2,4-триазол, 5 — ДМФА

и 56 ± 7 мг л $^{-1}$ (образец III). В обеих пробах обнаруживается также имидазол (120 ± 15 и 160 ± 18 мкг л $^{-1}$ соответственно). Обработка сверхкритической водой способствует образованию 1,2,4-триазола и пиридина (250 ± 30 и 50 ± 4 мкг л $^{-1}$ соответственно), которые не обнаружены в образце III. Наличие последнего среди продуктов трансформации 1,1-диметилгидразина представляет значительный интерес, поскольку предположение о возможности образования пиридина, высказанное нами недавно [5], до сих пор не имело подтверждения в литературе. Отличием продуктов окисления ракетного топлива в водном растворе кислородом воздуха является образование в заметных концентрациях (13 ± 2 мг л $^{-1}$) еще одного гетероциклического продукта — пиразола.

Заключение

Азотсодержащие соединения, являющиеся продуктами трансформации ракетного топлива 1,1-диметилгидразина, подвергаются фотоионизации при атмосферном давлении без применения допанта с образованием протонированных молекул. Эффективность ионизации определяется температурой, составом растворителя и скоростью его подачи в источник ионов. Оптимизация данных параметров позволила достичь чувствительности масс-спектрометрического детектирования аналитов, не уступающей методам электрораспылительной ионизации и химической ионизации при атмосферном давлении. Сочетание ФИАД-МС с предварительным хроматографическим разделением аналитов на пористом графитизированном углеродном сорбенте позволяет достичь величин пределов обнаружения на уровне единиц мкг π^{-1} без дополнительного концентрирования. Разработанный подход характеризуется широким линейным диапазоном и отсутствием интерференций со стороны матрицы при определении продуктов трансформации ракетного топлива в реальных объектах.

 $^{**}a_2$ — угловой коэффициент градуировочной зависимости при приготовлении растворов на речной воде (образец I).

^{***} Δa — различие между угловыми коэффициентами a_1 и a_2 .

Благодарности

В работе использовано оборудование Центра коллективного пользования научным оборудованием «Арктика» Северного (Арктического) федерального университета.

Финансирование работы

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-29-06018-мк) и гранта Президента РФ № МК-4734.2018.3.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Дополнительная информация

Ульяновский H.B.: ORCID ID 0000-0003-4796-9313 **Косяков** Д.**С.:** ORCID ID 0000-0001-5223-6857

Список литературы

- Kenessov B., Alimzhanova M., Sailaukhanuly Y., Baimatova N., Abilev M., Batyrbekova S., Carlsen L., Tulegenov A., Nauryzbayev M. Transformation products of 1,1-dimethylhydrazine and their distribution in soils of fall places of rocket carriers in Central Kazakhstan // Sci. Total Environ. 2012. Vol. 427–428, P. 78–85.
- Ul'yanovskii N.V., Kosyakov D.S., Pikovskoi I.I., Khabarov Yu.G. Characterisation of oxidation products of 1,1-dimethylhydrazine by high-resolution orbitrap mass spectrometry // Chemosphere. 2017. Vol. 174. P. 66–75.
- Milyushkin A.L., Birin K.P., Matyushin D.D., Semeikin A.V., Iartsev S.D., Karnaeva A.E., Uleanov A.V., Buryak A.K. Isomeric derivatives of triazoles as new toxic decomposition products of 1,1-dimethylhydrazine // Chemosphere. 2019. Vol. 217. P. 95–99.
- Kosyakov D.S., Ul'yanovskii N.V., Pikovskoi I.I., Kenessov B., Bakaikina N.V., Zhubatov Z., Lebedev A.T. Effects of oxidant and catalyst on the transformation products of rocket fuel 1,1-dimethylhydrazine in water and soil // Chemosphere. 2019. Vol. 228. P. 335–344.
- 5. Косяков Д.С., Ульяновский Н.В., Ивахнов А.Д., Пиковской И.И. Трансформация несимметричного диметилгидразина в сверхкритической воде // Сверхкритические флюиды: Теория и практика. 2018. Т. 13, № 3. С. 56—66.
- Родин И.А., Ананьева И.А., Смоленков А.Д., Шпигун О.А. Определение продуктов окислительной трансформации несимметричного диметилгидразина в почвах методом жидкостной хроматомасс-спектрометрии // Масс-спектрометрия. 2009. Т. 6, № 4. С. 302—306.
- Bakaikina N.V., Kenessov B.N., Ul'yanovskii N.V., Kosyakov D.S. Quantification of transformation products of rocket fuel unsymmetrical dimethylhydrazine in soils using SPME and GC-MS // Talanta. 2018. Vol. 184. P. 332–337.
- 8. Kosyakov D.S., Ul'yanovskii N.V., Bogolitsyn K.G., Shpi-

- gun O.A. Simultaneous determination of 1,1-dimethylhydrazine and products of its oxidative transformations by liquid chromatography—tandem mass spectrometry // *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 2014. Vol. 94, N 12. P. 1254—1263.
- Ul'yanovskii N.V., Kosyakov D.S., Pikovskoi I.I., Shavrina I.S., Shpigun O.A. Determination of 1,1-dimethylhydrazine and its transformation products in soil by zwitterionic hydrophilic interaction liquid chromatography/tandem mass spectrometry // Chromatographia. 2018. Vol. 81, N 6. P. 891–900.
- 10. Ульяновский Н.В., Косяков Д.С., Попов М.С., Пиковской И.И., Хорошев О.Ю. Применение неподвижной фазы на основе пористого графитизированного углерода для определения продуктов трансформации 1,1-диметилгидразина методом жидкостной хроматографии масс-спектрометрии // Журнал аналитической химии. 2020. Т. 75, № 2 (в печати).
- Hanold K.A., Fischer S.M., Cormia P.H., Miller C.E., Syage J.A. Atmospheric Pressure Photoionization.
 General Properties for LC/MS // Anal. Chem. 2004. Vol. 76, N 10. P. 2842–2851.
- Cai S.-S., Hanold K.A., Syage J.A. Comparison of atmospheric pressure photoionization and atmospheric pressure chemical ionization for normal-phase LC/MS chiral analysis of pharmaceuticals // Anal. Chem. 2007. Vol. 79, N 6. P. 2491–2498.
- 13. Marchi I., Rudaz S., Veuthey J.-L. Atmospheric pressure photoionization for coupling liquid-chromatography to mass spectrometry: A review // *Talanta*. 2009. Vol. 78. P. 1–18.
- Reisinger M., Beissmann S., Buchberger W. Quantitation of hindered amine light stabilizers in plastic materials by high performance liquid chromatography and mass spectrometric detection using electrospray ionization and atmospheric pressure photoionization // Anal. Chim. Acta. 2013. Vol. 803. P. 181–187.
- Ruiz-Jiménez J., Hautala S., Parshintsev J., Laitinen T., Hartonen K., T. Petäjä, Kulmala M., Riekkola M.-L. Aliphatic and aromatic amines in atmospheric aerosol particles: Comparison of three ionization techniques in liquid chromatography-mass spectrometry and method development // Talanta. 2012. Vol. 97. P. 55–62.
- 16. Brulik J., Simek Z., de Voogt P. A new liquid chromatography—tandem mass spectrometry method using atmospheric pressure photo ionization for the simultaneous determination of azaarenes and azaarones in Dutch river sediments // *J. Chromatogr. A.* 2013. Vol. 1294. P. 33—40.
- Laakia J., Kauppila T.J., Adamov A., Sysoev A.A., Kotiaho T. Separation of isomeric amines with ion mobility spectrometry // Talanta. 2015. Vol. 132. P. 889–893.
- 18. Piancastelli M.N., Keller P. R., Taylor J.W. Angular distribution parameter as a function of photon energy for some monoand diazabenzenes and its use for orbital assignment // *J. Am. Chem. Soc.* 1983. Vol. 105, N 13. P. 4235–4239.
- Arimura M., Yoshikawa Y. Ionization Efficiency and Ionization Energy of Cyclic Compounds by Electron Impact // J. Mass. Spectrom. Soc. Jpn. 1984. Vol. 32, N 5. P. 375–380.
- 20. Baldwin M.A., Loudon A.G., Webb K.S., Cardnell P.C. Charge location and fragmentation under electron impact. V—the ionization potentials of (methylated) phos-

- phoramides, guanidines, formamides, acetamides, ureas and thioureas // *Org. Mass. Spectrom.* 1977. Vol. 12, N 5. P. 279–282.
- Eicher T., Hauptmann S., Speicher A. The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications. Weinheim: Wiiey-VCH Veriag GmbH & Co. KGaA, 2003. 556 p.
- 22. Class J.B., Aston J.G., Oakwood T.S. Trimethylhydrazine and Tetramethylhydrazine // *J. Am. Chem. Soc.* 1953. Vol. 75, N 12. P. 2937–2939.
- 23. Fredenhagen A., Kühnöl J. Evaluation of the optimization space for atmospheric pressure photoionization (APPI) in comparison with APCI // *J. Mass Spectrom.* 2014. Vol. 49, N 8. P. 727–736.
- Raffaelli A., Saba A. Atmospheric pressure photoionization mass spectrometry // Mass Spectrom. Rev. 2003. Vol. 22, N 5. P. 318–331.
- 25. Syage J.A. Mechanism of [M+H]+ formation in photoionization mass spectrometry // *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2004. Vol. 15, N 11. P. 1521–1533.
- Kauppila T.J., Syage J.A., Benter T. Recent developments in atmospheric pressure photoionization-mass spectrometry // Mass Spectrom. Rev. 2017. Vol. 36, N 3. P. 423–449.
- Meot-Ner M. Comparative stabilities of cationic and anionic hydrogen-bonded networks. Mixed clusters of water-methanol // J. Am. Chem. Soc. 1986. Vol. 108, N 20. P. 6189–6197.
- Robb D.B., Blades M.W. Effects of solvent flow, dopant flow, and lamp current on dopant-assisted atmospheric pressure photoionization (DA-APPI) for LC-MS. Ionization via proton transfer // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2005. Vol. 16, N 8. P. 1275–1290.
- Kauppila T.J., Bruins A.P. Effect of the solvent flow rate on the ionization efficiency in atmospheric pressure photoionization-mass spectrometry // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2005. Vol. 16, N 8. P. 1399–1407.
- Ul'yanovskii N.V., Kosyakov D.S., Pokryshkin S.A., Bogolitsyn K.G. Determination of transformation products of 1,1-dimethylhydrazine by gas chromatography—tandem mass spectrometry // J. Anal. Chem. 2015. Vol. 70, N 13. P. 1553—1560.
- Bakaikina N.V., Kenessov B., Ul'yanovskii, N.V., Kosyakov, D.S., Pokryshkin, S.A., Derbissalin, M., Zhubatov, Z.K. Quantification of Transformation Products of Unsymmetrical Dimethylhydrazine in Water Using SPME and GC-MS // Chromatographia. 2017. Vol. 80, N 6. P. 931–940.

References

- Kenessov, B., Alimzhanova, M., Sailaukhanuly, Y., et al. // Sci. Total Environ. 2012. Vol. 427–428. P. 78–85.
- Ul'yanovskii N.V., Kosyakov D.S., Pikovskoi I.I., et al. // Chemosphere, 2017. Vol. 174. P. 66–75.
- Milyushkin A.L., Birin K.P., Matyushin D.D., et al. // Chemosphere. 2019. Vol. 217. P. 95–99.

- Kosyakov D.S., Ul'yanovskii N.V., Pikovskoi I.I., et al. // Chemosphere. 2019. Vol. 228. P. 335–344.
- Kosyakov D.S., Ul'yanovskii N.V., Ivakhnov A.D., et al. // Sverkhkriticheskiye flyuidy: Teoriya i praktika. 2018. Vol. 13, N. 3. P. 56–66.
- Rodin I.A., Anan'yeva I.A., Smolenkov A.D., et al. // Mass-spektrometriya. 2009. Vol. 6, N 4. P. 302–306.
- Bakaikina N.V., Kenessov B.N., Ul'yanovskii N.V., et al. // Talanta. 2018. Vol. 184. P. 332–337.
- 8. Kosyakov D.S., Ul'yanovskii N.V., Bogolitsyn K.G., et al. // *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 2014. Vol. 94, N 12. P. 1254–1263.
- 9. Ul'yanovskii N.V., Kosyakov D.S., Pikovskoi I.I., et al. // *Chromatographia*. 2018. Vol. 81, N 6. P. 891–900.
- Ul'yanovskii N.V., Kosyakov D.S., Popov M.S., et al. // J. Anal. Chem. 2020. Vol. 75, N 2 (in press).
- Hanold K.A., Fischer S.M., Cormia P.H., et al. // Anal. Chem. 2004.
 Vol. 76, N 10. P. 2842–2851.
- Cai S.-S., Hanold K.A., Syage J.A. // Anal. Chem. 2007. Vol. 79, N 6, P. 2491–2498.
- 13. Marchi I., Rudaz S., Veuthey J.-L. // Talanta. 2009. Vol. 78. P. 1-18.
- Reisinger M., Beissmann S., Buchberger W. // Anal. Chim. Acta. 2013.
 Vol. 803, P. 181–187.
- Ruiz-Jiménez J., Hautala S., Parshintsev J., et al. // Talanta. 2012. Vol. 97. P. 55–62.
- Brulik J., Simek Z., de Voogt P. // J. Chromatogr. A. 2013. Vol. 1294. P. 33–40.
- Laakia J., Kauppila T.J., Adamov A., // Talanta. 2015. Vol. 132. P. 889–893.
- Piancastelli M.N., Keller P. R., Taylor J.W. // J. Am. Chem. Soc. 1983.
 Vol. 105, N 13. P. 4235–4239.
- Arimura M., Yoshikawa Y. // J. Mass. Spectrom. Soc. Jpn. 1984.
 Vol. 32, N 5. P. 375–380.
- Baldwin M.A., Loudon A.G., Webb K.S., Cardnell P.C. // Organic Mass. Spectrom. 1977. Vol. 12, N 5. P. 279–282.
- Eicher T., Hauptmann S., Speicher A. The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications. Weinheim: Wiiey-VCH Veriag GmbH & Co. KGaA, 2003. 556 p.
- Class J.B., Aston J.G., Oakwood T.S. // J. Am. Chem. Soc. 1953.
 Vol. 75, N 12. P. 2937–2939.
- Fredenhagen A., Kühnöl J. // J. Mass Spectrom. 2014. Vol. 49, N 8. P. 727–736.
- Raffaelli A., Saba A. // Mass Spectrom. Rev. 2003. Vol. 22, N 5. P. 318–331.
- Syage J.A. // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2004. Vol. 15, N 11. P. 1521– 1533.
- Kauppila T.J., Syage J.A., Benter T. // Mass Spectrom. Rev. 2017.
 Vol. 36, N 3. P. 423–449.
- 27. Meot-Ner M. // J. Am. Chem. Soc. 1986. Vol. 108, N 20. P. 6189–6197.
- Robb D.B., Blades M.W. // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2005. Vol. 16, N 8. P. 1275–1290.
- Kauppila T.J., Bruins A.P. // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2005. Vol. 16, N 8. P. 1399–1407.
- Ul'yanovskii N.V., Kosyakov D.S., Pokryshkin S.A., et al. // J. Anal. Chem. 2015. Vol. 70, N 13. P. 1553–1560.
- Bakaikina N.V., Kenessov B., Ul'yanovskii, et al. // Chromatographia. 2017. Vol. 80, N 6. P. 931–940.

Реакции восстановления в ионном источнике массспектрометра в условиях электронной ионизации

Дмитрий Михайлович Мазур^{1,2}, Марина Евгеньевна Зименс¹, Томас Борисович Латкин², Николай Валерьевич Ульяновский², Вячеслав Борисович Артаев³, Альберт Тарасович Лебедев *1,2

Поступила в редакцию 16.08.2019 г.; после переработки — 20.08.2019 г.

doi: 10.25703/MS.2019.16.35

Хотя теоретически масс-спектры электронной ионизации должны содержать исключительно пики ионов, возникающих в результате мономолекулярной фрагментации молекулярных ионов, в спектрах ароматических соединений с атомами галогенов и нитрогруппой наблюдаются пики ионов с элементным составом, не согласующимся с этим постулатом. На основании детального изучения таких ионов с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения удалось показать, что их образование связано с процессом восстановления исходных молекул на металлических стенках источника до их ионизации. В результате ионизируются уже продукты реакции восстановления соответствующего состава. Нитросоединения восстанавливаются до соответствующих аминов, а галогенированные соединения теряют атом галогена, превращаясь в незамещенные субстраты. В качестве реагента восстановления выступают молекулы воды на металлической поверхности источника. Этот процесс не зависит от геометрии источника и протекает при использовании любых масс-спектрометров.

Ключевые слова: электронная ионизация, нитросоединения, галогенсодержащие соединения, реакции восстановления.

Reduction reactions in the ion source in conditions of electron ionization mass spectrometry

D.M. Mazur^{1,2}, M.E. Zimens¹, Th.B. Latkin², N. V. Ul'yanovskii², V.B. Artaev³, A.T. Lebedev^{1,2*}

Although theoretically electron ionization mass spectra should contain only the peaks of ions forming due to monomolecular fragmentation reactions of molecular ions, peaks of ions contradicting that postulate are observed in the mass spectra of aromatic compounds containing halogen or nitro moieties. Detailed study of those ions with high resolution mass spectrometry allowed demonstrating that their formation involved reduction of the initial molecules on the metal walls of the ion source prior to their ionization. Then the products of the reduction undergo ionization. Nitro compounds transform into corresponding amines and halogen containing compounds exchange halogen atom for hydrogen giving rise to unsubstituted compounds. Water molecules on the metal walls are responsible for the undergoing of the process. The reduction does not depend on the ion source geometry and takes place in any type of mass spectrometers.

Keywords: electron ionization, nitro compounds, halogen containing compounds, reduction reactions.

Введение

Закономерности фрагментации органических соединений в условиях электронной ионизации ($\mathbf{9}\mathbf{M}$) хорошо изучены [1]. Принято считать, что в условиях $\mathbf{9}\mathbf{M}$ ионно-молекулярных превращений не происходит, поскольку в источнике ионизации поддерживается глубокий вакуум (10^{-5} — 10^{-6} мм рт.ст.), а время нахождения ионов в источнике чрезвычайно мало

 $(\sim 10^{-6} \text{ c})$. Иными словами, за столь малое время и в столь разреженной атмосфере ионы не успевают взаимодействовать между собой или с какими-либо молекулами.

В отличие от ЭИ метод химической ионизации (**ХИ**) основывается на ионно-молекулярных реакциях [2,3]. Присутствие газа-реагента создает давление в источнике ионов порядка 1 мм рт. ст., а время на-

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Ленинские горы 1/3, Москва, 119991, Россия e-mail: mocehops@yandex.ru; a.lebedev@org.chem.msu.ru

² Северный (Арктический) федеральный университет им. М.В. Ломоносова, ЦПК НО «Арктика», ул. Северодвинская, д. 14, Архангельск, 163002, Россия

³ LECO Corporation, 3000 Lakeview Avenue, St. Joseph, MI 49085

¹ Organic Chemistry Department, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1/3, 119991, Moscow, Russia e-mail: mocehops@yandex.ru; a.lebedev@org.chem.msu.ru

² Lomonosov Northern (Arctic) Federal University, Core Facility Center "Arktika", nab. Severnoy Dviny 17, Arkhangelsk, 163002, Russia

³ LECO Corporation, 3000 Lakeview Avenue, St. Joseph, MI 49085

хождения иона в источнике составляет уже порядка 10^{-3} секунды. Процесс ионизации осуществляется в результате взаимодействия молекул аналита с ионами газа-реагента. ХИ представляет собой хорошо изученный метод, однако самостоятельный интерес представляют процессы, альтернативные ионизации, протекающие в источнике. Например, это могут быть реакции окисления, восстановления или замещения. В литературе упоминаются случаи восстановления нитрозамещенных ароматических соединений в условиях ХИ при использовании в качестве газа-реагента водорода, метана, аммиака, изобутана, воды [4-7]. Так, при изучении масс-спектров ХИ тринитропроизводных ароматических соединений была отмечена высокая интенсивность пиков ионов, m/z которых на 30 Да меньше величины m/z протонированных молекул [5]. Образование ионов $[MH-30]^+$ возможно либо при восстановлении нитро-группы в соответствующие амины, либо при отщеплении молекулы NO в процессе фрагментации молекулярного иона. Для изучения состава образующихся ионов при проведении масс-спектрометрических экспериментов авторы использовали тяжелую воду. Было показано, что потеря NO из протонированной молекулы приводит к образованию иона $[MD-30]^+$, а при его восстановлении в соответствующий амин получается ион [MD-28]⁺ (схема 1). Так, для 1,3,5-тринитробензола, 2,4,6-тринитробензола, 3-метил-2,4,6-тринитротолуола и пикриновой кислоты было установлено, что ион [МН-30] составной. Потеря 30 Да может соответствовать не только отщеплению молекулы NO, но также и восстановлению нитрогруппы.

Восстановление нитрогруппы наблюдалось также в условиях масс-спектрометрии отрицательных ионов с захватом электрона, которое было изучено на примере динитроароматических соединений [8]. Масс-спектры N-замещенных динитроанилинов содержали ион $[M-30]^-$. Для определения происхождения иона [М-30] - были изучены масс-спектры трифлуралина (2,6-динитро-N,Nдипропил-4-(трифторметил)-анилина), содержащего три атома ¹⁵N. В данном случае отщеплению молекулы NO соответствовал ион $[M-31]^-$. Массспектр трифлуралина содержал как ион $[M-30]^-$, так и $[M-31]^-$, что характерно для одновременного протекания процесса восстановления и фрагментации нитро-группы. Более того, были получены масс-спектры трифлуралина в присутствии D2O и СD₄, для которых наблюдался сдвиг восстановленных ионов по массе от $[M-30]^-$ к $[M-28]^$ и $[M-29]^-$, соответствующих ионам $[M-2O+2D]^$ и $[M-2O+H+D]^-$. Было показано, что реакция восстановления зависит от температуры источника ионизации, давления, концентрации образ-

$$R-NO_2 \xrightarrow{[D_3O]^+} [R-ND_3]^+ \Longrightarrow [M-2O+2D]^+$$

Схема 1. Изучение состава иона $[MH-30]^+$, образующегося при распаде нитроароматических соединений в источнике ИЭ в присутствии D_2O

ца и количества содержащейся воды. В частности, отношение восстановленного иона $[M-2O+2H]^-$ к характерному для распада нитросоединений иону $[M-NO]^-$ увеличивается при введение небольшого количества воды в источник [8].

Однако наиболее интересным является факт протекания реакции восстановления нитроароматических соединений в соответствующие амины в условиях ЭИ при давлении в ионном источнике $(10^{-5}-10^{-6} \text{ мм рт.ст.})$ и времени нахождения ионов в источнике $\sim 10^{-6}$ с. Бейнон с коллегами [9], работая на секторном приборе геометрии Нира Джонсона MS-9, при исследовании метастабильных ионов, образующихся в результате распада молекулярных ионов нитробензола, нитрофенолов и нитронафталина, обнаружили, что иону $[M-NO]^+$ сопутствует изобарный ион низкой интенсивности. С помощью масс-спектрометрии высокого разрешения удалось установить, что состав этого иона $-[M-O_2+H_2]^{+}$, т.е. речь идет именно о восстановлении нитрогруппы в условиях ЭИ. Более того, авторам удалось зафиксировать и пики молекулярных ионов азобензола и азоксибензола, которые являются классическими интермедиатами восстановления нитробензола в анилин в растворе. Поскольку введение тяжелой воды в источник ионов привело к образованию дейтеропроизводных ArND₂, авторы сделали вывод, что реакция восстановления обусловлена взаимодействием нитросоединений с парами воды и катализируется оксидными пленками металлов на стенках источника. Позднее [7] вывод о восстановлении нитрогруппы в источнике ионов был подтвержден изотопными метками, причем было показано, что реакция идет с использованием любого типа ввода образца в прибор: прямой ввод, ввод через газовый или жидкостный хроматограф.

Еще одним типом нестандартных ионов являются продукты дегалогенирования, т.е. замещения галогенов в исходных ароматических субстратах на водород. Этот процесс также можно рассматривать как восстановление. Если в условиях химической ионизации его протекание можно объяснить ионно-молекулярными реакциями [10–12], то в условиях, например, ионизации с захватом электрона (electron capture negative ion, ECNI) такое объяснение не работает. При этом самые разнообразные полигалогенированные ароматические соединения, включая, бензолы, нафталины, бифенилы, дибензофураны [13–17] демонстрируют в спектрах диссоциативного захвата электрона ионы [M-nHal+nH]-. Аналогичным образом может протекать и замещение на водород цианогруппы ароматических соединений [18]. Отмечается, что с понижением температуры источника или давления в источнике ECNI интенсивности пиков этих ионов возрастают [18]. В работе [13] вновь, как и в случае восстановления нитрогруппы, предложена реакция восстановления субстратов на металлических стенках источника ио-

Мы решили проверить возможность протекания реакций в режиме газовой хроматографии/масс-спектрометрии (ГХ/МС) в ионных источниках ЭИ

современных приборов разных типов: с орбитальной ловушкой — Orbitrap Q Exactive (Thermo Fischer Scientific), гибридном — 7200 B/Q-TOF (Agilent) и времяпролетном — Pegasus® GC-HRT (LECO).

Экспериментальная часть

восстановления Ионно-молекулярные реакции и замещения нитро- и галогенпроизводных были исследованы на примере 20 соединений, входящих в состав коммерческой смеси MegaMix (Restek, USA): N-нитрозо-N-пропил-1-пропанамин, нитробензол, 2-нитрофенол, *п*-хлоранилин, 2,4,6-трихлорфенол, 2,4,5-трихлорфенол, о-нитроанилин, 1,4-динитробензол, 1,3-динитробензол, 2-метил-1,3-динитробензол, м-нитроанилин, 4-нитрофе-1-метил-2,4-динитробензол, 2,3,5,6-тетрахлорфенол, 2,3,4,6-тетрахлорфенол, n-нитроанилин, 2-метил-4,6-динитрофенол, 1-бромо-4-феноксибензол, гексахлорбензол, пентахлорфенол.

Анализ проводили на масс-спектрометрах высокого разрешения Orbitrap Q Exactive (Thermo Fischer Scientific, США); 7200 B/Q-TOF (Agilent, США) и Pegasus® GC-HRT (LECO Corporation, США). Основные эксперименты были проведены именно на времяпролетном приборе фирмы LECO. Контроль системы, накопление и обработка данных осуществляли на основе программного обеспечения ChromaTOF® (LECO Corporation). Запись данных производили в режиме 10 спектров в секунду (диапазон масс m/z 10-500) с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения (разрешающая способность -25~000), что позволило достоверно определить элементный состав всех фрагментных ионов. Калибровку массспектрометра осуществляли до анализа образцов в рамках процедуры автоматической настройки, используя перфтортрибутиламин. Температуру источника ЭИ по умолчанию, если не указано иначе, выдерживали при 250 °C, а энергию электронов -

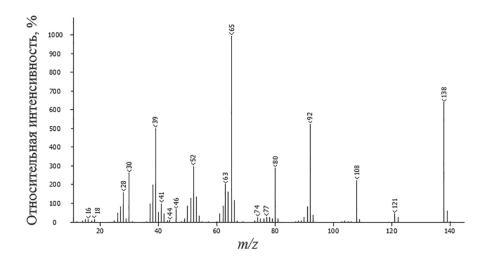


Рис. 1. Масс-спектр ЭИ о-нитроанилина из электронной библиотеки NIST

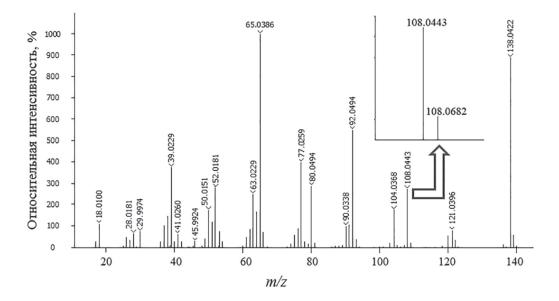


Рис. 2. Экспериментальный масс-спектр высокого разрешения о-нитроанилина (m/z 108.0682 $C_6H_8N_2$; m/z 108.0443 C_6H_6NO)

Таблица 1. Интенсивности восстановленных ионов от интенсивности молекулярного иона (%).

No	Название	m/z	Формула	100 ppm*	50 ppm	20 ppm	5 ppm
1	Нитробензол	93.0571 [M-2O+2H]	C ₆ H ₇ N	16.9	32.1	43.4	33.7
		161.9634 [M-Cl+H]	C ₆ H ₄ Cl ₂ O	1.1	1.6	1.4	_
2	2,4,6-Трихлорфенол	128.0024 [M-2Cl+2H]	C ₆ H ₅ ClO	0.2	0.3	_	_
3	2.4.5. Tayyyaa dayyay	161.9634 [M-Cl+H]	C ₆ H ₄ Cl ₂ O	1.2	2.0	2.5	0.9
3	2,4,5-Трихлорфенол	128.0024 [M-2C1+2H]	C ₆ H ₅ ClO	0.3	0.4	0.3	_
4	о-Нитроанилин	108.0682 [M-2O+2H]	C ₆ H ₈ N ₂	5.0	4.3	3.4	_
5	1.4. Пуууууна а баууаа у	138.0422 [M-2O+2H]	$C_6H_6N_2O_2$	7.0	3.7	1.5	_
3	1,4-Динитробензол	108.0682 [M-4O+4H]	C ₆ H ₈ N ₂	9.7	9.3	2.0	_
6	м-Нитроанилин	108.0682 [M-2O+2H]	$C_6H_8N_2$	7.4	16.1	17.5	_
7	4-Нитрофенол	109.0522 [M-2O+2H]	C ₆ H ₇ NO	4.0	11.3	22.6	18.1
8	1.2. Пуууулга а баууаа г	138.0423 [M-2O+2H]	$C_6H_6N_2O_2$	4.2	2.9	1.5	0.2
8	1,3-Динитробензол	108.0682 [M-4O+4H]	C ₆ H ₈ N ₂	2.0	0.9	_	_
9	<i>n</i> -Нитроанилин	108.0682 [M-2O+2H]	C ₆ H ₈ N ₂	9.3	25.8	62.3	45.9
10	10 2,3,4,6-Тетрахлорфенол	195.9244 [M-Cl+H]	C ₆ H ₃ Cl ₃ O	1.8	2.5	1.1	_
10		161.9634 [M-2Cl+2H]	C ₆ H ₄ Cl ₂ O	0.2	0.1	0.2	_
11	2256 7	195.9244 [M-Cl+H]	C ₆ H ₃ Cl ₃ O	1.3	2.3	1.5	_
11	2,3,5,6- Тетрахлорфенол	161.9636 [M-2Cl+2H]	C ₆ H ₄ Cl ₂ O	0.1	0.4	0.1	_
12	1-Метил-2,4-	152.0582 [M-2O+2H]	C ₇ H ₈ N ₂ O ₂	121.7	122.3	_	_
12	динитробензол	122.0838 [M-4O+4H]	$C_7H_{10}N_2$	13.5	12.2	8.9	_
13	N-Нитрозо-N-пропил- 1-пропанамин	116.1308 [M-O+2H]	C ₆ H ₁₆ N ₂	_	_	_	_
14	2-Нитрофенол	109.0524 [M-2O+2H]	C ₆ H ₇ NO	_	_	_	_
15	<i>n-</i> Хлоранилин	93.0572 [M-Cl+H]	C ₆ H ₇ N	_	_	_	_
16	2-Метил-1,3-	152.0581 [M-2O+2H]	$C_7H_8N_2O_2$	_	_	_	-
10	динитробензол	122.0840 [M-4O+4H]	$C_7H_{10}N_2$	0.1	0.9	0.4	ı
17	2-Метил-4,6-	168.0529 [M-4O+4H]	$C_7H_8N_2O_3$	_	_	_	_
17	динитрофенол	138.0784 [M-4O+4H]	$C_7H_{10}N_2O$	_	_	_	_
18	1-Бромо-4- феноксибензол	170.0725 [M-Br+H]	C ₁₂ H ₁₀ O	_	_	_	_
19	Гексахлорбензол	247.8515 [M-Cl+H]	C ₆ HCl ₅	_	_	_	
19	т сксахлороснзол	213.8906 [M-2C1+2H]	C ₆ H ₂ Cl ₄	_	_	_	
20	Пентахлорфенол	229.8853 [M-C1+H]	C ₆ H ₂ Cl ₄ O	2.54	3.25	1.74	_
	пентахлорфенол	195.9250 [M-2C1+2H]	C ₆ H ₃ Cl ₃ O	0.34	0.53	_	_

 $1 [\Gamma/\pi] = 1000 \text{ ppm}$

70 эВ. Хроматографическое разделение проводили на колонке Rxi-5Sil MS, длина которой составляла 30 м, внутренний диаметр 250 мм, а толщина фазы 0.25 мкм. В качестве газа-носителя использовали

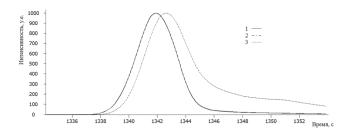


Рис. 3. Масс-хроматограмма по ионам о-нитроанилина: 1-m/z 138.0422 $C_6H_6N_2O_2$, 2-m/z 108.0443 C_6H_6NO , 3-m/z 108.0682 $C_6H_8N_2$

гелий со скоростью потока 1 мл мин⁻¹; температуру колонки программировали следующим образом: выдерживали при 50 °C в течение 2 мин, затем повышали температуру со скоростью 10 °C мин⁻¹ до 280°C; температура линии передачи составляла 320 °C. 1 мкл дихлорметанового раствора анализируемой смеси вводили в инжектор, нагретый до 280 °C, при делении потока 50: 1.

Обсуждение результатов

Одним из характеристических направлений фрагментации нитроароматических соединений в условиях ЭИ является отщепление молекулы NO [19]. Для молекулы *орто*-нитроанилина m/z 138 такой распад приводит к образованию фрагментного иона с m/z 108 (рис. 1).

2.7

0.3

Температура источника, °С Соединение m/z270 200 170 o-Нитроанилин (m/z 138.0422 С $_6$ Н $_6$ N $_2$ О $_2$) 108.0682 [M-2O+2H] 6.1 2.8 1.0 м-Нитроанилин (m/z 138.0422 $C_6H_6N_2O_2$) 108.0682 [M-2O+2H] 6.9 6.5 3.0 n-Нитроанилин (m/z 138.0422 С₆H₆N₂O₂) 108.0682 [M-2O+2H] 17.2 11.6 5.9 n-Нитрофенол (m/z 139.0263 С₆H₅NO₃ 109.0522 [M-2O+2H] 12.4 8.4 3.1 138.0423 [M-2O+2H] 7.5 8.4 5.6 1,3-Динитробензол (m/z 168.0164 $C_6H_4N_2O_4$)

108.0682 [M-4O+4H]

Таблица 2. Интенсивности восстановленных ионов от интенсивности молекулярного иона (%) при различных температурах источника ионизации.

Масс-спектры, содержащиеся в электронных библиотеках, как правило, имеют низкое разрешение. В связи с чем, предположить образование какого-либо другого изобарного иона не представляется возможным. Однако при переходе к масс-спектрометрии высокого разрешения (МСВР) в спектрах некоторых соединений обнаруживаются новые детали (рис. 2). Увеличение области масс m/z 108 в масс-спектре ЭИ (рис. 2, вставка) наглядно демонстрирует, что данный ион составной. Иону с номинальной массой 108 Да соответствуют два иона: m/z 108.0443 (C_6H_6NO)

и m/z 108.0682 ($C_6H_8N_2$). Образование иона C_6H_6NO обусловлено элиминированием из молекулярного иона молекулы NO, тогда как ион состава $C_6H_8N_2$ подразумевает замену двух атомов кислорода на два атома водорода, то есть имеет место процесс восстановления в источнике ионизации масс-спектрометра.

9.1

Построенные по каждому иону масс-хроматограммы (рис. 3) наглядно показывают близость времен удерживания, т.е. речь не идет о наложении хроматографических пиков *о*-нитроанилина и фенилендиамина. Их времена удерживания существенно

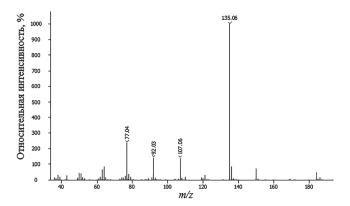


Рис. 4. Масс-спектр α -хлор-4-метоксиацетофенона

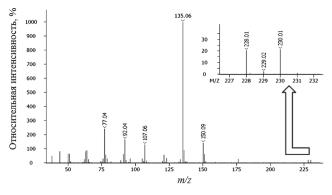


Рис. 5. Масс-спектр α-бром-4-метоксиацетофенона

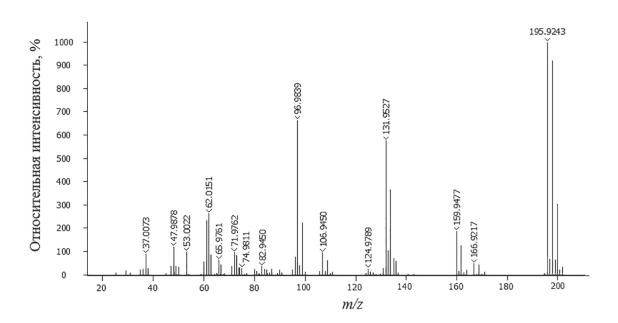


Рис. 6. Экспериментальный масс-спектр высокого разрешения ЭИ 2,4,6-трихлорфенола.

• (11)					
Соединение	m/z	Формула	I, % (LECO, 5 ppm, 250 °C)	I, % (Thermo, 5 ppm, 200 °C)	I, % (Agilent, 5 ppm, 200 °C)
Нитробензол (m/z 123.0315 $C_6H_5NO_2$)	93.0572 [M-2O+2H]	C ₆ H ₇ N	33.7	3.5	3.75
o -Нитроанилин (m/z 138.0422 С $_6$ Н $_6$ N $_2$ О $_2$)	108.0682 [M-2O+2H]	C ₆ H ₈ N ₂	_	2.8	2.7
m -Нитроанилин (m/z 138.0422 С $_6$ H $_6$ N $_2$ O $_2$)	108.0682 [M-2O+2H]	C ₆ H ₈ N ₂	_	3.5	3.7
n -Нитроанилин (m/z 138.0422 С $_6$ H $_6$ N $_2$ O $_2$)	108.0682 [M-2O+2H]	C ₆ H ₈ N ₂	45.9	9.3	7.3
<i>n</i> -Нитрофенол (<i>m/z</i> 139.0263 C ₆ H ₅ NO ₃	109.0522 [M-2O+2H]	C ₆ H ₇ NO	18.1	8.2	6.1
1,3-Динитробензол	138.0423 [M-2O+2H]	C ₆ H ₆ N ₂ O ₂	0.2	29.2	10.8
$(m/z 168.0164 \text{ C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_4)$	108.0682 [M-4O+4H]	C ₆ H ₈ N ₂	_	2.9	1.0

Таблица 3. Интенсивности восстановленных ионов от интенсивности молекулярного иона (%). Данные приборов LECO, Thermo и Agilent (5 ppm)

отличаются, но в масс-спектре они оказываются вместе. Небольшое смещение времени удерживания иона m/z 108.0682 свидетельствует о несколько более длительном пребывании данного иона в одном из узлов масс-спектрометра, предположительно в источнике ионизации. Соответственно, можно предположить, что образование этого иона обусловлено ионизацией продукта восстановления исходного нитро- в аминопроизводное непосредственно в масс-спектрометре.

Подобные процессы восстановления нитрогруппы ароматических соединений зарегистрированы еще в целом ряде случаев (табл. 1). Относительные интенсивности пиков таких ионов могут быть довольно высокими. Например, при вводе в источник 20 ррт нитробензола отношение интенсивности пика катион-радикала восстановленного амина составляет 43% от молекулярного иона самого нитробензола. Для *n*-нитроанилина эта величина еще выше — 62% (табл. 1). Наличие двух нитрогрупп в молекуле позволяет зарегистрировать продукт восстановления обеих (табл. 1).

Кроме рассмотренной выше реакции было также обнаружено протекание другого процесса, а именно замещения атома галогена в ароматических производных на водород. Формально, этот процесс также можно рассматривать как восстановление. Для регистрации таких ионов в некоторых случаях нет необходимости использовать приборы высокого разрешения. Например, на рисунке 4 представлен масс-спектр α-хлор-4-метоксиацетофенона, полученный нами в эксперименте по изучению водного хлорирования авобензона [20]. Как видно интенсивность пика иона $[M-Cl+H]^+$ с m/z 150 выше интенсивности пика молекулярного иона, а пик иона [M-Cl]⁺ практически совсем отсутствует. В спектре α-бром-4-метоксиацетофенона (рис. 5) интенсивность аналогичного пика с m/z 150 еще выше [21]. Это четвертый по интенсивности пик в спектре.

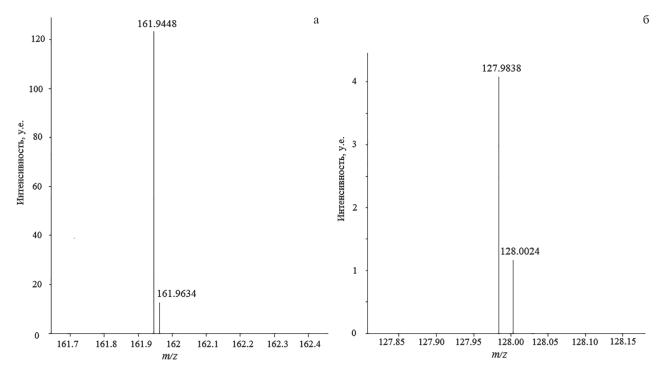


Рис. 7. Увеличенные масс-спектры: a - 2,4,6-трихлорфенол (m/z 161.9448 $C_6H_2^{37}Cl^{35}Cl$ O; m/z 161.9634 $C_6H_4Cl_2O$); б - 2,4,6-трихлорфенол (m/z 128.0024 C_6H_5ClO и m/z 127.9838 $C_6H_3^{37}ClO$)

Необходимо отметить, что в данном случае, хотя речь идет об ароматических субстратах, реакция протекает по алифатическому атому углерода. Поскольку элиминирование и атома хлора и молекулы НСІ молекулярными ионами этих ацетофенонов не приводит к устойчивым ионам, пик восстановленного ацетофенона становится весьма заметным в спектре.

При наличии атомов галогенов в ароматическом кольце их замещение на водород протекает аналогичным образом, но часто маскируется более интенсивными пиками изотопных ионов $[M-C1]^+$. Для примера на рисунке 6 представлен масс-спектр ИЭ 2,4,6-трихлорфенола (номинальная молекулярная масса 196 Да).

Увеличение области масс m/z 162 (рис. 7а), наглядно демонстрирует, что номинальной массе 162 Да соответствует два иона. Действительно с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения удается установить, что с m/z 161.9448 является частью изотопного кластера иона $[M-Cl]^+$ ($C_6H_2^{37}Cl^{35}ClO$). Состав второго иона (m/z 161.9634) — $C_6H_4Cl_2O$, то есть его образование может быть обусловлено только реакцией замещения атома хлора на атом водорода в источнике ионизации.

Аналогичная ситуация наблюдается при рассмотрении области масс m/z 128 (рис. 76). В данном случае ион m/z 127.9838 является частью изотопного кластера иона [M-2Cl] $^+$ состава C_6H_3 ³⁷ClO. Присутствие же изобарного иона (m/z 128.0024) состава C_6H_5 ClO является результатом реакции замещения двух атомов хлора на атомы водорода в молекуле исходного 2,4,6-трихлорфенола в источнике ионизании

Для всех изученных в данном исследовании соединений были рассчитаны относительные интенсивности восстановленных ионов в процентах от интенсивности молекулярного иона (табл. 1), причем в прибор вводились различные количества исходных субстратов. Необходимо отметить, что при концентрации веществ ниже 1 ррт чувствительности прибора становится недостаточно для регистрации аномальных ионов. Возможно, это связано со значительным уменьшением скорости реакций восстановления в масс-спектрометре. Из таблицы 2 следует, что при увеличении концентрации вещества для большинства соединений наблюдалась нелинейная зависимость относительной интенсивности: с увеличением концентрации значение интенсивности восстановленного иона сначала возрастает, проходит через максимум и уменьшается. Нелинейность зависимости интенсивности восстановленных ионов от концентрации позволяет исключить предположение о реализации варианта ХИ, где газом-реагентом могло бы выступать непосредственно само исходное вещество. В таком случае наблюдалась бы прямая зависимость доли восстановленных ионов от увеличения концентрации вещества. Ранее было отмечено, что в аналогичных процессах источником атомов водорода могут являться молекулы воды и водорода [22]. Согласно данным производителя, чистота гелия составляет ≥ 99.9999%, а присутствие

примеси воды и водорода < 0.5 ppm. Высокая чистота используемых реагентов и глубокий вакуум позволяют исключить газ-носитель и растворитель, используемый для приготовления раствора анализируемых веществ, в качестве источников водорода. Вероятно, таким источником может быть вода, присутствующая в источнике любого массспектрометра в свободном и адсорбираванном виде на стенках источника.

Эксперименты с варьированием температуры источника ионизации (170, 200 и 270 °C) показали, что интенсивность сигналов восстановленного/замещенного иона напрямую зависит от этого фактора. При увеличении температуры источника ионизации интенсивность процессов восстановления/ замещения на рассмотренных примерах увеличивается (табл. 2), что также является аргументов в пользу протекания химической реакции в источнике до ионизации исходного соединения.

Масс-спектры ЭИ исследуемых соединений, зарегистрированные на других газохроматографах/ масс-спектрометрах высокого разрешения (Orbitrap Q Exactive, Thermo Fischer Scientific; 7200 B/Q-TOF, Agilent), также содержали пики всех упомянутых выше восстановленных/замещенных ионов (табл. 3).

Данный факт говорит, что наблюдаемый процесс имеет не случайный характер и не зависит от геометрии источника, типа анализатора и других узлов масс-спектрометра. Вероятно, как уже было предположено Бейноном [9], происходит каталитическое восстановление галоген- и нитроароматических соединений на стенках камеры источника ионизации. Первым актом реакции, очевидно, является сорбция части поступающих нейтральных молекул металлической поверхностью источника ионов. Оксидная пленка на этой поверхности выступает в качестве катализатора, а адсорбированная вода обеспечивает необходимый источник водорода. Таким образом, в реакцию вступает исходная молекула, а не соответствующий молекулярный ион, время жизни которого в источнике составляет около микросекунды. В условиях ГХ/МС ширина хроматографического пика в несколько секунд означает, что именно это время молекулы вещества присутствуют в источнике, т.е. все это время нейтральные молекулы исследуемых соединений находятся в источнике и могут претерпевать какие-то химические реакции. В условиях же прямого ввода [9] время реакции практически не ограничено.

Выводы

Благодаря использованию масс-спектрометрии высокого разрешения в масс-спектрах ЭИ были выявлены пики ионов, образование которых не может быть обусловлено процессами мономолекулярной фрагментации молекулярных ионов исходных соединений. Их присутствие свидетельствует о том, что в источнике электронной ионизации происходит восстановление нитро- и галогенсодержащих ароматических соединений. Реакции протекают на металлических стенках источника, а адсорбированная вода

выступает в качестве источника водорода. При этом геометрия источника ионов мало влияет на протекание этих реакций. В реакцию восстановления вступают именно молекулы, находящиеся в источнике значительно дольше, чем уже образовавшиеся из них молекулярные ионы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- 1. Turecek F., McLafferty F. W. // Interpretation of Mass Spectra, University Science Books, 4th ed. Sausalito, 1993. 371 p.
- Munson M.S.B., Field F.H. Chemical Ionization Mass Spectrometry. I. General Introduction // J. Am. Chem. Soc. 1966. Vol. 88, N 12. P. 2621–2630.
- 3. Gronert S. Mass spectrometric studies of organic ion/molecule reactions // *Chem. Rev.* 2001. Vol. 101, N 2. P. 329–360.
- Brophy J.J., Diakiw V., Goldsack R.J., Nelson D., Shannon J.S. Anomalous ions in the chemical ionization mass spectra of aromatic nitro and nitroso compounds // J. Mass Spectrom. 1979. Vol. 14, N 4. P. 201–203.
- Yinon, J., Laschever M. Reduction of trinitroaromatic compounds in water by chemical ionization mass spectrometry // J. Mass Spectrom. 1981 Vol. 16, N 6. P. 264–266.
- 6. Harrison A.G., Kallury R.K.M.R. Chemical ionization mass spectra of mononitroarenes // *J. Mass Spectrom.* 1980. Vol. 15, N 6. P. 284–288.
- 7. Quilliam M.A., Messier F., D'Agostino P.A., McCarry B.E., Lant M.S. The reduction of nitro polycyclic aromatic hydrocarbons during mass spectrometry // Spectrosc-Int. J. 1984. Vol. 3. P. 33–43.
- 8. Stemmler E.A., Hites R.A. The Electron capture negative ion mass spectra of 2,6-dinitroaniline and 2,4-dinitrophenol herbicides and related nitrobenzene derivatives // *Biol. Mass Spectrom.* 1987. Vol. 14, N 8. P. 417–434.
- Beynon J.H., Hopkinson I.A., Lester G.R. Mass spectrometry the appearance potentials of "meta-stable peakes-' in some aromatic nitro compounds a chemical reaction in the mass spectrometer // Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys. 1969. Vol. 2. P. 291–301.
- Leung H.W., Harrison A.G. Effect of reaction energetics on the hydrogen chemical ionization mass spectra of halobenzene derivatives. Estimates of the heats of formation of substituted phenyl cations // J. Am. Chem. Soc. 1979. Vol. 101, N 12. P. 3168–3173.
- Leung H.W., Harrison A.G. Specific substituent effects in the dehalogenation of halobenzene derivatives by the gaseous broensted acid CH5+ // J. Am. Chem. Soc. 1980. Vol. 102, N 5. P. 1623–1628.
- 12. Лебедев А.Т., Шарбатян П.А., Сипягин А.М., Карцев В.Г., Петросян В.С. Масс-спектрометрическое изучение реакции циклизации диазокетонов. 2. Циклизация 1-диазо-4-сульфониламинобутан-2-онов в N-сульфонилпирролидин-3-оны // XTC. 1982. Т. 7. С. 919—925.
- 13. Sears L.J., Campbell J.A., Grimsrud E.P. Ionization dynamics within the high pressure electron capture mass spectrometer; the unusual spectra of derivatized polycyclic aromatic amines

- and perchlorinated unsaturated hydrocarbons // *Biomed. Environ. Mass Spectrom.* 1987. Vol. 14, N 8. P. 401–415.
- Buser H.R. Selective detection of brominated aromatic compounds using gas chromatography/negative chemical ionization mass spectrometry // Anal. Chem. 1986. Vol. 58, N 14. P. 2913–2919.
- Donnelly J.R., Munslow W.D., Vonnahme T.L., Nunn N.J., Hedin C.M., Sovocool G.W., Mitchum R.K. The chemistry and mass spectrometry of brominated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans // *Biomed. Environ. Mass Spectrom.* 1987. V. 14. P. 465–472.
- Rappe C., Buser H.R., Stalling D.L., Smith L.M., Dougherty R.C. Identification of polychlorinated dibenzofurans in environmental samples // Nat. Mater. 1981. Vol. 292. P. 524–526.
- 17. Kaminsky R., Kaiser K.L.E., Hites R.A. Fates of organic compounds from Niagara falls dumpsites in lake Ontario // *J. Great Lakes Res.* 1983. Vol., 9. N 2. P. 183–189.
- Stemmler E.A., Hites R.A. The fragmentation of negative ions generated by electron capture negative ion mass spectrometry: A review with newd // Biomed. Environ. Mass Spectrom. 1988. Vol. 17. P. 311–328.
- Beynon J.H., Bertrad M., Cooks R.G. Metastable loss of nitrosyl radical from aromatic nitro compounds // J. Am. Chem. Soc. 1973. Vol. 95, N 6. P. 1739–1745.
- Trebše P., Polyakova O.V., Baranova M.M., Dolenc D., Sarakha M., Kutin A., Lebedev A.T. Transformation of avobenzone in conditions of aquatic chlorination and UV-irradiation // Water Res. 2016. Vol. 101. P. 95–102.
- 21. Chugunova, A.A., Bavcon Kralj, M., Polyakova O.V., Artaev V., Trebse, P., Pokryshkin S.A., Lebedev A.T. Study of the chlorination of avobenzone in sea water by gas chromatography high resolution mass spectrometry // *J. Anal. Chem.* 2017. Vol. 72, N 14. 1369—1374. Оригинальная русская версия в *Масс-спектрометрия*. 2017. Vol. 14. N 2. 73—78.
- 22. Dzidic I., Carroll D.I., Stillwell R.N., Horning E.C. Atmospheric pressure ionization (API) mass spectrometry. Formation of phenoxide ions from chlorinated aromatic compounds // *Am. J. Anal. Chem.* 1975. Vol. 47, N 8. P. 1308–1312.

References

- Turecek F., McLafferty F. W. // Interpretation of Mass Spectra, University Science Books, 4th ed. Sausalito, 1993. 371 p.
- Munson M.S.B., Field F.H. // J. Am. Chem. Soc. 1966. Vol. 88, N 12. P. 2621–2630.
- 3. Gronert S. // Chem. Rev. 2001. Vol. 101. N 2. P. 329-360.
- Brophy J. J., Diakiw V., Goldsack R. J., et al. // J. Mass Spectrom. 1979. Vol. 14, N 4. P. 201–203.
- Yinon, J., Laschever M. // J. Mass Spectrom. 1981 Vol. 16, N 6. P. 264–266.
- Harrison A.G., Kallury R.K.M.R. // J. Mass Spectrom. 1980. Vol. 15, N 6. P. 284–288.
- Quilliam M.A., Messier F., D'Agostino P.A., et al. // Spectrosc-Int. J. 1984. Vol. 3. P. 33–43.
- Stemmler E.A., Hites R.A. // Biol. Mass Spectrom. 1987. Vol. 14, N 8. P. 417–434.
- Beynon J.H., Hopkinson I.A., Lester G.R. // Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys. 1969. Vol. 2. P. 291–301.

- Leung H.W., Harrison A.G. // J. Am. Chem. Soc. 1979. Vol. 101, N 12. P. 3168–3173.
- Leung H.W., Harrison A.G. // J. Am. Chem. Soc. 1980. Vol. 102, N 5. P. 1623–1628.
- 12. Lebedev A.T., Sharbatyan P.A., Sypyagin A.M., et al. // Chem. Heterocycl. Compd. 1982. Vol. 7. P. 919–925.
- 13. Sears L.J., Campbell J.A., Grimsrud E.P. // Biomed. Environ. Mass Spectrom. 1987. Vol. 14, N 8. P. 401–415.
- 14. Buser H.R. // Anal. Chem. 1986. Vol. 58, N 14. P. 2913-2919.
- Donnelly J.R., Munslow W.D., Vonnahme T.L., et al. // Biomed. Environ. Mass Spectrom. 1987. V. 14. P. 465–472.
- Rappe C., Buser H.R., Stalling D.L., et al. // Nat. Mater. 1981.
 Vol. 292. P. 524–526.

- Kaminsky R., Kaiser K.L.E., Hites R.A. // J. Great Lakes Res. 1983.
 Vol. 9, N 2. P. 183–189.
- Stemmler E.A., Hites R.A. // Biomed. Environ. Mass Spectrom. 1988.
 Vol. 17. P. 311–328.
- Beynon J.H., Bertrad M., Cooks R.G. // J. Am. Chem. Soc. 1973.
 Vol. 95, N 6. P. 1739–1745.
- Trebše P., Polyakova O.V., Baranova M.M., et al. // Water Res. 2016.
 Vol. 101. P. 95–102.
- Chugunova, A.A., Bavcon Kralj, M., Polyakova O.V., et al. // J. Anal. Chem. 2017. Vol. 72, N 14. 1369–1374.
- Dzidic I., Carroll D.I., Stillwell R.N., et al. // Am. J. Anal. Chem. 1975. Vol. 47, N 8. P. 1308–1312.

Ионно-молекулярные реакции дериватизации спиртов в масс-спектрометре «прямого анализа в режиме реального времени» (DART): 4-N,N-диметиламинопиридин как новый эффективный реагент

Роман Сергеевич Борисов 1,2* , Сесар Эспарса 2 , Сергей Владимирович Горяинов 1,2 , Владимир Георгиевич Заикин 1

- ¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Трудового Красного Знамени Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук, Ленинский проспект 29, 119991 Москва, Российская Федерация E-mail:borisov@ips.ac.ru
- ² Российский университет дружбы народов (РУДН), ул. Миклухо-Маклая, 6, 117198 Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 27.08.2019 г.; после переработки -02.09.2019 г.

doi: 10.25703/MS.2019.16.37

Недавно описанная газофазная онлайновая дериватизация в источнике ионов масс-спектрометра DART — новый подход к эффективному детектированию спиртов в сложных матрицах. Он не требует специальной пробоподготовки, а ограничивается лишь смешением спирта с азотистым основанием, имеющим высокое сродство к протону. Образующиеся N-алкил-кватернизованные катионы проявляются в спектрах в виде характеристических и высокоинтенсивных пиков. В дополнение к ранее использованным пиридину и хинолину в настоящей работе предложен новый реагент — 4-N,N-диметиламинопиридин (4-ДМАП), отличающийся более высоким сродством к протону. Показано, что масс-спектры DART, зарегистрированные для спиртов в присутствии эквимолярной смеси пиридина и 4-ДМАП, содержат только пики кватернизованных 4-ДМАП, что демонстрирует высокую конкурентную способность данного реагента к протонированию. Полученные результаты свидетельствуют о преимущественном протекании ионно-молекулярной реакции с участием именно протонированных азотистых оснований. Предполагается, что 4-ДМАП обеспечит высокую чувствительность метода при анализе алифатических и алициклических первичных и вторичных спиртов.

Ключевые слова: масс-спектрометрия DART, алициклические спирты, 4-N,N-диметиламинопиридин, ионно-молекулярные реакции, дериватизация.

Ion-molecular derivatization reactions of alcohols in a "Direct Analysis in Real Time" (DART) mass spectrometer: 4-N,N-dimethylaminopyridine as a new efficient reagent

R.S. Borisov, C.A. Esparza, S.V. Goryainov, V.G. Zaikin

- ¹ A.V.Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis, Russian Academy of Sciences, 29 Leninsky pr., 119991 Moscow, Russian Federation
- ² Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation, 6 Miklukho-Maklaya St, Moscow, 117198, Russian Federation

Gas-phase on-line derivatization in the ion source of a DART mass spectrometer is a new approach to an efficient detection of alcohols in complex matrices. It does not require any special sample handling; it is based just on mixing of an alcohol and nitrogen-containing compound with high proton affinity. Resulting N-alkyl-derivatized cations appear in DART spectra as very characteristic and high intensity signals. In addition to earlier used pyridine and quinoline, we suggest a new reagent -4-N,N-dimethylaminopyridine (4-DMAP) having a higher proton affinity. It is shown that DART mass spectra recorded for the alcohols in the presence of equimolar mixture of pyridine and 4-DMAP reveal peaks which are due mainly to quaternization cation of 4-DMAP. This indicates a high competitive ability of this reagent to get protonated and further predominantly participate in ion-molecular reactions with alcohols under study. It is suggested that 4-DMAP provides high sensitivity in the analysis of aliphatic and alicyclic primary and secondary alcohols.

Keywords: DART mass spectrometry, alicyclic alcohols, 4-N, N-dimethylaminopyridine, ion-molecular reactions, derivatization.

Введение

Наряду с широко распространенными и разнообразно используемыми современными методами массспектрометрии, основанными на ионизации при атмосферном давлении [ионизация при электрораспылении (ИЭР), химическая и фотоионизация при атмосферном давлении (ХИАД и ФХИАД)], а также при десорбции/ионизации [лазерная и матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация

(МАЛДИ)], популярность в аналитической практике приобретают новейшие масс-спектромерические методы с ионизацией на воздухе, то есть при обычных условиях (ambient mass spectrometry) [1]. Особенностью и достоинством этих методов является то, что они обычно не требуют дополнительной пробоподготовки и применимы к разнообразным объектам со сложным химическим составом.

Практически первым из таких методов был вариант масс-спектрометрии с «прямым анализом в режиме реального времени» (Direct Analysis in Real Time, **DART**) [2], который довольно быстро нашел практическое применение при анализе различных объектов часто без использования существенной предварительной подготовки образцов [3]. Действительно, образование ионов в условиях DART происходит в результате как минимум двух процессов. Первый из них включает ионизацию Пеннинга молекул потока газа (Не или N₂), в результате чего возникают метастабильные или заряженные молекулы. Последние частицы взаимодействуют с молекулами атмосферной воды, которые превращаются в протонированные кластеры (возможно образование протонированных молекул аммиака), способные передавать протон молекулам аналита, находящимся в газовой фазе после испарения с подложки [3]. Таким образом, в отличие от масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением и матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией, в случае масс-спектрометрии DART слабополярные и даже неполярные соединения могут быть проанализированы без дополнительной пробоподготовки. Вместе с тем возрастающая популярность масс-спектрометрии DART в ряде случаев выдвигает потребность в разработке способов химической модификации образцов, которую порой необходимо применять для увеличения эффективности ионизации детектируемых молекул и, следовательно, чувствительности метода либо для получения информации об их структуре.

Одним из объектов анализа методом массспектрометрии DART, который порой требует применения предварительной химической модификации, являются спирты. Хотя некоторые представители этого класса могут быть достаточно легко проанализированы без применения такой процедуры в режиме DART с регистрацией как положительно, так и отрицательно заряженных ионов (см., например, [4-6]), в ряде случаев предварительная дериватизация оказывается необходимой. Целью такой процедуры может быть необходимость повысить летучесть аналитов и превратить гидрофильные молекулы в гидрофобные. Следует отметить, что в ионном источнике DART протонированные молекулы спиртов часто претерпевают первичную дегидратацию, чего не всегда достаточно для их однозначной идентификации. Ограниченная информативность и сложность спектров DART была отмечена, в частности, для случая низкомолекулярных спиртов [7], что потребовало испытать структурно-аналитические возможности использования предварительного силилирования [8] и реакции с арилизоцианатами [9]. Совсем недавно были опубликованы результаты

анализа углеводов с использованием их термического метилирования *in situ* непосредственно в области ионизации масс-спектрометра DART посредством тетраметиламмонийгидроксида [10]. Этот подход позволил повысить летучесть аналитов и чувствительность метода.

Наши многолетние разработки в области создания дериватизационных реагентов новых и принципов для применения в масс-спектрометрии с «мягкими» методами ионизации (ИЭР, МАЛДИ) стимулировали проведение подобных исследований и для масс-спектрометрии DART. Среди нескольких разновидностей дериватизации для этих целей мы испытали реакции с введением ковалентно-связанного фиксированного заряда, которая особенно эффективно используется при анализе методами массспектрометрии с ИЭР и МАЛДИ [11]. Однако уже первые эксперименты подтвердили наше предположение о том, что для системы DART предварительная модификация спиртов соответствующими реагентами не пригодна, поскольку она приводит к нелетучим солеобразным продуктам, которые не удается возогнать и транспортировать в область ионизации DART даже при очень высокой температуре. Это подтверждено нами в экспериментах по дериватизации спиртов бифункциональными реагентами типа хлорангидридов ω-галоидалканоевых кислот, содержащими на одном конце молекул группу для ацилирования гидроксила аналита, а на другом - галоид, обеспечивающий кватернизацию азотистого основания (пиридин, хинолин) [12]. Действительно, в масс-спектрах DART совершенно отсутствовали пики аммонийных катионов, которые были типичны для спектров ИЭР и МАЛДИ. Но в то же время в них неожиданно наблюдались высокоинтенсивные пики, обусловленные кватернизованными азотистыми основаниями [13]. Судя по массовым числам, детектируемые катионы были продуктами прямого взаимодействия непрореагировавшего спирта с избытком использованного азотистого основания (без участия бифункционального реагента), то есть реакции, аналогичной той, которая протекает в растворе в присутствии ангидрида трифторметансульфокислоты [14]. Таким образом, мы наблюдали реакцию, которая протекает непосредственно в ионном источнике масс-спектрометра DART и скорее всего является ионно-молекулярной [13]. Мы предположили, что легкость этой реакции может зависеть от основности кватернизирующегося азотистого соединения, что должно определять чувствительность детектирования спиртов методом DART. В настоящей статье приводятся результаты такого сравнения для случая ранее исследованного пиридина и нового предлагаемого нами реагента 4-N, N-диметиламинопиридина (4-ДМАП) с существенно различающимися показателями основности.

Экспериментальная часть

Реагенты и растворители. Холестерин (95%), 2-адамантанол (98%) и 4-ДМАП были куплены у компаний Sigma (Китай) и Dr. Ehrenstorfer GmbH (Гер-

мания). Пиридин, D5-пиридин и растворители (все чистотой около 99%) приобретены у компании Реахим (Россия).

Приборы. Исследования методом масс-спектрометрии DART проводили при стандартизованных напряжении и давлении ионного источника DART SVP (IonSense Inc., США), скорость потока гелия 3.5 л мин⁻¹, температура 150–450°С, напряжение 350 В, соединенного с тандемным масс-спектрометром с тройным квадруполем Shimadzu LCMS-8040 (Shimadzu, Япония), оперирующим в режиме регистрации положительно заряженных ионов (температура линии десольватации 250°С, температура обогревательного блока 400°С, напряжение интерфейса 4.5 кВ, область сканирования 50–800 Да), через интерфейс Vapur® (IonSense Inc., США). Эксперименты по регистрации спектров МС/МС проводили при энергии соударения с атомами аргона 20 эВ.

Приготовление образца для исследования методом масс-спектрометрии DART. Пять микролитров раствора тестируемого спирта в ТГФ (концентрация $1\ \rm MF\ mm^{-1}$) и $5\ \rm mkn$ раствора пиридина или 4-ДМАП в ТГФ смешивали в пробирке Эппендорфа. Во всех случаях $5\ \rm mkn$ смеси наносили пипеткой на ячейку пластин QuickStrip^{тм}. Пластины с образцами были размещены на рельсе, проходящей со скоростью $0.3\ \rm mm\ cek^{-1}$ через область ионизации DART перпендикулярно потоку газа.

Результаты и их обсуждение

В настоящей работе в качестве объектов для тестирования были взяты два алициклических спирта: холестерин и 2-адамантанол. Как было показано ранее [13], реакция дериватизации спиртов под действием пиридина и хинолина начинает протекать в плазме источника DART при температуре пото-

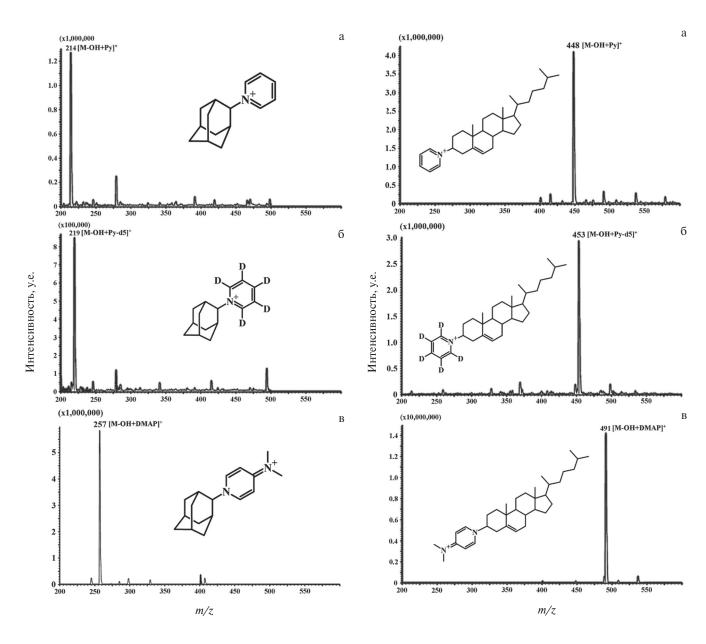


Рис. 1. Масс-спектры DART 2-адамантанола, зарегистрированные в присутствии пиридина (а), D_5 -пиридина (б) и 4-ДМАП (в)

Рис. 2. Масс-спектры DART холестерина, зарегистрированные в присутствии пиридина (а), D_5 -пиридина (б) и 4-ДМАП (в)

ка газа гелия около 150 °C и становится особенно интенсивной при 300 °C. Аналогичная ситуация наблюдается и при использовании предлагаемого нами нового реагента 4-ДМАП. Во всех случаях регистрировали спектры DART, содержащие основные пики ионов кватернизированных азотистых оснований (рис. 1, 2). Таким образом, в плазме источника DART протекает газофазная реакция замещения гидроксильной группы азотистым основанием, аналогичная той, которую используют для дериватизации спиртов в растворе при анализах методом масс-спектрометрии МАЛДИ [14].

Масс-спектры аммонийных катионов, зарегистрированные в условиях индуцированной соударениями диссоциации (ДИС), весьма просты и наряду с пиками исходных катионов содержат пики, отвечающие потере нейтральных молекул оснований, а также протонированных форм последних (рис. 3, 4). Такой характер спектров ДИС очень удобен для

(x100,000) 135 [M-OH]+ 0.8 0.6 80 [Pv+H] 0.4 0.2 214[M-OH+Py] 125 б (x10,000) 135 [M-OH] Антенсивность, у.е. 85 [Pv-d5+H] 219 [M-OH+Py-d5]* 100 150 175 275 225 (x100.000) 123 [DMAP+H]* В 2.0 1.5 35 [M-OH] 1.0 [M-OH+DMAPI* 0.5 225

Рис. 3. Масс-спектры ДИС катионных продуктов, образующихся из 2-адамантанола в присутствии пиридина (а), D_5 -пиридина (б) и 4-ДМАП (в)

m/z

высокочувствительного детектирования спиртов в сложных смесях при использовании мониторинга выбранных реакций.

В предыдущем нашем сообщении [13] было высказано предположение, что рассматриваемая ионно-молекулярная реакция с образованием N-алкилпиридиниевых (хинолиниевых) катионов в плазме ионного источника DART может протекать по трем независимым путям: 1) первичное протонирование нейтральных молекул азотистого основания с последующей нуклеофильной атакой связи С-ОН, сопровождающейся отщеплением молекулы воды; 2) протонирование ОН-группы аналита, сопровождающееся отщеплением молекулы воды и образованием карбониевого катиона, который взаимодействует с молекулой азотистого основания с образованием детектируемого катиона; 3) первоначальная термическая дегидратация аналита и последующее присоединение протонированной молекулы азотистого основания к образующейся двойной связи. Все эти механизмы в некоторой степени подтверждаются на-

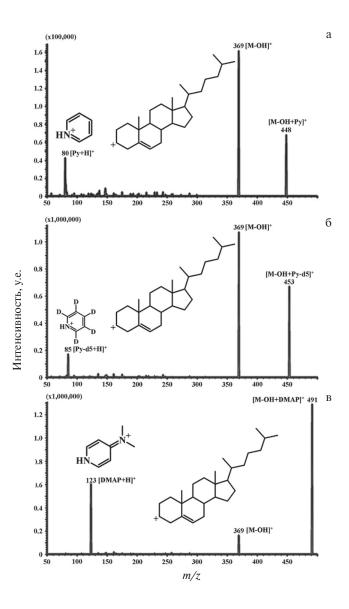


Рис. 4. Масс-спектры ДИС катионных продуктов, образующихся из холестерина в присутствии пиридина (а), D_5 -пиридина (б) и 4-ДМАП (в)

личием в плазме DART указанных промежуточных катионов, пики которых можно часто наблюдать в ординарных масс-спектрах (рис. 1, 2).

Результаты, полученные с использованием нового реагента, позволяют подтвердить вероятность протекания первого и возможно третьего пути образования четвертичных катионов в газовой фазе плазмы DART. Величины сродства к протону пиридина и 4-ДМАП (924 и 997 кДж моль $^{-1}$) [15] свидетельствуют о более легком протонировании последнего (может быть именно поэтому данное соединение используется как высокоактивный катализатор ацилирования).

Представлялось закономерным исследовать конкуренцию молекул пиридина и 4-ДМАП в ионномолекулярных реакциях со спиртами, протекающими в ионном источнике масс-спектрометра DART. Были приготовлены эквимолекулярные смеси обоих азотистых оснований и зарегистрированы масс-спектры 2-адамантанола и холестерина в их присутствии (рис. 5).

Как видно, независимо от природы спирта, в спектрах наблюдаются пики катионов, обусловленных только 4-ДМАП. Таким образом, в данной конкурирующей реакции реагент с высоким сродством к протону (4-ДМАП) фактически полностью подавляет реакцию с пиридином. На основании этого можно заключить, что протонированная молекула азотистого основания является ключевым элементом реакции, обусловливающим нуклеофильную атаку С—ОН связи или его присоедине-

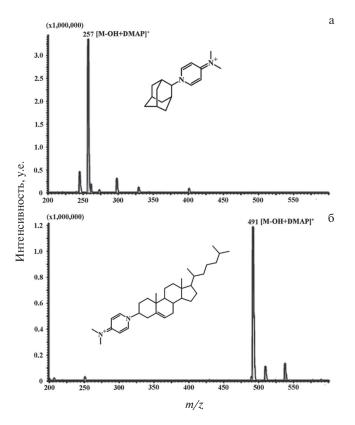


Рис. 5. Масс-спектры DART, зарегистрированные для 2-адамантанола (а) и холестерина (б) в присутствии эквимолярных смесей пиридина и 4-ДМАП

нием по двойной связи термически дегидратированной молекулы спирта. Совершенно очевидно, что предлагаемый нами новый реагент для онлайновой дериватизации в источнике ионов массспектрометра DART может обеспечить высокую чувствительность метода при определении спиртов в разных матрицах.

Следует отметить, что протонирование молекулы 4-ДМАП может проходить по атому азота N,N-диметиламино-группы или пиридинового остатка. Но наиболее вероятно реакционная форма протонированного 4-ДМАП имеет следующую более выгодную структуру:

Заключение

В настоящей статье мы сообщаем о дальнейшем развитии анализа первичных и вторичных спиртов методом масс-спектрометрии DART, включающим онлайновую дериватизацию и не требующим больших затрат времени для специальной пробоподготовки. Предложен новый реагент – 4-N,Nдиметиламинопиридин (4-ДМАП), обладающий более высоким сродством к протону по сравнению с пиридином и хинолином. Эксперименты по проведению конкурирующих реакций этого реагента и пиридина показали, что протонирование 4-N,Nдиметиламинопиридина почти полностью ингибирует процесс протонирования пиридина. Это является предпосылкой для создания на его основе более чувствительного аналитического метода. Кроме того, данный факт свидетельствует о высокой вероятности участия именно протонированной молекулы 4-ДМАП в рассматриваемой ионно-молекулярной реакции.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования (научно-образовательный центр) ЦКП (НОЦ) Российского университета дружбы народов за предоставление возможности проведения исследований на масс-спектрометре.

Финансирование работы

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Москвы в рамках научного проекта № 19-33-70035, изучение тандемных массспектров проведено в рамках Государственного задания Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Трудового Красного Знамени Института нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Информация о вкладе авторов

Вклад всех авторов в работу равноценен.

Дополнительная информация

ORCID ID Борисов Р.С.: 0000-0002-8203-7055. ORCID ID Заикин В.Г.: 0000-0001-9360-8442.

Список литературы

- 1. Лебедев А.Т. Масс-спектрометрия с ионизацией на воздухе // *Усп. хим.* 2015. Т. 84, № 7. С. 665–692.
- 2. Cody R.B., Laramee J.A., Durst H.D., Versatile new ion source for the analysis of materials in open air under ambient conditions // *Anal. Chem.* 2005, Vol. 77, N 8. P. 2297–2302.
- 3. Gross J.H., Direct analysis in real time—a critical review on DART-MS // *Anal. Bioanal. Chem.* 2014. Vol. 406, N 1. P. 63–80.
- Hsieh H.-Y., Li L.-H., Hsu R.-Y., Kao W.-F., Huang Y.-C., Hsu C.-C., Quantification of endogenous cholesterol in human serum on paper using Direct Analysis in Real Time mass spectrometry // Anal. Chem. 2017, Vol. 89, N 11. P. 6146–6152.
- Gachumi G., El Aneed F., Mass spectrometric approaches for the analysis of phytosterols in biological samples // J. Agric. Food Chem. 2017. Vol. 65, N 47. P. 10141–10156.
- Cody R.B., Dane A.J., Soft ionization of saturated hydrocarbons, alcohols and nonpolar compounds by negative-ion direct analysis in real-time mass spectrometry // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2013. Vol. 24, N 3. P. 329–334.
- Laramée J.A., Durst H.D., Nilles J.M., Connell T.R. Alcohols can now bean alyzed by a direct analysis in real-time method: applications for chemical warfare agent synthesis // Am. Lab. 2009. Vol. 40, N 4. P. 24–27.
- 8. Zhou M., McDonald J.F., Fernández F.M., Optimization of a direct analysis in real time/time-of- flight mass spectrometry method for rapid serum metabolomics fingerprinting // *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2010. Vol. 21, N 1. P. 68–75.
- 9. Laramée J.A., Durst H.D., Nilles J.M., Connell T.R. An improved protocol for the analysis of alcohols by direct analysis in real time mass spectrometry // Am. Lab. 2009. Vol. 41, N 4. P. 25–27.
- Roberts E.S., Boudreau B.A., Brown D.W., McQuadea K.L., Remsen E.E., Analysis of carbohydrates in Fusarium verticillioides using size-exclusion HPLC-DRI and direct analysis in real time ionization—time-of-flight—mass spectrometry (DARTMS) // Anal. Methods 2016. Vol. 8, N 3. P. 673—681.

- 11. Zaikin V., Halket J., A Handbook of Derivatives for Mass Spectrometry, IM Publications, Chichester, 2009, p. 513.
- Borisov R.S., Zhilyaev D.I., Polovkov N.Yu., Zaikin V.G., Simple approach to derivatization of alcohols and phenols for the analysis by matrix(surface) - assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry // Rapid Commun. Mass Spectrom. 2014. Vol. 28, N 21. P. 2231–2236.
- Borisov R.S., Esparza C., Goriainov S.V., Zaikin V.G., Suitable in-situ derivatization of alcohols by reaction with basic amines in Direct Analysis in Real Time mass spectrometry // *Talanta*. 2019. Vol. 200. P. 31–40.
- Wang H., Wang H., Zhang L., Zhang J., Leng J., Caia T., Guo Y. N-alkylpyridinium quaternization for assisting electrospray ionization of sterols in oil by quadrupole time of flight mass spectrometry // J. Mass Spectrom. 2013. Vol. 48, N 10. P. 1101–1108.
- 15. https://webbook.nist.gov (обращение 01.08.2019)

References

- 1. Lebedev A.T. // Usp. Khim. 2015. V. 84, N 7. P. 665-692.
- Cody R.B., Laramee J.A., Durst H.D. // Anal. Chem. 2005, V. 77, N 8. P. 2297–2302.
- 3. Gross J.H. // Anal. Bioanal. Chem. 2014. Vol. 406, N 1. P. 63-80.
- Hsieh H.-Y., Li L.-H., Hsu R.-Y., et al. // Anal. Chem. 2017, Vol. 89, N 11, P. 6146—6152.
- Gachumi G., El Aneed F. // J. Agric. Food Chem. 2017. Vol. 65, N 47.
 P. 10141–10156.
- Cody R.B., Dane A.J. // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2013. Vol. 24, N 3. P. 329–334.
- Laramée J.A., Durst H.D., Nilles J.M., et al. // Am. Lab. 2009. Vol. 40, N 4. P. 24–27.
- Zhou M., McDonald J.F., Fernández F.M. // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2010. Vol. 21, N 1. P. 68–75.
- Laramée J.A., Durst H.D., Nilles J.M., et al. //Am. Lab. 2009. Vol. 41, N 4. P. 25–27.
- Roberts E.S., Boudreau B.A., Brown D.W., et al. // Anal. Methods 2016. Vol. 8, N 3. P. 673–681.
- Zaikin V., Halket J., A Handbook of Derivatives for Mass Spectrometry, IM Publications, Chichester, 2009, p. 513.
- Borisov R.S., Zhilyaev D.I., Polovkov N.Yu., et al. // Rapid Commun. Mass Spectrom. 2014. Vol. 28, N 21. P. 2231–2236.
- Borisov R.S., Esparza C., Goriainov S.V., et al. // Talanta. 2019. Vol. 200. P. 31–40.
- Wang H., Wang H., Zhang L., et al. // J. Mass Spectrom. 2013. Vol. 48, N 10. P. 1101–1108.
- 15. https://webbook.nist.gov (обращение 01.08.2019)

Идентификация аддуктов *О*-изопропилметилфосфоновой и *О*-циклогексилилметилфосфоновой кислот с трипептидом (*Tyr-Thr-Lys*) в плазме крови человека с использованием жидкостной хроматомасс-спектрометрии

Тимур Муратович Байгильдиев^{1*}, Аркадий Владимирович Браун², Михаил Фёдорович Вокуев¹, Андрей Николаевич Ставрианиди¹, Игорь Владимирович Рыбальченко², Игорь Александрович Родин¹

Поступила в редакцию 05.08.2019 г.; после доработки 16.08.2019 г.

doi: 10.25703/MS.2019.16.32

Предложен способ установления наличия в плазме крови человека следовых количеств аддуктов изопропилметилфосфоновой (IMPA) и циклогексилметилфосфоновой (CMPA) кислот с трипептидом (*Tyr-Thr-Lys*), являющихся биомаркерами воздействия на организм зарина и циклозарина. Способ основан на трипсинолизе плазмы с образованием устойчивых аддуктов IMPA-*Tyr-Thr-Lys* и CMPA-*Tyr-Thr-Lys* и детектировании их методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (**BЭЖX**) с тандемным масс-спектрометрическим детектированием высокого разрешения. Выполнена оптимизация условий пробоподготовки образцов плазмы крови человека, экспонированных зарином и циклозарином: выбор объема аликвоты; условий проведения ферментативного гидролиза; масс-спектрометрического детектирования (выбор оптимальных пар ионных реакций, режимов детектирования), а также программы градиентного элюирования при разделении анализируемой смеси методом ВЭЖХ. Предел обнаружения зарина и циклозарина в плазме крови человека составил 5 нг мл¹. Предложенный подход апробирован при анализе образцов плазмы крови, представленных для анализа в рамках Четвертого официального биомедицинского теста Организации по запрещению химического оружия и показал хорошую специфичность определения.

Ключевые слова: Масс-спектрометрия; высокоэффективная жидкостная хроматография; трипептид; ферментативный гидролиз; зарин; циклозарин.

Identification of adducts of *O*-isopropyl methylphosphonic and *O*-cyclohexyl methylphosphonic acids with tripeptide (Tyr-Thr-Lys) in human blood plasma using liquid chromatography-mass spectrometry

T.M. Baygildiev^{1*}, A.V. Braun², M.F. Vokuev¹, A.N. Stavrianidi¹, I.V. Rybalchenko², I.A. Rodin¹

E-mail: timurbaychem@yandex.ru

A method for determining the presence in human blood plasma of trace amounts of adducts of isopropyl methylphosphonic (**IMPA**) and cyclohexyl methylphosphonic (**CMPA**) acids with tripeptide (*Tyr-Thr-Lys*), which are biomarkers of sarin and cyclosarin, was proposed. The method is based on plasma trypsinolysis with formation of stable adducts IMPA-*Tyr-Thr-Lys* and CMPA-*Tyr-Thr-Lys* and their detection by high-performance liquid chromatography (**HPLC**) with high-resolution tandem mass spectrometry (MS/MS). Conditions for the sample preparation of human blood plasma exposed to sarin and cyclosarin were optimized: the choice of aliquot volume; conditions for enzymatic hydrolysis; mass spectrometric detection (selection of optimal pairs of mass transitions, detection modes) and a gradient elution program for separation of the analyzed mixture by HPLC. The detection limit of sarin and cyclosarin in human blood plasma was 5 ng mL⁻¹. The proposed approach was tested in the analysis of blood plasma samples provided during Fourth Official Biomedical Test of the Organization for the Prohibition of Chemical Weapons and showed good specificity of the determination

Keywords: Mass spectrometry; high-performance liquid chromatography; tripeptide; enzymatic hydrolysis; sarin; cyclosarin.

¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, строение 3

² 27 Научный Центр Министерства обороны Российской Федерации, Россия, 105005, Москва, Бригадирский переулок, д. 13. E-mail: timurbaychem@yandex.ru

¹ Lomonosov Moscow State University, Chemistry department, Russia, 119991, Moscow

² Laboratory for the Chemical and Analytical Control of the Military Research Centre, Russia, 105005, Moscow

Введение

О-Изопропилметилфторфосфонат (зарин) и О-циклогексилметилфторфосфонат (циклозарин) входят в число О-алкилалкилфторфосфонатов, включенных в 1-й Список Приложения по химикатам Конвенции о запрещении химического оружия [1] и подлежащих полному запрету в отношении их разработки, производства, накопления и применения. Согласно инструкции по анализу биомедицнских проб [2], Организацией по запрещению химического оружия (ОЗХО) предписано осуществлять выявление в биомедицинских пробах биомаркеров приоритетных О-алкилалкилфторфосфонатов с установлением их точной структуры (идентификацией). К числу таких биомаркеров — веществ-свидетелей воздействия на организм О-алкил-алкилфторфосфонатов – по литературным данным [3-10] могут относиться аддукты соответствующих О-алкилалкилфосфоновых кислот с трипептидом *Tyr-Thr-Lys*, выделяемые из экспонированной плазмы путем проведения ее трипсинолиза и последующей очистки.

В случае экспонирования плазмы зарином и циклозарином состав аддуктов соответственно может быть представлен как IMPA-*Tyr-Thr-Lys* и CMPA-*Tyr-Thr-Lys* (схема 1), где IMPA и CMPA соответствующие остатки изопропилметилфосфоновой и циклогексилметилфосфоновой кислот.

В отдельных опубликованных экспериментальных работах [11, 12] в экспонированной высокими концентрациями зарина плазме был обнаружен аддукт IMPA-*Tyr-Thr-Lys*, однако процедура выделения и очистки альбуминовых белков до трипсинолиза, и пептидов после трипсинолиза была сложной и включала несколько стадий твердофазной экстракции и препаративного хроматографического разделения. Идентификацию трипептида проводили по сигналам фрагментных ионов. В работе [13] методом хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения (ВЭЖХ-МСВР) исследована фрагментация ІМРА-Tyr-Thr-Lys, выделенного из плазмы, искусственно зараженной 100 мкг мл^{-1} зарином. В других исследованиях возможность использования этого пептида в качестве биомаркера для обнаружения альбуминового аддукта зарина методами ВЭЖХ/МС и ВЭЖХ/ МСВР не рассматривалась, поскольку не было предложено более простых способов пробоподготовки, а применяемые программы обработки данных и обнаружения модифицированных пептидов настроены на поиск молекул с большим числом звеньев (обычно выше 4—5 аминокислотных остатков). Данные по выделению и исследованию аддукта СМРА-*Туr-Thr-Lys* после экспонирования плазмы циклозарином в доступных литературных источниках отсутствуют.

В Четвертом официальном биомедицинском тесте ОЗХО, проведенном в апреле-мае 2019 года, 29 национальным лабораториям-участникам были предоставлены для анализа образцы плазмы крови человека, экспонированные зарином и циклозарином. Это позволило использовать их в настоящей работе для более детального исследования.

Цель работы состояла в оптимизации процедуры подготовки экспонированной зарином и циклозарином плазмы крови человека, условий анализа методом ВЭЖХ, а также в исследовании масс-спектральных характеристик IMPA-*Tyr-Thr-Lys* и CMPA-*Tyr-Thr-Lys* в варианте тандемной масс-спектрометрии высокого разрешения в интересах повышения чувствительности и селективности идентификации биомаркеров зарина и циклозарина при мониторинге образцов плазмы крови человека.

Экспериментальная часть

Растворители и реагенты. В работе использовали муравьиную кислоту (чистота >98%), трипсин, трис(гидроксиметил)аминометан (чистота >99.8%), трис-(2-карбоксиэтил)фосфин гидрохлорид, дитиотреитол, 4-винилпиридин (чистота 95%), N,N-диметилформамид (чистота >99.9%), кальция хлорид (чистота 99.99%) («Sigma-Aldrich», Германия), ацетонитрил (Panreac, Испания) и деионизованную воду после очистки системой Milli-Q (Millipore, США).

Образцы сравнения — аддукты IMPA-*Tyr-Thr-Lys* и CMPA-*Tyr-Thr-Lys* с массовой долей основного вещества не менее 90% (метод ЯМР-спектроскопии) синтезировали с использованием известных методик получения пептидов с защищенными группами [14] и их фосфорилирования [11]. Образцы донорской плазмы крови человека с внесением *in vitro* зарина и циклозарина с конечными концентрациями их

Схема 1

в плазме 20 нг мл $^{-1}$ и 8 нг мл $^{-1}$, соответственно, предоставлены лабораториям для использования в Четвертом официальном биомедицинском тесте ОЗХО. Контрольные образцы донорской плазмы крови человека получены из Главного военного клинического госпиталя имени Н.Н. Бурденко, партия № 111045. Образцы хранили при температуре -20 °C.

Рабочие буферные растворы и другие необходимые растворы готовили растворением точных навесок в соответствующих растворителях в день проведения анализа.

Оборудование. Использовали аналитическую станцию, состоящую из жидкостного хроматографа Agilent 1260 Infinity, оборудованного системой автоматического ввода пробы, с тандемным масс-спектрометром высокого разрешения Thermo Scientific Orbitrap Fusion Lumos (Калифорния, США), оснащенную источником ионов с электрораспылительной ионизацией. Выделение IMPA-Tyr-Thr-Lys и СМРА-Тyr-Thr-Lys проводили на колонке Acclaim 120 C18 (250 × 2.1 мм), диаметр зерна сорбента — 3 мкм (Thermo, США). Экспериментальные данные регистрировали и обрабатывали с помощью программных пакетов Xcalibur, ThermoScientific (США).

Идентификация аддуктов IMPA-*Tyr-Thr-Lys* и CMPA-*Tyr-Thr-Lys*

Пробоподготовка. Образцы плазмы крови подвергали схожей процедуре, использованной в нашей работе [13]. Для этого брали аликвоту образца плазмы 100 мкл. При проведении ферментативного гидролиза использовали 30 мкл раствора трипсина с концентрацией 1 мг мл⁻¹. Образовавшиеся пептиды после высушивания в вакуумном концентраторе (*«CentriVap»*, *LABCONCO Corporation*, США) перерастворяли в 50 мкл раствора ацетонитрил: H₂O:муравьиная кислота 2:98:0.1.

Хроматомасс-спектрометрическое обнаружение проводили с использованием источника ионов с ионизацией электрораспылением в режиме регистрации выбранных ионных реакций положительных ионов m/z 531.26 $\rightarrow m/z$ 214.0628 и m/z 571.29 $\rightarrow m/z$ 489.2109 (разрешающая способность масс-анализатора составляла не менее 30000) при обнаружении ІМРА-*Tyr-Thr-Lys* и СМРА-*Tyr-Thr-Lys*, соответственно. В качестве ионных переходов, которые использовали для надежного подтверждения присутствия аддуктов IMPA-*Tyr-Thr-Lys* и CMPA-*Tyr-Thr-Lys*, были выбраны m/z 531.26 $\rightarrow m/z$ 489.2109 и m/z 571.29 $\rightarrow m/z$ 214.0628, соответственно (разрешающая способность масс-анализатора составляла не менее 30 000). Фрагментацию ионов проводили методом диссоциации, инициированной соударениями при повышенной энергии (ДИСПЭ). Калибровку по массам прибора проводили еженедельно с использованием стандартной калибровочной смеси для регистрации положительных ионов («*Thermo*», кат. № 88323) в режиме прямого ввода раствора стандарта непосредственно

Таблица 1. Значения степени извлечения аддукта IMPA-*Туr-Thr-Lys* из пробы плазмы крови человека, экспонированной 20 нг мл $^{-1}$ зарина при использовании различных температуры и времени трипсинолиза (P=0.95, n=3)

Условия т	рипсинолиза	Степень извлечения IMPA-
T, °C	Время,ч	Tyr-Thr-Lys, %
37	16 (ночь)	9.8 ± 0.9
45	6	4.2 ± 0.7
60	2	2.1 ± 0.9

в источник ионов со скоростью 12 мкл мин^{-1} . Ошибка определения масс для данного прибора в этом случае составляет не более 2 миллионных долей.

Температура переходного капилляра составляла 325° С, напряжение на распыляющем капилляре 3500 В, давление газа для распыления подвижной фазы в источнике ионов 420 кПа. Разделение пробы проводили в режиме градиентного элюирования, скорость потока 0.35 мл мин $^{-1}$, температура термостата колонки 50 °С. Подвижная фаза A - 0.1 % (об.) раствор муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза B - 0.1 % (об.) раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле. Программа градиентного элюирования: 0-2 мин: 95 % A; 2-10 мин: 5-95 % B; 10-14 мин: 95 % B; 14-18 мин: 95 % A. Объем вводимой пробы составлял 20 мкл.

Результаты и обсуждение

Условия масс-спектрометрического детектирования.

В ходе исследования использовали ионизацию электрораспылением в режиме регистрации положительно заряженных ионов, поскольку аддукты IMPA-*Tyr-Thr-Lys* и CMPA-*Tyr-Thr-Lys* в своем составе имеют аминогруппы, отвечающие за образование протонированных молекул в ходе ионизации (схема 1). Оптимизацию условий масс-спектрометрического детектирования с варьированием напряжения на распыляющем капилляре проводили в режиме прямого ввода раствора стандарта исследуемых соединений с концентрацией 100 нг мл⁻¹ непосредственно в источник ионов, минуя хроматографическую колонку.

На первом этапе работы исследовали влияние напряжения на распыляющем капилляре на величины сигналов протонированных молекул аддуктов IMPA-*Tyr-Thr-Lys* (*m/z* 531.26) и CMPA-*Tyr-Thr-Lys* (*m/z* 571.29). Для этого использовали параметры работы масс-спектрометрического детектора, рекомендуемые производителем и прописанные в файле автоматической настройки системы — автотюнинга. Напряжение на распыляющем капилляре варьировали в диапазоне 2500—4500 В. Установлено, что при увеличении этого напряжения от 3500 до 4500 В интенсивности сигналов увеличиваются на 10—20 %, однако при этом величина шума возрастает на 50 %, поэтому в дальнейшем использовали напряжение на распыляющем капилляре 3500 В.

На следующем этапе проводили выбор оптимальных пар ионных реакций для определения исследуемых соединений. Поскольку в масс-спектрах

высокого разрешения аддуктам IMPA-Tyr-Thr-Lys CMPA-Tyr-Thr-Lys соответствуют интенсивные сигналы протонированных молекул, изучали их фрагментацию. На рисунке 1 представлены масс-спектры ДИСПЭ протонированных молекул IMPA-*Tyr-Thr-Lys* и CMPA-*Tyr-Thr-Lys*, полученные в режиме высокого разрешения, а также приведены брутто-формулы образующихся фрагментов c *m/z* 531.2578, 571.2899, 489.2109, 411.2238, 343.1053, 315.1104, 248.1605, 214.0628 и 129.1022. Как видно, фрагменты с m/z 489.2109 и m/z 214.0628 имеют наибольшие интенсивности в обоих масс-спектрах и содержат в своей структуре фосфор, относящийся к остаткам О-изопропилметилфосфоновой кислоты и О-циклогексилметилфосфоновой кислоты (маркеров, доказывающих присутствие зарина и циклозарина в пробах плазмы крови), поэтому в дальнейшем для идентификации IMPA-Tyr-Thr-Lys и CMPA-Tyr-Thr-Lys использовали следующие ионные реакции: m/z 531.26 \rightarrow m/z 214.0628 (для обнаружения IMPA-Tyr-Thr-Lys), m/z 571.29 $\rightarrow m/z$ 489.2109 (для обнаружения CMPA-*Tyr-Thr-Lys*), m/z 531.26 $\rightarrow m/z$ 489.2109 (для идентификации IMPA-Tyr-Thr-Lys) и m/z 571.29 \rightarrow m/z 214.0628 (для идентификации СМРА-Туr-Thr-Lys). После выбора характеристичных пар фрагментных ионов исследовали влияние энергии соударений на величину аналитического сигнала этих ионов. Установлено, что при энергии соударений 35 В достигается максимальная интенсивность сигналов выбранных ионных реакций.

Условия хроматографического разделения. В методе ВЭЖХ-МС/МС высокого разрешения назначение хроматографической системы и требования, предъявляемые к ней, несколько отличаются от таковых в традиционных вариантах ВЭЖХ, характеризующихся более низкой селективностью. Масс-спектрометр высокого разрешения позволяет регистрировать строго специфический параметр каждого определяемого соединения - набор отношений m/z образующихся ионов. При работе в режиме выбранных ионных реакций для большинства соединений не возникает необходимости полного хроматографического разделения компонентов смеси, поскольку набор выбранных ионных реакций для каждого соединения специфичен и влияние сигнала от посторонних компонентов на сигнал аналита в этом случае ничтожно мало. Кроме того, подвижная фаза в варианте ВЭЖХ-МС может содержать только летучие компоненты.

Аддукты IMPA-*Tyr-Thr-Lys* и CMPA-*Tyr-Thr-Lys* в своем составе содержат карбоксильную группу, проявляющую кислотные свойства, поэтому для подавления диссоциации, увеличения доли незаряженных частиц аддуктов и уменьшения размывания хроматографических пиков использовали подвижную фазу, состоящую из 0.1 %-ного раствора муравьиной кислоты в воде (A) и 0.1 %-ного раствора муравьиной кислоты в ацетонитриле (B). Поскольку использовали режим регистрации положительно заряженных ионов, присутствие муравьиной кислоты в подвижной фазе способствовало увеличению доли поло-

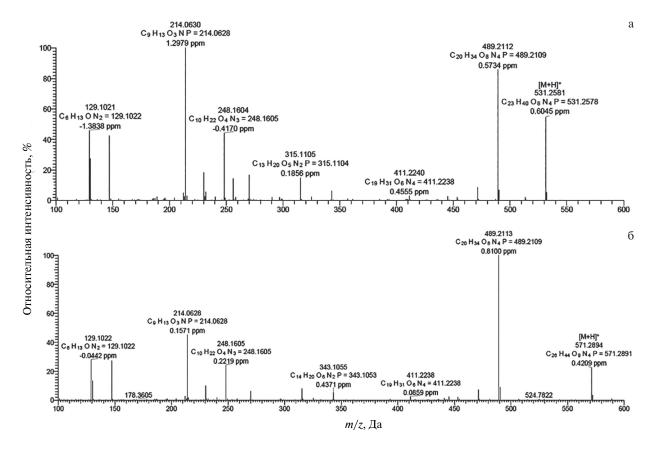


Рис. 1. Масс-спектры фрагментации протонированных молекул IMPA-*Tyr-Thr-Lys* (*m/z* 531.26) (a) и CMPA-*Tyr-Thr-Lys* (*m/z* 571.29) (б). Режим регистрации положительно заряженных ионов

жительно заряженных ионов в камере ионизации за счет протонирования аминогрупп в молекулах аддуктов IMPA-*Tyr-Thr-Lys* и CMPA-*Tyr-Thr-Lys*.

При хроматографическом разделении IMPA-*Tyr-Thr-Lys* и CMPA-*Tyr-Thr-Lys* использовали специально разработанную программу градиентного элюирования (см. выше), в условиях которой коэффициенты емкости для этих аддуктов составили 3.9 и 4.2 соответственно, а эффективность хроматографической колонки (ТТ м $^{-1}$) составила 49000 и 126000 соответственно, что приемлемо в данном случае (времена удерживания IMPA-*Tyr-Thr-Lys* и CMPA-*Tyr-Thr-Lys* составляют 9.3 \pm 0.2 мин и 9.9 \pm 0.2 мин; при расчетах использовали значение «мертвого времени», равное 1.9 мин.

В качестве критериев установления присутствия описываемых аддуктов в пробах человеческой плазмы использовали время удерживания и совпадение двух пар выбранных ионных реакций.

Оптимизацию процедуры пробоподготовки образцов человеческой плазмы крови, искусственно зараженной зарином и циклозарином, проводили с целью максимального извлечения биомаркеров зарина IMPA-*Tyr-Thr-Lys* и циклозарина CMPA-*Tyr-Thr-Lys*, образующихся в результате процедуры гидролиза аддуктов зарина и циклозарина с альбумином с помощью фермента трипсина. Варьировали три основных параметра, влияющие на величины аналитических сигналов этих аддуктов: объем аликвоты плазмы крови (влияет на коэффициент

концентрирования пробы), температура и время проведения трипсинолиза (влияет на глубину протекания реакции гидролиза). Для этого использовали образец плазмы крови человека, искусственно зараженной зарином в концентрации 20 нг мл⁻¹ (образец с максимальной концентрацией зарина, полученный в рамках Четвертого официального биотеста ОЗХО).

Первоначально исследовали влияние ема аликвоты плазмы крови на степень извлечения IMPA-*Tyr-Thr-Lys*. Варьировали объем аликвоты в диапазоне 50-200 мкл, при этом на последнем этапе во всех случаях проводили перерастворение образца в 50 мкл раствора ацетонитрил: Н₂О:муравьиная кислота 2:98:0.1. Меняя объем аликвоты плазмы, кратно увеличивали объем фермента для проведения гидролиза (при 50 мкл использовали 15 мкл фермента, при 100 мкл -30 мкл и т.д.). Оказалось, что при использовании аликвоты плазмы более 100 мкл не удается полностью растворить осадок после высушивания в вакуумном концентраторе в 50 мкл раствора ацетонитрил: H_2O :муравьиная кислота 2:98:0.1. В то же время, переход от объема аликвоты 50 мкл к 100 мкл приводит к двукратному увеличению площади пика IMPA-*Tyr-Thr-Lys* на хроматограмме, что и обусловило выбор объема плазмы 100 мкл в качестве оптимального.

Установлено, что на результаты анализа существенно влияют температура и время проведения трипсинолиза. Для оценки этого влияния трипсинолиз белка после очистки проводили тремя способа-

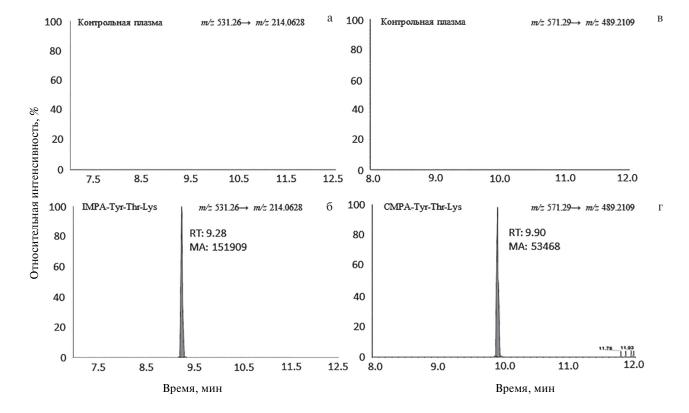


Рис. 2. Хроматограммы образцов плазмы крови человека, не содержащей зарина (а), экспонированной 20 нг мл⁻¹ зарина (б), не содержащей циклозарина (в) и экспонированной 8 нг мл⁻¹ циклозарина (г). Режим регистрации выбранных ионных реакций. Данные пробы исследованы в рамках Четвертого официального биомедицинского теста ОЗХО

МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ **16** (3)' 2019

ми: при 37 $^{\rm o}$ C в течение 16 ч (ночи), при 45 $^{\rm o}$ C в течение 6 ч и при 60 $^{\rm o}$ C в течение 2 ч.

При сравнении эффективности действия фермента рассчитывали отношение площади пика биомаркера альбуминового аддукта IMPA-Tyr-Thr-Lys после процедуры пробоподготовки проб плазмы к площади пика теоретически рассчитанной концентрации IMPA-Tyr-Thr-Lys, соответствующей заданной концентрации зарина, внесенной в контрольную (не экспонированную зарином) пробу плазмы крови (данная величина в таблице 1 представлена как степень извлечения IMPA-*Tyr-Thr-Lys*). В случае проведения трипсинолиза при 60 °C в течение 2 ч наблюдается наименьший отклик сигнала IMPA-Tvr-Thr-Lvs на хроматограмме (табл. 1), что, по-видимому, связано с разложением трипептида под действием высокой температуры. Максимальная степень извлечения аддукта IMPA-Tyr-Thr-Lys из плазмы крови достигнута при проведении трипсинолиза при 37 °C в течение 16 ч (ночи), данные условия в дальнейшем и использовали при пробоподготовке образцов плазмы крови, экспонированных зарином.

Метрологические характеристики и анализ реальных объектов. Предел обнаружения зарина и циклозарина (при идентификации в виде IMPA-Tyr-Thr-Lys и CMPA-Tyr-Thr-Lys) рассчитывали при условии соблюдения соотношения интенсивности сигналов пиков IMPA-Tyr-Thr-Lys и CMPA-Tyr-Thr-Lys и величины шума S/N > 5. Матричный эффект рассчитывали, сравнивая площади пиков образцов контрольных (не экспонированных) образцов плазмы крови с добавкой образцов сравнения -50 нг мл $^{-1}$ IMPA-Tyr-Thr-Lys или 50 нг мл $^{-1}$ CMPA-Tyr-Thr-Lys, после процедуры пробоподготовки, с площадями пиков модельных водных растворов с внесенными образцами сравнения — 50 нг мл $^{-1}$ IMPA-Tyr-Thr-Lys или 50 нг мл $^{-1}$ CMPA-Tyr-Thr-Lys (величина матричного эффекта составила (91±9)% при обнаружении первого и $(95\pm7)\%$ при обнаружении второго). При концентрациях зарина и циклозарина в плазме крови менее 5 нг $M_{\rm A}^{-1}$ (получена путем разбавления проб O3XO с помощью контрольной плазмы) резко уменьшается интенсивность сигнала (по-видимому, вследствие термической деструкции молекул IMPA-*Tyr-Thr-Lys* и CMPA-*Tyr-Thr-Lys* в камере ионизации), поэтому, пределы обнаружения зарина и циклозарина в плазме крови человека при идентификации биомаркеров в виде IMPA-Tyr-Thr-Lys и CMPA-Tyr-Thr-Lys при выбранных условиях пробоподготовки и массдетектирования ограничены значениями 5 нг мл^{-1} .

Разработанный подход к обнаружению фактов заражения зарином и циклозарином плазмы человеческой крови был апробирован на образцах, представленных для анализа в рамках Четвертого официального биомедицинского теста ОЗХО. В результате наших исследований, удалось подтвердить присутствие зарина (в виде аддукта IMPA-*Tyr-Thr-Lys*) в одной зашифрованной пробе (данная проба ОЗХО была экспонирована зарином с концентрацией 20 нг мл⁻¹) и циклозарина (в виде аддукта СМРА-*Tyr-Thr-Lys*) в двух зашифрованных пробах (данные пробы ОЗХО

были экспонированы циклозарином с концентрациями 5 нг мл $^{-1}$ и 8 нг мл $^{-1}$), что совпало с данными независимого газохроматографического анализа с детектированием методом ДИС (ионизация электронами) и было подтверждено полученными из ОЗХО по завершению теста сведениями об истинном составе проб. На рисунке 2 представлены хроматограммы полученных из ОЗХО образцов плазмы с внесенными 20 нг мл $^{-1}$ зарина и 8 нг мл $^{-1}$ циклозарина после описанной выше процедуры пробоподготовки, приведены также хроматограммы контрольных образцов плазмы. На хроматограммах указаны величины аналитического сигнала по каждому из соответствующих выбранных ионных переходов. Как видно, использование масс-спектрометра высокого разрешения нивелирует мешающее влияние матрицы на аналитический сигнал целевого аналита, что, наряду с повышением чувствительности, обусловливает высокую специфичность обнаружения.

Заключение

Оптимизирован и апробирован на экспонированных образцах плазмы крови человека способ определения факта интоксикации зарином (в виде биомаркера IMPA-Tyr-Thr-Lys) и циклозарином (в виде биомаркера CMPA-Tyr-Thr-Lys) методом ВЭЖХ-МС/МС высокого разрешения, который характеризуется высокой чувствительностью (5 нг мл⁻¹ зарина и циклозарина в плазме), специфичностью и удовлетворительными метрологическими характеристиками. Предложенный способ успешно апробирован на образцах, предъявленных для анализа в рамках Четвертого официального биомедицинского теста ОЗХО.

Финансирование работы

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19—13-00057) на Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- Convention on the prohibition of the development, production, stockpiling and use of chemical weapons and their destruction. 1997. URL: https://www.opcw.org/sites/default/files/documents/CWC/CWC_en.pdf (дата обращения: 15.07.2019).
- Work instruction for the reporting of the results of the OPCW biomedical proficiency tests. Quality Management System Document No.: QDOC/LAB/WI/BioPT04, Revision No.: 3. 2019. URL: https://www.opcw.org. (дата обращения 15.07.2019).
- 3. VanDine R., Babu U.M., Condon P., Mendez A., Sambursky R. A 10-minute point-of-care assay for detection of blood protein adducts resulting from low level exposure to

- organophosphate nerve agents // Chem. Biol. Interact. 2013. Vol. 203, N 1. P. 108–112.
- Black R.M. History and perspectives of bioanalytical methods for chemical warfare agent detection // J. Chromatogr. B. 2010. Vol. 878, N 17-18. P. 1207–1215.
- Adams T.K., Capacio B.R., Smith J.R., Whalley C.E., Korte W.D. The application of the fluoride reactivation process to the detection of sarin and soman nerve agent exposures in biological samples // *Drug Chem. Toxicol.* 2005. Vol. 27, N 1. P. 77–91.
- Black R.M. An overview of biological markers of exposure to chemical warfare agents // J. Anal. Toxicol. 2008. Vol. 32, N 1. P. 2–9.
- Peeples E.S., Schopfer L.M., Duysen E.G., Spaulding R., Voelker T., Thompson C.M., Lockridge O. Albumin, a new biomarker of organophosphorus toxicant exposure, identified by mass spectrometry // *Toxicol. Sci.* 2005. Vol.83, N 2. P. 303–312.
- 8. Bao Y., Liu Q., Chen J., Lin Y., Wu B., Xie J. Quantification of nerve agent adducts with albumin in rat plasma using liquid chromatography-isotope dilution tandem mass spectrometry // *J. Chromatogr. A.* 2012. Vol. 1229. P. 164–171.
- Ding S.-J., Carr J., Carlson J.E., Tong L., Xue W., Li Y., Schopfer L.M., Li B., Nachon F., Asojo O., Thompson C.M., Hinrichs S.H., Masson P., Lockridge O. Binding and Hydrolysis of Soman by Human Serum Albumin // Chem. Res. Toxicol. 2008. Vol. 21, N 9. P. 1787–1794.
- 10. Crow B.S., Pantazides B.G., Quinones-Gonzalez J., Garton J.W., Carter M.D., Perez J.W., Watson C.M., Tomcik D.J., Crenshaw M.D., Brewer B.N., Riches J.R., Stubbs S.J., Read R.W., Evans R.A., Thomas J.D., Blake T.A., Johnson R.C. Simultaneous measurement of tabun, sarin, soman, cyclosarin, VR, VX, and VM adducts to tyrosine in blood products by isotope dilution UHPLC-MS/MS // Anal. Chem. 2014. Vol. 86, N 20. P. 10397–10405.
- Williams N.H., Harrison J.M., Read R.W., Black R.M. Phosphylated tyrosine in albumin as a biomarker of exposure to organophosphorus nerve agents // Arch. Toxicol. 2007. Vol. 81, N 9. P. 627–639.
- 12. Schopfer L.M., Grigoryan H., Li B., Nachon F., Masson P., Lockridge O. Mass spectral characterization of organophos-

- phate-labeled, tyrosine-containing peptides: Characteristic mass fragments and a new binding motif for organophosphates // *J. Chromatogr. B.* 2010. Vol. 878, N 17-18, P. 1297—1311.
- Stavrianidi A.N., Braun A.V., Stekolshchikova E.A., Baygildiev T.M., Rodin I.A., Rybalchenko I.V. Selection of recording conditions and study of fragmentation of a peptide biomarker of sarin by high-performance liquid chromatography—high-resolution mass spectrometry // J. Anal. Chem. 2019. Vol. 73, N 14. P. 1357—1363.
- 14. Гершкович А.А., Кибирев В.К. Синтез пептидов. Реагенты и методы. Киев: Наукова думка, 1987. 264 с.

References

- URL: https://www.opcw.org/sites/default/files/documents/CWC/ CWC_en.pdf (date of the application: 15.07.2019).
- 2. URL: https://www.opcw.org. (дата обращения 22.07.2019).
- VanDine R., Babu U.M., Condon P., et al. // Chem. Biol. Interact. 2013. Vol. 203, N 1. P. 108–112.
- Black R.M. // J. Chromatogr. B. 2010. Vol. 878, N 17-18. P. 1207– 1215.
- Adams T.K., Capacio B.R., Smith J.R., et al. // Drug Chem. Toxicol. 2005. Vol. 27, N 1. P. 77–91.
- 6. Black R.M. // J. Anal. Toxicol. 2008. Vol. 32, N 1. P. 2-9.
- Peeples E.S., Schopfer L.M., Duysen E.G., et al. // Toxicol. Sci. 2005.
 Vol. 83, N 2. P. 303–312.
- Bao Y., Liu Q., Chen J., et al. // J. Chromatogr. A. 2012. Vol. 1229.
 P. 164–171.
- Ding S.-J., Carr J., Carlson J.E., et al. // Chem. Res. Toxicol. 2008. Vol. 21, N 9. P. 1787–1794.
- Crow B.S., Pantazides B.G., Quinones-Gonzalez J., et al. // Anal. Chem. 2014. Vol. 86, N 20. P. 10397–10405.
- Williams N.H., Harrison J.M., Read R.W., et al. // Arch. Toxicol. 2007. Vol. 81, N 9. P. 627–639.
- Schopfer L.M., Grigoryan H., Li B., et al. // J. Chromatogr. B. 2010.
 Vol. 878, N 17-18, P. 1297-1311.
- Stavrianidi A.N., Braun A.V., Stekolshchikova E.A., et al. // J. Anal. Chem. 2019. Vol. 73, N 14. P. 1357–1363.
- Gershkovich A.A., Kibirev V.K. Kiev: Naukova dumka, 1987.
 P. 264.

 236
 МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ
 16 (3)' 201

ИНФОРМАЦИЯ О ЗАЩИЩЕННОЙ ДИССЕРТАЦИИ ПО МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

Назаренко Дмитрий Владимирович

Химический анализ для идентификации лекарственных растений: хромато-массспектрометрия с интерпретацией данных методами машинного обучения

> Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Специальность 02.00.02 — Аналитическая химия. Работа выполнена на кафедре аналитической химии химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

Научный руководитель

Доктор химических наук, профессор И. А. Родин

Официальные оппоненты

доктор химических наук, В. И. Дворкин доктор физико-математических наук О.Е. Родионова кандидат физико-математических наук Ю.А. Каламбет

Ведущая организация: МГУ им. М.В. Ломоносова

Защита состоялась 17 апреля 2019 г. в МГУ им. М.В. Ломоносова

Цель работы состояла в разработке подхода по видовой идентификации сырья лекарственных растений с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии масс-спектрометрии низкого разрешения и методов машинного обучения. Несмотря на то, что на сегодняшний день известны тысячи видов высших растений, значительная доля которых обладает той или иной физиологической активностью, активно в производстве различных препаратов применяют не более нескольких сотен. Такая ситуация позволяет без особых ограничений использовать комбинацию высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии низкого разрешения для рутинной видовой идентификации расти-

тельного материала. Безусловно, для этого требуется соответствующая база данных проанализированных экстрактов. При этом неизвестные образцы, идентификацию которых необходимо провести, могут быть как в форме порошков, так и в виде экстрактов различными растворителями. Более того, высоко вероятно, что можно использовать любую форму препарата растения, которая в достаточно полной мере сохранила основной набор характеристических соединений.

В работе получены данные анализа экстрактов лекарственных растений 74 видов лекарственных растений методом ВЭЖХ/МС, составлена и опубликована в интернете соответствующая база данных (БД). БД включает данные о 654 образцах и 2263 хроматограммах; ионный ток регистрировали при значениях m/z 100—900, в режиме регистрации как положительно, так и отрицательно заряженных ионов. Разработан подход к видовой идентификации лекарственных растений на основе комбинации хроматомасс-спектрометрического анализа водно-спиртовых экстрактов растительного сырья и методов машинного обучения. Точность идентификации составила более 90%.

Предложенный подход не требует применения индивидуальных стандартных соединений и использует данные масс-спектрометрии низкого разрешения. Изучены подходы к обработке первичных аналитических данных и предложен подход с отбрасыванием значений времен удерживания компонентов пробы, позволяющий сохранить высокую эффективность алгоритма идентификации при малом числе используемых переменных.

Предложенный подход проверен на устойчивость к внесению искажений. Показано, что алгоритмы, разработанные на одном оборудовании и в одних условиях экстракции, способны показывать высокую правильность идентификации при использовании данных, полученных на другом приборном комплексе и/или с использованием других условий экстракции

Список принятых и предлагаемых сокращений, русских и английских терминов, относящихся к массспектрометрии

[при составлении списка англоязычных терминов учитывались термины и определения, рекомендованные ИЮПАК на 2013 г., см. Kermit K. Murray, Robert K. Boyd, Marcos N. Eberlin, G. John Langley, Liang Li and Yasuhide Naito, "Definitions of terms relating to mass spectrometry (IUPAC Recommendations 2013), *Pure Appl. Chem.* 2013. Vol. 85, N 7. P. 1515–1609]

Русские названия и сокращения на кириллице

Атомная единица массы (а.е.м.) = 1/12 массы изотопа 12 C (= $1.66053886(28) \times 10^{-27}$ кг) Да — Дальтон (масса, рассчитанная с использованием шкалы 12 C; 1 Да = $1.66053886(28) \times 10^{-27}$ кг) кД — килоДальтон (10^3 Да) кэВ — килоэлектрон-вольт эВ — электрон-вольт ($1 \text{ эВ} = 1,60217653(14) \times 10^{-19}$ Дж)

Русские названия и обозначения на латинице

В — магнитный анализатор

 e^{-} – электрон

Е – электростатический анализатор

m/z — величина отношения массы иона к его заряду используется для обозначения места положения пика иона в масс-спектре

М^{+.} — положительно заряженный нечетно-электронный молекулярный ион-радикал (катион-радикал)

М-- отрицательно заряженный молекулярный ион-радикал (анион-радикал)

 $[M+H]^+$ или $[MH]^+$ — протонированная молекула. Использовать этот термин и не использовать следующие: протонированный молекулярный ион, молекулярный протонированный ион, квазимолекулярный ион, псевдомолекулярный ион

 $[M+Cat]^+$ (примеры, $[M+Na]^+$ или $[M+K]^+$) — катионированная молекула. Использовать этот термин и не использовать следующие: квазимолекулярный ион, псевдомолекулярный ион

Кластерные ионы — ионы, образованные несколькими молекулами с присоединенным катионом или анионом. Если кластерный ион содержит n молекул A, m молекул B и катион (Cat⁺, например, H^+ , Na⁺) или анион (An⁻, например, HPO_3^-), рекомендуется его обозначать следующим образом: $[nA+mB+Cat]^+$ или, соответственно, $[nA+mB+An]^-$

Английские термины (принятая аббревиатура) и предлагаемый их эквивалент на русском языке (аббревиатура на кириллице)

Английские термины (аббревиатура)	Предлагаемый перевод на русский язык (аббревиатура)	Некоторые пояснения и комментарии	
Accelerating Potential (ycr.) Accelerating Voltage	Ускоряющий потенциал (уст.) Ускоряющее напряжение	Электрическое напряжение, ускоряющее ионы на выходе из источника ионов	
Accelerator Mass Spectrometry (AMS)	Ускорительная масс- спектрометрия		
Accurate Mass	Точная масса	Масса иона, измеренная с учетом дефекта масс	
Accurate Mass and Time tags (AMT)	Метод точных масс и времен	Точные массы и времена элюирования пептидов, г лученных при ферментативном гидролизе белка	
Ambient Mass Spectrometry	Масс-спектрометрия с ионизацией на воздухе	Комплекс масс-спектрометрических методов, основанных на ионизации при обычных условиях (на водухе)	
Analogue-to-Digital Converter (ADC)	Аналогово-цифровой преобразователь (АЦП)	Используется в системах регистрации данных и устройствах автоматизации при оцифровке аналоговых сигналов для их последующей обработки компьютером	
Analyte	Аналит	Обнаруживаемый или количественно определяемый компонент	

Английские термины (аббревиатура)	Предлагаемый перевод на русский язык (аббревиатура)	Некоторые пояснения и комментарии	
Appearance Energy (AE)	Энергия появления (ЭП)	Минимальная энергия, необходимая для образования конкретного иона (не использовать термины "appearance potential", «потенциал появления»)	
Atmospheric Solids Analysis Probe (ASAP)	Анализ твердых проб при ат- мосферном давлении		
Atmospheric Pressure Ionization (API)	Ионизация при атмосферном давлении (ИАД)	Общий тип ионизации, включающий ХИАД, ИЭР, ФИАД, когда образование первичных и осколочных ионов происходит при атмосферном давлении	
Atmospheric Pressure Chemical Ionization (APCI)	Химическая ионизация при атмосферном давлении (ХИАД)		
Atmospheric Pressure Glow Discharge Ionization (APGDI)	Ионизация в тлеющем разряде при атмосферном давлении		
Atmospheric pressure matrix-assisted laser desorption/ionization (AP MALDI)	Матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация при атмосферном давлении (АД-МАЛДИ)		
Atmospheric Pressure Penning Ionization (APPeI)	Пеннинговская ионизация при атмосферном давлении		
Atmospheric Pressure Photoion- ization (APPI)	Фотоионизация при атмосферном давлении (ФИАД)		
Atmospheric Pressure Photohemical ionization (APPCI)	Фотохимическая ионизация при атмосферном давлении (ФХИАД)		
Atomic Emission Detector (AED)	Атомно-эмиссионный детектор	Детектор для газовой хроматографии. Позволяет селективно регистрировать сигналы всех элементов кроме гелия. С его помощью получают информации об элементном составе органических или металлоорганических соединений, разделенных методом газовой хроматографии.	
Autoionization	Автоионизация	Спонтанный выброс электрона из молекулы, имен щей внутреннюю энергию выше энергии ионизац	
Auxiliary Gas	Вспомогательный газ	Дополнительный газ, используемый в электроспрейных источниках для удаления растворителя	
Background mass spectrum	Фоновый масс-спектр	Спектр, зарегистрированный при отсутствии молекул аналита в ионном источнике	
Base peak (BP)	Основной пик	Пик в спектре с наибольшей интенсивностью	
Blackbody Infrared Radiative Dissociation (BIRD)	Диссоциация, протекающая в результате поглощения инфракрасного излучения абсолютно черного тела		
"Bottom-up" Approach	Подход «снизу-вверх»	Используется при анализе белков или длинных пептидов и включает их ферментативное расщепление последующий масс-спектрометрический анализ образующихся протеолитических пептидов и реконструкцию структуры исходной макромолекулы	
Capillary Electrophoresis (CE)	Капиллярный электрофорез (КЭ)		
Capillary Electrophoresis/Mass Spectrometry (CE/MS)	Капиллярный электрофорез/ масс-		
Capillary Zone Electrophoresis (CZE)	спектрометрия (КЭ/МС) Капиллярный зонный электрофорез		
Channel Electron Multiplier	Канальный электронный умно- житель	Вторично-электронный умножитель с непрерывным динодом в форме канала	
Charge exchange ionization (CEI)	Ионизация при обмене зарядом	Ионизация при переносе заряда от иона на ней- тральную молекулу	
Charge-Induced(Mediated) Fragmentation (CIF)	Фрагментация, индуцируемая зарядом	Тип фрагментации, инициируемой зарядом или не- четным электроном	
Charge-Remote Fragmentation (CRF)	Фрагментация, индуцируемая удаленным зарядом	Тип фрагментации четно-электронных ионов с раз- рывом связей в удалении от заряда	
Charged Residue Model (CRM)	Модель заряженного остатка		
Charge Site Derivatization	Дериватизация с введением фиксированного заряда		

Английские термины	Предлагаемый перевод	Некоторые пояснения и комментарии	
(аббревиатура)	на русский язык (аббревиатура)		
Chemical Ionization (CI)	Химическая ионизация (ХИ)		
Cluster ion	Кластерный ион	Ион, образованный при присоединении одной ил нескольких нейтральных молекул к заряженной ча стице	
Collisionally Activated Dissociation (CAD) = Collision-Induced Dissociation (CID)	Диссоциация, активируемая соударением (ДАС) = диссоциация, индуцируемая соударением (ДИС)	Различают высокоэнергетическую и низкоэнергетическую диссоциацию, когда распадающийся ион имеет энергию поступательного движения более 1 кэВ и менее 100 эВ соответственно	
Collision-Activated Reaction (CAR)	Реакция, активируемая соударением		
Collision Cell	Ячейка соударений	Камера, обычно заполняемая газом и располагающаяся между двумя масс-анализаторами или между источником ионов и первым анализатором в тандемной масс-спектрометрии	
Collision Gas	Газ для соударений	Инертный газ, используемый в ячейке соударений	
Combination of Infrared and Collisional Activation (CIRCA)	Комбинированный метод инфракрасной активации с активациим вацией соударением		
Continuous-Flow Matrix- Assisted Laser Desorption/ Ionization (CF-MALDI)	Матрично-активированная лазерная десорбция ионизация непрерывного потока		
Corona discharge ionization	Ионизация в коронном разряде		
Data Dependent Acquisition	Зависимое сканирование		
Data Independent Acquisition	Независимое сканирование		
Data independent / tequisition	пезависимое скапирование	Метод использует пульсирующее вытягивающее на-	
Delayed Extraction	Экстракция с задержкой	пряжение для фокусировки ионов по энергии во времяпролетных масс-спектрометрах	
Deprotonated Molecule	Депротонированная молекула	Отрицательный ион, образованный при удалени из молекулы протона, то есть ион [М — Н] (не использовать термины квазимолекулярный ион и подомолекулярный ион)	
Desorption atmospheric pressure chemical ionization (DAPCI)	Десорбционная химическая ионизация при атмосферном давлении (ДХИАД)		
Desorption atmospheric pressure photoionization (DAPPI)	Десорбционная фотоионизация при атмосферном давлении (ДФИАД)		
Desorption Chemical Ionization (DCI)	Десорбционная химическая ионизация (ДХИ)	Химическая ионизация газообразных молекул, выделяющихся из образца при быстром нагревании	
Desorption Electrospray Ionization (DESI)	Десорбционная электрораспы- лительная ионизация		
Desorption Ionization on Silicon (DIOS)	Десорбция/ионизация на по- ристой поверхности кремния		
Detection Limit	Предел обнаружения	Отражает наименьшее количество вещества, которое дает сигнал, отличимый от шумового сигнала	
Digital-to-Analogue Converter (DAC)	Цифро-аналоговый преобразо- ватель (ЦАП)	Используется в системах регистрации данных и устройствах автоматизации для программного управления аналоговыми сигналами	
Direct Analysis in Real Time (DART)	Прямой анализ в режиме реального времени (ДАРТ)		
Direct Insertion Probe (DIP), Direct Inlet	Прямой ввод (образца в ион- ный источник)		
Discontinuous Atmospheric Pressure Interface (DAPI)	Интерфейс дискретного ввода при атмосферном давлении		
Distonic Ion	Дистонический ион	Ион, в котором катионный и радикальный центры не находятся на одном атоме или в сопряжении друг с другом	
Double-Focusing Mass Spec-	Масс-спектрометр с двойной	Масс-спектрометр, включающий комбинацию маг-	
trometer	фокусировкой	нитного и электростатического m/z -анализаторов	
Drift Tube	Область дрейфа	Область, наполненная буферным газом при давлении, достаточном для того, чтобы макроскопическое движение ионов под воздействием приложенного электрического поля являлось равномерным.	

Английские термины (аббревиатура)	Предлагаемый перевод на русский язык (аббревиатура)	Некоторые пояснения и комментарии	
Drift Tube Ion Mobility Spectrometry	Дрейфовая спектрометрия ион- ной подвижности	Метод спектрометрии ионной подвижности, в котором компоненты пробы в форме увлекаемых электрическим полем ионных сгустков разделяются по времени дрейфа в противотоке дрейфового газа	
Dynamic Range	Динамический диапазон	Отношение наибольшего к наименьшему детектируемым сигналам	
Easy Ambient Sonic Spray Ion- ization (EASI)	Ионизация акустическим рас- пылением на воздухе		
Electron Affinity	Сродство к электрону	Минимальная энергия, необходимая для процесса ${ m M}^-\!$	
Electron Capture Chemical Ion- ization (ECCI)	Химическая ионизация при за- хвате электрона (ХИЗЭ)		
Electron-Capture Dissociation (ECD)	Диссоциация при захвате электрона (ДЗЭ)		
Electron-Capture Negative Ion (ECNI) Mass Spectrometry	Масс-спектрометрия отрицательных ионов с захватом электрона		
Electron Detachment Dissociation (EDD)	Диссоциация при отрыве электрона (ДОЭ)		
Electron Energy	Энергия электрона	Энергия, приобретаемая электроном в электростатическом поле	
Electron Ionization (EI)	Ионизация электронами или электронная ионизация (ИЭ)	Термин «электронный удар» ("electron impact") больше не используется	
Electron Multiplier Electron Transfer Dissociation	Электронный умножитель Диссоциация при переносе		
(ETD)	электрона (ДПЭ)		
Electrosonic Spray Ionization (ESSI)	Электроакустическая распылительная ионизация		
Electrospray/Ionization (ESI)	Ионизация электрораспылени- ем (ИЭР)	Термин «ионное распыление» ("ion spray") не ис- пользовать	
Electrospray Laser Desorption Ionization (ELDI)	Электрораспылительная лазерная десорбция/ионизация		
Electrostatic Analyser (ESA)	Электростатический анализа- тор	Используется в магнитно-секторных масс- спектрометрах для фокусирования пучков ионов	
Even Electron Ion (EE = ee)	Обычно речь идет о частице с четным количеством электронов (например, катион)		
Exact Mass	Точная масса	Рассчитанная точная масса с учетом определенного изотопного состава	
Extractive Electrospray Ionization (EESI)	Экстракционная электрораспылительная ионизация		
Fast Atom Bombardment (FAB)	Бомбардировка быстрыми ато- мами (ББА)		
Fast Ion Bombardment (FIB)	Бомбардировка быстрыми ио- нами (ББИ)		
Femtosecond Laser-Induced Ionization/Dissociation (fs-LID)	Ионизация/диссоциация, индуцированная фемтосекундным лазером (ФСИДИС)		
Field Desorption (FD)	Десорбция полем (ДП)	Образование ионов из образцов, нанесенных на п верхность под действием электрического поля с вы соким градиентом потенциала	
Field-Free Region (FFR)	Бесполевая область или бесполевое пространство	Области в масс-спектрометре, где нет магнитных или электростатических полей	
Field Ionization (FI)	Полевая ионизация (ПИ)	Ионизация газообразных молекул под действием электрического поля с высоким градиентом потенциала (обычно реализуется туннельный перехо электрона)	
Flame Ionization Detector (FID)	Пламенно-ионизационный детектор (ПИД)		

Английские термины (аббревиатура)	Предлагаемый перевод на русский язык (аббревиатура)	Некоторые пояснения и комментарии
Forward Geometry (Normal Geometry)	Прямая геометрия	В масс-спектрометре с двойной фокусировкой электростатический сектор располагается перед магнитным секторным анализатором
Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance (FTICR) = (FTICR- MS)	Масс-спектрометрия ионного циклотронного резонанса с преобразованием Фурье (МС-ИЦР ПФ)	
Fourier Transform Mass Spectrometry (FTMS)	Масс-спектрометрия с преобразованием Фурье (МС ПФ)	
Full Width at Half Maximum (FWHM)	Ширина на половине высоты максимума (полуширина)	Значение ширины сигнала (например, пика на хроматограмме или в масс-спектре), определяемое на его высоте, при которой интенсивность сигнала равна половине её максимального значения
Gas Chromatography (GC)	Газовая хроматография (ГХ)	
Gas Chromatography/Mass Spectrometry (GC/MS)	Газовая хроматография/масс- спектрометрия (ГХ/МС)	Метод, включающий разделение смеси с помощью газового хроматографа и масс-спектрометрическое детектирование ее компонентов в режиме реального времени
Glow Discharge Mass Spectrometry (GDMS)	Масс-спектрометрия с иониза- цией тлеющим разрядом	Включает ионизацию газов или паров твердых веществ на катоде под действием разности потенциалов между двумя электродами при низком давлении
Higher-Energy Collision Dissociation (HCD)	Диссоциация, активируемая со- ударениями при повышенной энергии (ДАСПЭ)	
High-Field Asymmetric Wave- form Ion Mobility Spectrometry (FAIMS)	Спектрометрия приращения ионной подвижности	
High-Performance Liquid Chromatography (HPLC)	Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)	
High-Performance Liquid Chromatography/Mass Spectrometry (HPLC/MS)	Высокоэффективная жид- костная хроматография/масс- спектрометрия (ВЭЖХ/МС)	
High Resolution (HR)	Высокое разрешение	
High-Resolution Mass Spectrom- etry (HRMS)	Масс-спектрометрия высокого разрешения	
High-Voltage-Assisted Laser Desorption/Ionization (HALDI)	Лазерная десорбция/ионизация, активированная высоким напряжением	
Hybrid Mass Spectrometer	Гибридный масс-спектрометр	Содержит несколько разнотипных m/z -анализаторов для регистрации MC^n спектров
Imaging mass spectrometry (or MS Imaging)	Масс-спектрометрическая ви- зуализация	Масс-спектрометрическое детектирование выбранных ионов, десорбированных с поверхности, с построением изображения их распределения
Inductively Coupled Plasma (ICP)	Индуктивно-связанная плазма (ИСП)	
Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP MS)	Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой (ИСП МС)	
Infra-Red Multi-Photon Dissociation (IRMPD)	Инфракрасная мультифотонная диссоциация (ИКМФД)	Фрагментация в результате поглощения несколько инфракрасных фотонов
In-Source Decay (ISD)	Распад внутри источника	
Ion Chromatograph	Ионный хроматограф	
Ion Chromatography/Mass Spectrometry (IC/MS)	Ионная хроматография/масс- спектрометрия (ИХ/МС)	
Ion Collector	Коллектор ионов	Обычно электронный умножитель или чаша Фарадея
Ion Cyclotron Resonance (ICR)	Ионный циклотронный резонанс (ИЦР)	
Ionization Cross Section	Сечение ионизации	Мера вероятности ионизации атома или молекулы при взаимодействии с фотоном или электроном
Ionization Efficiency	Эффективность ионизации	Отношение числа образующихся ионов к числу по- ступающих электронов или фотонов

Английские термины (аббревиатура)	Предлагаемый перевод на русский язык (аббревиатура)	Некоторые пояснения и комментарии	
Ionization Energy (IE) (Adiabatic or Vertical Ionization Energy)	Энергия ионизации (ЭИ) (адиабатическая или вертикальная энергия ионизации)	Минимальная энергия, необходимая для отрыва электрона от молекулы, когда возникающий ион н ходится в основном или возбужденном состоянии соответственно (не использовать термины "ionizati potential", «потенциал ионизации»)	
Ion Mobility Spectrometry (IMS)	Спектрометрия ионной под- вижности (СИП)	Метод основан на разделении ионов по подвижности при дрейфе через буферный газ	
Ion Source Ion Trap (IT)	Источник ионов	Часть масс-спектрометра, где генерируются ионы	
Ion Trap Detector (ITD)	Ионная ловушка Детектор типа «ионная ловуш-		
Isobaric Ions	ка» Изобарные ионы	Ионы, имеющие одинаковые номинальные, но раз- ные точные массы	
Isobaric Tags for Relative and Absolute Quantitation (iTRAQ)	iTRAQ	Реагент для введения изотопной метки к N-концу пептида или белка в сравнительной количественной протеомике	
Isotope Cluster	Изотопный кластер	Группа ионов с одинаковым элементным, но разным изотопным составом	
Isotope-coded Affinity Tag (ICAT)	ICAT	Реагенты для введения изотопной метки в сравнительной количественной протеомике. Содержит реакционную группу для модификации цистеина и группу для связывания с носителем в аффинной хроматографии и выделения меченых пептидов и белков.	
Isotope Dilution Mass Spectrometry	Масс-спектрометрия с изотоп- ным разбавлением		
Isotope Ratio Mass Spectrometry (IRMS) or Stable Isotope Mass Spectrometry	Масс-спектрометрия изотоп- ных отношений		
Isotopic Scrambling	Перемешивание изотопов	Хаотическое перемещение изотопов в ионе	
Isotopolog Ions	Ионы-изотопологи	Ионы, отличающиеся изотопным составов одного или нескольких атомов	
Isotopomeric ions	Изотопомерные ионы	Ионы, имеющие одинаковый изотопный состав элементов, но разное их расположение	
Laser Ablation	Лазерная абляция	Быстрый выброс частиц конденсированной мате с поверхности твердого тела или жидкости под в действием импульса лазера. Не путать с лазерно десорбцией!!!	
Laser Ablation Electrospray Ion- ization (LAESI)	Лазерная абляция/ионизация электрораспылением	Комбинированный способ ионизации, при котором продукты лазерной абляции направляют в поток заряженных капель и ионов, генерированный в результате ионизации электрораспылением	
Laser Desorption (LD)	Лазерная десорбция	Быстрый выброс молекул или атомов с поверхности твердого тела или жидкости под воздействием импульса лазера. Не путать с лазерной абляцией!!!	
Laser desorption/atmospheric pressure chemical ionization (LD–APCI) Laser Desorption/Ionization (LDI)	Химическая ионизация при атмосферном давлении с лазерной десорбцией (ХИАДЛД) Лазерная десорбция/ионизация (ЛДИ)		
Laser Ionization (LI)	Ионизация лазерным излуче- нием (ИЛ)	Фотоионизация с применением лазерного источника излучения. Возможны многофотонные процессы. Не путать с лазерной абляцией и лазерной десорбцией!!!	
Laserspray Ionization	Лазерно-распылительная ио- низация		
Leaf spray	Спрей с листа	Метод ионизации на воздухе	
Limit of Detection = Detection Limit	Предел обнаружения (ПО)		

Английские термины (аббревиатура)	Предлагаемый перевод на русский язык (аббревиатура)	Некоторые пояснения и комментарии	
Limit of Quantitation	Предел определения	Наименьшее содержание аналита, которое может быть количественно определено с помощью данной методики анализа вещества или материала с установ ленными значениями характеристик погрешности или неопределенности	
Linear Discriminant Analysis	Линейный дискриминантный анализ		
Linear Ion Trap (LIT)	Линейная ионная ловушка		
Linear Time of Flight (LTOF)	Линейный времяпролетный (масс-анализатор)		
Liquid Chromatography (LC)	Жидкостная хроматография (ЖХ)		
Liquid Chromatography/Mass Spectrometry (LC/MS)	Жидкостная хроматография/ масс-спектрометрия (ЖХ/МС)		
Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry (LSIMS)	Жидкостная масс- спектрометрия вторичных ио- нов (ЖВИМС)		
Mass Defect	Дефект массы	Разность между точной массой иона и его номинальной массой.	
Massive Cluster Impact (MCI)	Бомбардировка тяжелыми кла- стерами		
Mass Range	Диапазон масс	Область величин m/z , в которой может быть зарегистрирован масс-спектр	
Mass Spectrometry (MS)	Масс-спектрометрия (МС)		
Mass Spectrometry/Mass Spectrometry (MS/MS); MS/ MS ⁿ MS/MS in Time MS/MS in Space	Масс-спектрометрия/масс- спектрометрия, тандемная масс-спектрометрия (MC/MC); MC/MC ⁿ а) MC/MC во времени	 а) реализуется в едином анализаторе, например, ионной ловушке или ячейке ИЦР; б) реализуется в приборах с несколькими анализаторам с ячейкой соударений между ними 	
Match	б) MC/MC в пространстве Индекс совпадения (близости)		
Matrix Assisted Ionization in Vacuum (MAIV)	Матрично-активированная ионизация в вакууме (МАИВ)		
Matrix-Assisted Laser Desorp- tion/Electrospray Ionization (MALDESI)	Матрично-активированная лазерная десорбция / электрораспылительная ионизация		
Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization (MALDI)	Матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация (МАЛДИ)		
Mattauch—Herzog geometry	Геометрия Маттауха-Герцога	В масс-спектрометре с двойной фокусировкой за электростатическим анализатором, дающим отклонение $\pi/(4\sqrt{2})$ радиан, следует магнитный с отклонением $\pi/2$ радиан Все ионы фокусируются в фокальной плоскости	
Megavolt Electrostatic Ionization Mass Spectrometry	Масс-спектрометрия с мега- вольтной электростатической ионизацией		
Membrane Introduction (Inlet or Interface) Mass Spectrometry (MIMS)	Масс-спектрометрия с мем- бранным вводом		
Membrane Separator	Мембранный сепаратор	В газохроматографе/масс-спектрометре обеспечивает селективное пропускание органических аналитов в масс-спектрометр	
Metastable Ion	Метастабильный ион	Ион, имеющий внутреннюю энергию, достаточную для дальнейшего распада, но большое время жизни, чтобы иметь возможность претерпеть распад вне источника ионов (не употреблять жаргонный термин «метастабильный пик»).	
Microelectrospray/ Ionization(μESI)	Микроэлектрораспылительная ионизация (µИЭР)	Реализуется при скорости потока меньше 1 мкл мин $^{-1}$ при внутреннем диаметре капилляра меньше 50 мкм	

Английские термины (аббревиатура)	Предлагаемый перевод на русский язык (аббревиатура)	Некоторые пояснения и комментарии	
Molecular Ion	Молекулярный ион	По массе отвечает массе молекулы и образуется отщеплением или присоединением одного или нескольких электронов	
Monitoring	Мониторинг	Относительно продолжительное наблюдение за изменениями характеристик объекта или процесса в пространственно-временной системе координат	
Monoisotopic Mass Spectrum	Моноизотопный масс-спектр	Масс-спектр, состоящий из пиков ионов, содержащих наиболее распространенные изотопы всех входящих элементов	
MS/MS Spectrum	Спектр МС/МС	Спектр, зарегистрированный с помощью тандемной масс-спектрометрии	
MS^n	MC ⁿ	Масс-спектрометрия, обеспечивающая эксперименты с многостадийным превращением иона-предшественника	
Multiphoton Ionization (MPI)	Многофотонная ионизация	Ионизация происходит при поглощении нескольких фотонов	
Multiple Reactions Monitoring (MRM) = Metastable Reaction Monitoring = Selected Reaction Monitoring (SRM)	Мониторинг множественных реакций диссоциации (ММР)		
Nanoelectrospray/Ionization (nESI)	Наноэлектрораспылительная ионизация (наноИЭР)	Реализуется при скорости потока меньше 100 нл мин $^{-1}$ при внутреннем диаметре капилляра меньше $1-3 \text{ мкм}$	
Negative Ion Chemical Ionization (NICI=NCI)	Химическая ионизация с реги- страцией отрицательно заря- женных ионов (ХИОИ)		
Nier–Johnson Geometry	Геомерия Нира-Джонсона	Конфигурация масс-спектрометра с двойной фо кусировкой, создающего отклонения в π/2 и π/ радиан электростатического и магнитного анализ торов соответственно	
Nominal Mass	номинальная масса	Масса, рассчитанная с использованием целочисленных масс всех наиболее распространенных изотопов элементов в молекуле	
Odd Electron (OE = oe)	Обычно речь идет о частице с нечетным количеством электронов (например, катионрадикал)		
Orbitrap (OT)	Орбитальная ионная ловушка		
Orthogonal Acceleration (oa)	Ортогональное ускорение	Импульсное ускорение ионов в направлении, пер- пендикулярном исходному, при вводе во времяпро- летный анализатор	
Orthogonal Acceleration Time of Flight (oa-TOF)	Времяпролетный (масс- анализатор) с ортогональным ускорением		
Ozone-induced dissociation (OzID)	Диссоциация, индуцированная озоном ДИОз		
Paper spray ionization (PSI)	Ионизация распылением с бу- маги		
Penning ionization	Пеннинговская ионизация	Ионизация путем удаления электрона при соударе нии атомов в метастабильном состоянии (например высшее ридберговское) с молекулами (атомами, имющими более низкую энергию ионизации)	
Photo-Induced Dissociation (PhID)	Фотоиндуцированная диссоциация (ФИД)		
Photoionization (PhI)	Фотоионизация (ФИ)	Ионизация при действии фотона по реакции $M + hv$ → $M^{+ *} + e^{-}$.	
Plasma Desorption (PD) Mass Spectrometry	Масс-спектрометрия с плаз- менной десорбцией		
Post-Source Decay (PSD)	Распад за пределами источника ионов	Фрагментация метастабильных ионов, ускоренных в ионном источнике (для метода MALDI)	

Английские термины (аббревиатура)	Предлагаемый перевод на русский язык (аббревиатура)	Некоторые пояснения и комментарии	
(аооревиатура)			
Precursor Ion (instead of Parent	Ион-предшественник или ис-		
Ion)	ходный ион (использовать вме-		
D: : 10	сто «родительский ион»)		
Principal Component Analysis –	Анализ главных компонент		
Principal Ion	Основной ион	Ион с наиболее интенсивным пиком в изотопном кластере	
Probe electrospray ionization (PESI)	Электрораспылительная ионизация с зонда		
Product Ion (instead of Daughter Ion)	Ион-продукт (использовать вместо «дочерний ион»)		
Proton Affinity (PA)	Сродство к протону (СП)	Изменение энтальпии в процессе $M^o + H^+ \square [MH]^+$	
Proton Transfer Reaction (PTR)	Реакция переноса протона (РПП)		
Pyrolysis-Gas Chromatography/ Mass Spectrometry (Py-GC/MS)	Пиролитическая газовая хроматография/масс-спектрометрия (Пи-ГХ/МС)		
Pyrolysis Mass Spectrometry (Py-MS)	Пиролитическая масс- спектрометрия (Пи-МС)		
Quadrupole Ion Store = QUIS- TOR= Quadrupole Ion Trap (QIT)	Квадрупольная ионная ловушка		
Quadrupole Time-of-Flight (QTOF)	Квадрупольный времяпролет- ный масс-спектрометр	Тандемный масс-спектрометр на основе квадруполь ного и времяпролетного масс-анализаторов с ортогональным ускорением, разделенными квадруполем с ячейкой соударений	
Quasi-equilibrium Theory (QET)	Квазиравновесная теория		
Radio Frequency (RF)	Радиочастота	Подразумевается переменное электрическое поле с радиочастотой	
Rapid Evaporative Ionization Mass Spectrometry (REIMS)	Масс-спектрометрия с иониза- цией быстрым испарением	F-77.	
Reflectron Time of Flight (RTOF)	Времяпролетный массанализатор - рефлектрон		
Relative Intensity or Relative Abundance	Относительная интенсивность	Обычно это отношение интенсивности пика к интенсивности основного пика, выраженное в процентах	
Relative Isotope-Ratio Difference, δ	Относительное отклонение изотопных отношений, δ	$\delta = (R_{\text{обр}}/R_{\text{станд}} - 1)1000\%$	
Resolution (Resolving Power)	Разрешающая способность	Величина ($R=m/\Delta m$), определяемая отношением массового числа пика к его ширине на некоторой вы соте (по умолчанию 50%, но может быть и $R_{20\%}$, R_{10} и т.д.)	
Resonance Electron Capture (REC)	Резонансный захват электрона		
Reverse Geometry	Обратная геометрия (для двухфокусных масс-спектрометров)		
Reverse Match	Индекс сходимости при обрат- ном поиске		
Secondary-Ion Mass Spectrom- etry (SIMS)	Масс-спектрометрия вторич- ных ионов (МСВИ)		
Selected reaction monitoring (SRM)	Мониторинг выбранных реак- ций диссоциации (МВР)	Мониторинг ионов-продуктов, возникающих из вы бранного иона-предшественника, с использование тандемной масс-спектрометрии	
Selected ion flow tube mass spectrometry (SIFT-MS)	Масс-спектрометрия выбранных ионов в потоке (МСВИП)		
Selected-Ion Monitoring (SIM)	Селективное детектирование ионов	Регистрация интенсивности одного или нескольких ионов, а не всего масс-спектра (термин "multiple ion detection, MID" больше не употребляется)	

Английские термины (аббревиатура)	Предлагаемый перевод на русский язык (аббревиатура)	Некоторые пояснения и комментарии	
Shotgun Proteomics	Скорострельная протеомика	Включает ферментативное расщепление белка, раз- деление пептидов с помощью ВЭЖХ и их идентифи	
		кацию методом тандемной масс-спектрометрии	
Soft Landing	«мягкое» напыление Ионизация акустическим рас-		
Sonic Spray Ionization	пылением		
Spark Source Mass Spectrometry (SSMS)	Масс-спектрометрия с искро- вым источником		
Stable Isotope Labeling by Amino Acids in Cell Culture (SILAC)	Введение метки стабильного изотопа в клеточную культуру с помощью меченых амино-кислот	При проведении сравнительных количественных анализов в протеомике применяют параллельное выращивание клеточных культур в присутствии меченой (например, изотопами ¹ H, ¹³ C и/или ¹⁵ N) аминокислоты и немеченой	
Static Secondary Ion Mass Spectrometry (SSIMS)	Статическая масс- спектрометрия вторичных ио- нов (СМСВИ)		
Stored Waveform Inverse Fourier Transform (SWIFT)	Метод создания форм волн возбуждения для ионов в масс-спектрометрии ионно-циклотронного резонанса с преобразованием Фурье или в ионной ловушке Поля. Форма волны возбуждения во временной области генерируется путем обратного преобразования Фурье соответствующего спектра возбуждения в частотной области с включением резонансных частот, возбуждаемых ионов		
Supercritical Fluid Chromatog-	Сверхкритическая флюид-		
raphy/Mass Spectrometry (SFC/MS)	ная хроматография / масс- спектрометрия (СФХ-МС)		
Surface-Activated Chemical Ion-	Химическая ионизация активи-		
ization (SACI)	рованная поверхностью		
Surface-Assisted Laser Desorption/Ionization (SALDI)	Лазерная десорбция/ионизация (ПАЛДИ), активированная поверхностью		
Surface Enhanced Laser Desorption Ionization (SELDI)	Лазерная десорбция/ионизация (ПУЛДИ), усиленная поверхностью		
Surface-Induced Dissociation (SID)	Диссоциация, индуцируемая столкновением с поверхностью		
Surface Ionization	Поверхностная ионизация		
Sustained Off-Resonance Excitation (SORI).	Непрерывное вне-резонансное возбуждение		
Tandem Mass Spectrometry (MS/ MS or MS ⁿ)	Тандемная масс-спектрометрия (MC/MC или MC ⁿ)		
Thermospray/Ionization (TSI)	Ионизация при термораспылении (ИТР)		
Thermal Ionization (TI) Mass Spectrometry	Масс-спектрометрия с терми- ческой ионизацией	Ионизация происходит при контакте с нагретой по верхностью	
Thin-Layer Chromatography (TLC)	Тонкослойная хроматография (TCX)		
Thin-Layer Chromatography/ Mass Spectrometry (TLC/MS)	Тонкослойная хроматография/ масс-спектрометрия (TCX/MC)		
Time Lag Focusing = Delayed Extraction	Фокусировка временной за- держкой	Фокусировка ионов по энергии во времяпролетных масс-спектрометрах путем введения временной задержки между образованием иона и его ускорением	
Time-of-Flight (TOF = ToF) Analyzer	Времяпролетный масс- анализатор		

Английские термины (аббревиатура)	Предлагаемый перевод на русский язык (аббревиатура)	Некоторые пояснения и комментарии	
Time-Resolved Photodissocia- tion (TRPD)	Фотодиссоциация с разрешением по времени		
"Top-down" Approach	Подход «сверху-вниз»	При установлении точной структуры белков вклю чает определение молекулярной массы целого бель и последующее применение всего арсенала методо тандемной масс-спектрометрии, а также по возможности масс-спектрометрии высокого разрешения	
Total Ion Current (TIC)	Полный ионный ток (ПИТ)		
Triple Quadrupole Mass Spectrometer	Тройной квадрупольный масс- спектрометр	Масс-спектрометр содержит два квадрупольных масс-анализатора и расположенный между ними квадруполь, служащий ячейкой соударений	
Ultra Performance Liquid Chromatography/Mass Spectrometry (UPLC/MS)	Ультраэффективная жидкостная хроматография/массспектрометрия (УЭЖХ/МС)		
Ultrasound Ionization (USI)	Ультразвуковая ионизация		
Ultraviolet photodissociation (UVPD)	Ультрафиолетовая фотодиссо- циация (УФФД)	Диссоциация молекул при воздействии излучения (как правило, лазерного) в ультрафиолетовой области длин волн	
Unified Mass Unit (u)	Атомная единица массы (а.е.м.)	$1/12$ массы изотопа 12 С (= 1.66053886(28) х 10^{-27} кг)	
Wien filter	Фильтр Вина	Скрещенные под прямым углом магнитное и электростатическое поля	

Подписка на 2020 год

Подписка по каталогам подписных изданий

На 1-е полугодие 2020 года можно подписаться по каталогу подписных изданий агентства «Роспечать» «Газеты. Журналы», индекс издания — 20000

Редакционная подписка

На весь 2020 год вы можете оформить редакционную подписку, а также приобрести отдельные архивные и текущие номера.

Подписаться на наш журнал очень легко! Все, что от Вас требуется (при подписке физического лица) — заполнить бланк в Сбербанке. При заполнении бланка укажите требуемую сумму.

После оплаты обязательно сообщите нам свой адрес, номера, которые вы хотите получить (письмом, факсом, электронной почтой). Сохраняйте квитанцию об оплате до получения подтверждения об оплате — на платежных поручениях, оплачиваемых через Сбербанк, часто отсутствует наименование плательщика.

Для подписки юридического лица необходимо прислать заявку о подписке факсом либо электронной почтой. В заявке указать реквизиты предприятия, количество номеров, период подписки и контактные данные.

Стоимость подписки на 2020 год (с учетом всех налогов)*

	Для физических лиц членов ВМСО	Для прочих физических лиц	Для юридических лиц
1 номер	535 руб.	800 руб.	2065 руб.
Подписка на 4 номера без почтовой доставки	1135 руб.	_	_
Подписка на 4 номера с почтовой доставкой**	1730 руб.	3060 руб.	7125 руб.

^{*} Указанные цены действуют с 1 сентября 2019 года.

Вы также можете оплатить и получить номера журнала, вышедшие до 2019 года. Со стоимостью и порядком приобретения архивных номеров журнала можно ознакомиться в редакции журнала.

Контактные данные: тел. (495) 647-59-27, доб. 223, e-mail: journal@vmso.ru Контактное лицо: Борисов Роман Сергеевич

извещение	Форма № ПД-4 Общероссийская общественная организация «Всероссийское масс- спектрометрическое общество» ИНН 7727268148, КПП 772701001 Р/с 40703810700750021532 в ЗАО «ГЛОБЭКСБАНК» г.Москва, корр. счет № 3010181000000000243, БИК 044525243 Ф.И.О. плательщика: Адрес:		
	Назначение платежа		Сумма всего (в том числе НДС 10%)
	Подписка на журнал «Масс-спектрометрия»	Кол-во номеров	
КАССИР	Подпись		20 г.

Подписка на электронную версию журнала

На сайте www.elibrary.ru вы можете подписаться на электронный вариант журнала «Масс-спектрометрия» с предоставлением доступа к полным текстам журналов или отдельным статьям. Подписка на электронную версию доступна членам ВМСО.

Учредитель и издатель: «Всероссийское масс-спектрометрическое общество» © Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № ФС77-19426 от 28.01.2005

Выпускающий редактор: В.Г. Заикин

Редактор: *Ю.И. Денисова*Верстка: *Ю.Б. Пашковой*Дизайн обложки: *А.Н. Соловьева*

Издание отпечатано в типографии ООО ИПФ «Гарт»

Заказ № Тираж 500 экз.

Перепечатка материалов или их фрагментов допускается только по согласованию с редакцией в письменной форме. Редакция не несет ответственности за содержание рекламы.

^{**} В стоимость подписки входит доставка журнала заказными бандеролями по России. К каждому журналу прилагается счетфактура и товарная накладная.