

На правах рукописи



Козлов Антон Вячеславович

**Дериватизация серосодержащих соединений для масс-спектрометрии с
«мягкими» методами ионизации**

02.00.03-Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва

2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Ордена Трудового Красного Знамени «Институт нефтехимического синтеза им. А. В. Топчиева» Российской академии наук

Научный руководитель:

Заикин Владимир Георгиевич

доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории спектральных исследований Института нефтехимического синтеза им. А. В. Топчиева РАН

Официальные оппоненты:

Лебедев Альберт Тарасович

доктор химических наук, профессор кафедры органической химии, заведующий лабораторией физико-химических методов исследований Химического факультета ФГОУ ВО Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова

Вирюс Эдуард Даниэлевич

кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональной ангиопротеомики и метаболомики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАМН

Ведущая организация:

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

Защита диссертации состоится «27» апреля 2021 г. в 15 час. 00 мин. на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 0200.002 «Химические науки» при Российском университете дружбы народов по адресу: 117923, Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3, зал №2.

С диссертацией можно ознакомиться в Учебно-научном информационном библиографическом центре Российского университета дружбы народов по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан « » марта 2021 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
ПДС 0200.002 «Химические науки»
кандидат химических наук



Е. Б. Маркова

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Органические соединения серы являются большой и важной группой природных и синтетических веществ. Они играют значительную роль в биологических процессах, применяются в составе фармакологических препаратов, широко распространены в нефтях и других каустобиолитах, а также специально синтезируются для множества целей. Значительную их долю составляют сульфиды и тиолы, непосредственно являющиеся объектами данной работы. Соединения с сульфидной и сульфгидрильной группой могут быть как незаменимыми составляющими живых организмов (цистеин, глутатион, метионин, биотин, белки с внутри- и межцепными дисульфидными связями) и экзогенными биологически активными субстанциями, так и экологически опасными веществами, оказывающими токсическое действие (низшие тиолы и сульфиды, отравляющее вещество иприт). Совершенно очевидно, что детектирование и идентификация соединений такого типа, мониторинг их содержания, профилирование и количественное определение в различных субстратах представляют собой важные задачи.

Одним из наиболее эффективных, чувствительных, селективных и прецизионных способов анализа сераорганических соединений является масс-спектрометрия, чаще всего в сочетании с газовой и жидкостной хроматографией. В последние три десятилетия особую популярность приобрели масс-спектрометрические методы низкоэнергетической ионизации, включающие ионизацию электрораспылением (ИЭР), реализующуюся при атмосферном давлении, и лазерную десорбцию/ионизацию с активацией матрицей (МАЛДИ) или наноструктурированной поверхностью (НАЛДИ). При прямых исследованиях этими методами нейтральные молекулы должны быть превращены в заряженные частицы путем протонирования, катионирования или депротонирования. Однако такие слабополярные соединения как органические сульфиды и тиолы практически не способны претерпевать эти процессы, что затрудняет их анализ данными методами без привлечения дополнительных процедур. Одним из наиболее продуктивных способов решения этой проблемы может быть предварительная химическая модификация (дериватизация) аналитов с целью получения производных, легко ионизирующихся в условиях применяемых методов. При этом появляется возможность не только успешно проводить детектирование и идентификацию целевых серосодержащих соединений, но и с использованием дополнительных масс-спектрометрических методик получать информацию о строении исходных веществ, дифференцировать структурные изомеры, изучать особенности протекания реакций и собирать другие важные аналитические данные.

Степень разработанности темы. Дериватизация органических соединений, в частности, для масс-спектрометрического исследования, – обширное направление, которому

посвящено множество научных статей и обобщающих фундаментальных работ. Определенная их часть довольно обстоятельно рассматривает разнообразные способы модификации тиолов: от наиболее традиционных, использующих такие классические реагенты, как иодоацетамид или *N*-этилмалеимид, до более специфических, разработанных для решения конкретных четко охарактеризованных проблем. Дериватизация органических сульфидов менее распространена и, как правило, нацелена на получение хорошо поддающихся ионизации производных метионина и метионинсодержащих пептидов, а также сульфидов, присутствующих в нефтях. Однако если значительная часть дериватизационных подходов, как и в настоящей работе, заключается в образовании из сульфидов сульфониевых солей, то получение таких производных из тиолов для расширения возможностей их масс-спектрометрического анализа не было достаточно хорошо освещено. Несмотря на то, что, к примеру, реакция сульфидов с *para*-ксилилендибромидом широко известна в виде промежуточной стадии при получении полиарилениленов, применение ди- и трибромидов в качестве дериватирующих агентов для масс-спектрометрического анализа, приводящих к образованию полисульфониевых солей, ранее не предлагалось.

Масс-спектры продуктов активации соударением (МС/МС-спектры) некоторых сульфониевых солей, полученные в условиях диссоциации, индуцируемой соударением, исследовались ранее, но фрагментация циклических катионов практически не изучалась. При этом не проводилось исследований влияния структурной изомерии исходных тиацикланов на фрагментацию соответствующих им сульфониевых солей, а также не выявлялись характеристические фрагментные ионы, которые могут значительно облегчить процедуру однозначной идентификации сернистых соединений. Данных об изучении МС/МС-спектров каких-либо полисульфониевых солей нами также найдено не было.

Цель и задачи исследования. Целью исследования, проведенного в рамках данной диссертационной работы, являлась разработка метода количественного и эффективного превращения различных органических сульфидов (диалкилсульфиды, алкиларилсульфиды, ароматические сульфиды, моно- и бициклические тиацикланы) и тиолов в производные, хорошо поддающиеся ионизации при исследовании методами масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ИЭР) и матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (МАЛДИ), а также ее безматричным вариантом с лазерной десорбцией/ионизацией, активированной наноструктурированной поверхностью (НАЛДИ). Необходимо было изучить особенности масс-спектров ИЭР, МАЛДИ и НАЛДИ сульфониевых и бис-сульфониевых солей, являющихся продуктами основного выбранного нами способа химической модификации, а именно *S*-алкилирования (названного нами «дериватизацией с генерацией заряда»). С помощью тандемной масс-спектрометрии

требовалось установить закономерности фрагментации катионной части синтезируемых солей для получения возможности различать региоизомеры и выявления характерных особенностей, способствующих однозначной идентификации соединений. Для достижения этих целей нужно было решить следующие задачи:

- разработать удобные, простые и количественные способы *S*-алкилирования для микросинтеза сульфониевых солей из анализируемых органических сульфидов и тиолов;
- провести сопоставительный анализ информативности масс-спектров моно- и бис-сульфониевых солей, зарегистрированных в условиях ИЭР, МАЛДИ и НАЛДИ;
- изучить влияние структурных особенностей сульфониевых катионов, генерируемых из производных на основе тиацикланов, на характер их диссоциации, индуцируемой соударением (ДИС).

Научная новизна. Разработаны методы химической модификации неполярных и малополярных органических сульфидов и тиолов с помощью их алкилирования различными моно- и дигалогенидами, а также тетрафторборатами триалкилоксония, направленные на получение сульфониевых и бис-сульфониевых солей. Оптимизированы условия масс-спектрометрического детектирования получаемых производных с использованием таких «мягких» методов ионизации, как ИЭР и МАЛДИ, что позволило регистрировать высококачественные масс-спектры исследуемых *S*-содержащих соединений с большим отношением сигнал/шум. С помощью данных методов исследованы возможные пути реакций циклических сульфидов с различными ди- и трибромидами. Впервые проведено систематическое изучение особенностей фрагментации в условиях диссоциации, индуцируемой соударением, четно-электронных циклических сульфониевых катионов, получаемых из сульфидов и тиолов. Установлены характерные направления фрагментации сульфониевых солей, позволяющие проводить дифференциацию структурных изомеров в ряду исходных тиацикланов. Впервые описаны характерные признаки орто-эффекта, проявляющегося при диссоциации бис-сульфониевых дикатионов, полученных из тиацикланов и *орто*-ксилилендибромида. Выявлены характеристичные пики осколочных ионов, закономерно образующихся при фрагментации катионов, получаемых реакцией тиолов с дибромидами, которые могут использоваться для определения тиолов методом мониторинга выбранных реакций.

Теоретическая и практическая значимость. Разработанные методы дериватизации сульфидов и тиолов позволяют с количественным выходом получать сульфониевые соли, обладающие высокой эффективностью ионизации в условиях масс-спектрометрического исследования методами ИЭР и МАЛДИ. Применение тандемной масс-спектрометрии делает возможным проведение дифференциации структурных изомеров в ряду тиацикланов, а также

идентификацию тиолов в смесях по характеристическим пикам осколочных ионов. Изучение особенностей протекания реакций тиацикланов с различными ди- и трибромидами предоставляет данные об образовании и строении полисульфониевых солей, а также об эффектах, проявляющихся при фрагментации соответствующих поликатионов. Предложенные подходы могут использоваться для качественного и количественного определения *S*-содержащих соединений синтетического и природного происхождения, в частности, в метаболомике.

Методология и методы исследования. Методология работы была ориентирована на выполнение целей исследования и решение всех поставленных задач. Сначала экспериментальным путем подбирались реагенты, наиболее эффективно превращающие определенные субстраты в сульфониевые соли. Степень прохождения проводимых реакций контролировалась с помощью метода ГХ/МС. Далее проводилось масс-спектрометрическое исследование полученных реакционных смесей методами ИЭР, ВЭЖХ/ИЭР, МАЛДИ и НАЛДИ с подбором оптимальных параметров анализа и матриц в случае метода МАЛДИ. После этого при помощи тандемной масс-спектрометрии выявлялись характерные направления фрагментации полученных моно- и полисульфониевых катионов, отражающие структурные особенности исходных сульфидов и тиолов.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Способы дериватизации органических сульфидов и тиолов моно- и полигалогеналканами, позволяющие легко и количественно получать моно- и полисульфониевые соли с высокой эффективностью ионизации в условиях масс-спектрометрического анализа методами ИЭР и МА(НА)ЛДИ.

2. Метод дифференциации исходных изомерных тиацикланов с различным расположением алкильных заместителей в *S*-гетероцилическом кольце, основанный на оценке количественных и качественных различий в спектрах ДИС соответствующих им сульфониевых катионов.

3. Характеристика продуктов реакций тиацикланов с различными полибромидами и объяснение *орто*-эффекта, наблюдаемого в МС/МС-спектрах бисульфониевых катионов на основе *орто*-ксилилендибромида.

4. Разработанные подходы для идентификации тиолов по МС/МС-спектрам циклических сульфониевых солей, получаемых предварительной дериватизацией дибромидами.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов обеспечивались, прежде всего, применением современных физико-химических методов исследования на основе масс-спектрометрии ИЭР и МАЛДИ, а также

тандемной масс-спектрометрии, получением воспроизводимых экспериментальных данных, не противоречащих современным научным представлениям и закономерностям. В некоторых случаях в комбинации с методом ИЭР применялась высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), а наряду с методом МАЛДИ – его безматричный вариант (НАЛДИ). Полнота прохождения реакций, а также чистота исходных соединений устанавливалась методом ГХ/МС. Достоверность получаемых результатов также подтверждалась согласованностью со связанными литературными данными.

Апробация работы. Результаты работы были доложены на: XXIII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2016» (11-15 апреля 2016, Москва), X Международной конференции молодых ученых по химии «Менделеев-2017» (4-7 апреля 2017, Санкт-Петербург), Всероссийской конференции «Байкальская школа-конференция по химии-2017» (15-19 мая 2017, Иркутск), 65-ой конференции Американского масс-спектрометрического общества (4-8 июня 2017, США, Индианаполис), VII Всероссийской конференции с международным участием «Масс-спектрометрия и ее прикладные проблемы» (9-13 октября 2017, Москва) (2 доклада), IX Международной конференции «Инновации в химии: достижения и перспективы» форума студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2018» (9-13 апреля 2018, Москва), Юбилейной научной конференции «ИНХС РАН - 85 лет» (1-7 марта 2019, Москва), VIII Всероссийской конференции с международным участием «Масс-спектрометрия и ее прикладные проблемы» (15-18 октября 2019, Москва).

Публикации. По материалам работы опубликовано 4 статьи (все в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации и входящих в международные базы данных Scopus и Web of Science) и 9 тезисов докладов в сборниках материалов научных конференций.

Структура и объем работы. Диссертация объемом 154 страницы, состоит из введения, обзора литературы (глава 1), экспериментальной части (глава 2), обсуждения результатов работы (глава 3), выводов, списка сокращений и условных обозначений и списка цитированной литературы (195 библиографических ссылок). Содержит 8 таблиц и 40 рисунков.

Основное содержание работы

Во введении дано обоснование актуальности темы работы, сформулированы ее цель и задачи, рассмотрена ее степень разработанности, новизна, научная и практическая значимость, представлена методология и методы проведенного исследования и степень достоверности полученных результатов.

В литературном обзоре (глава 1) описаны масс-спектрометрические методы, используемые для исследования таких соединений как сульфиды, тиолы и сульфониевые соли, а также способы химической модификации сульфидов и тиолов для облегчения их анализа представленными методами.

В экспериментальной части (глава 2) перечислены реагенты, материалы и аналитические приборы, использованные в работе, а также описана техника проведения реакций дериватизации и получения спектральных данных.

В обсуждении результатов (глава 3) излагаются собственные результаты, полученные в ходе выполнения данной работы:

1. Дериватизация сульфидов с получением моносulfониевых солей и особенности их масс-спектров ИЭР и МАЛДИ

Объектами первой части нашего исследования стали различные диалкилсульфиды, моно- и бициклические тиацикланы, их структурные изомеры, а также дибензтиофен и нефтяная сульфидная фракция. Для дериватизации большинства анализируемых сульфидов был выбран наиболее простой и широко распространенный способ, заключающийся во взаимодействии с галогеналканами различного строения. В общем случае реакцию алкилирования проводили в присутствии перхлората натрия, что способствовало ее количественному прохождению (схема 1.1).

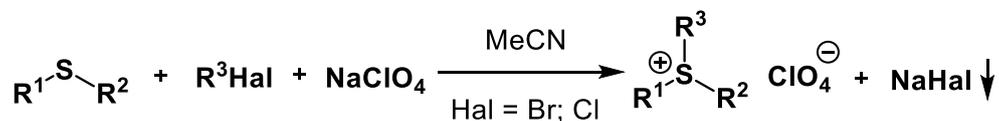


Схема 1.1. Типичная реакция превращения сульфидов в сульфониевые соли

Алкилирование таких ароматических систем как дибензтиофен требует более жестких условий, поэтому в нашей работе в целях модификации этого соединения, а также других сульфидов были использованы тетрафторбораты триметил- или триэтилоксония, обладающие повышенной алкилирующей способностью (схема 1.2).



Схема 1.2. Реакция сульфидов с оксониевыми солями

Продукты дериватизации всех исследуемых сульфидов смешивались в равном соотношении с матрицей в случае метода МАЛДИ либо растворялись в абсолютном ацетонитриле в случае метода ИЭР и подвергались анализу без дополнительной очистки. Масс-спектры сульфониевых солей, зарегистрированные в этих условиях ионизации,

идентичны, отличаются простотой и содержат только пики, соответствующие катионным частям солей. Массовые числа регистрируемых пиков катионов отвечают молекулярной массе сульфида, увеличенной на инкремент массы введенной алкильной или арилалкильной группы (рис. 1.1).

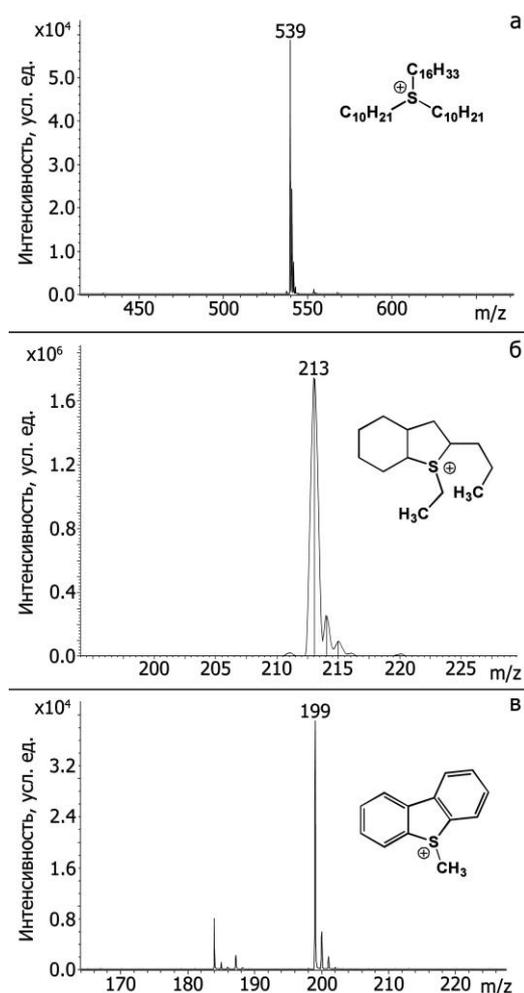


Рис. 1.1. Масс-спектры продуктов алкилирования (а) дидецилсульфида 1-бромгексадеканом (МАЛДИ), (б) 8-пропил-7-тиабицикло[4.3.0]нонана иодэтаном (ИЭР), (в) дибензтиофена тетрафторборатом триметилоксония (НАЛДИ).

Помимо модельных соединений, для исследования была взята также нефтяная сульфидная фракция, выделенная из дистиллята нефти в ИНХС РАН. Ее предварительный анализ с помощью метода ГХ/МС показал, что она состоит из трудноразделимой смеси циклических неароматических сульфидов, представляющих собой группы структурных изомеров. После ее дериватизации 1-бромгексадеканом и анализа с помощью метода МАЛДИ по виду масс-спектра можно с уверенностью сказать, что фракция представлена алкилзамещенными тианами и тиоланами с молекулярными массами, равными 144, 158, 172 и 186 г/моль (рис. 1.2). По соотношению пиков ионов можно сделать однозначный вывод об относительном содержании сульфидов с определенными молекулярными массами в смеси.

Таким образом, было показано, что при помощи данного метода можно экспрессно и эффективно проводить профилирование неароматических сульфидов в нефтяных фракциях.

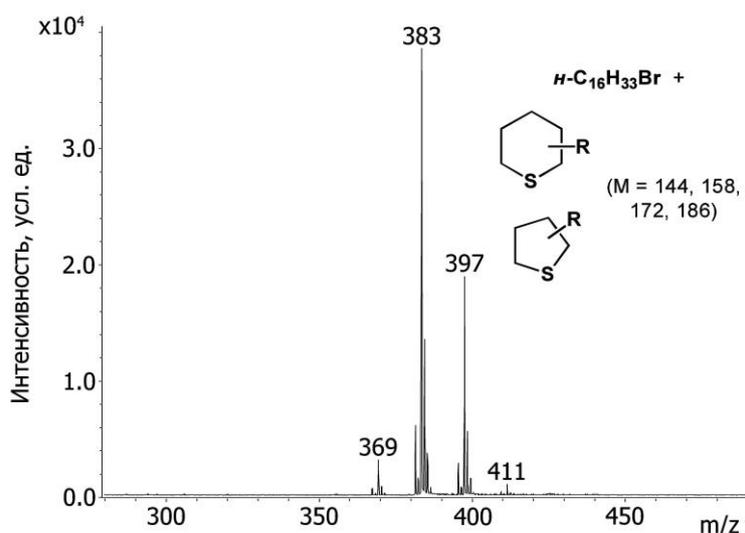


Рис. 1.2. Масс-спектр (МАЛДИ) продукта алкилирования нефтяной сульфидной фракции 1-бромгексадеканом.

С практической и теоретической точки зрения важным является изучение фрагментации катионов, которые могут экстрагироваться в условиях ИЭР и МАЛДИ из сульфониевых солей на основе тиацикланов. Для этих исследований в качестве исходных сульфидов были выбраны 2- и 4-метилзамещенные тианы, 2- и 3-фенилзамещенные тиоланы, изомерные 2- и 3-тиабицикло[4.4.0]декананы, 7- и 8-тиабицикло[4.3.0]нонаны, а также их метил- и пропилзамещенные аналоги (рис. 1.3), для *S*-алкилирования которых были взяты простейшие галогениды и их дейтероаналоги. Наиболее приоритетной задачей представлялось выявление особенностей фрагментации структурных изомеров, так как различия в масс-спектрах ионизации электронами исходных тиацикланов в большинстве случаев носят количественный характер и недостаточно очевидны. Для такого исследования были использованы эксперименты с применением диссоциации, индуцируемой соударением (ДИС). Поскольку оба метода ИЭР и МАЛДИ приводят к десорбции сульфониевых катионов, очевидно имеющих одинаковую структуру, их фрагментация в условиях ДИС не зависит от характера источников ионов. При идентичном наборе пиков в МС/МС-спектрах могут наблюдаться некоторые количественные различия, обусловленные разным устройством частей приборов, в которых производится диссоциация соударением. Исходя из этого, в большинстве случаев нами рассматривались данные, относящиеся к МС/МС-спектрам, полученным методом ИЭР при номинальной энергии соударений 20 эВ.

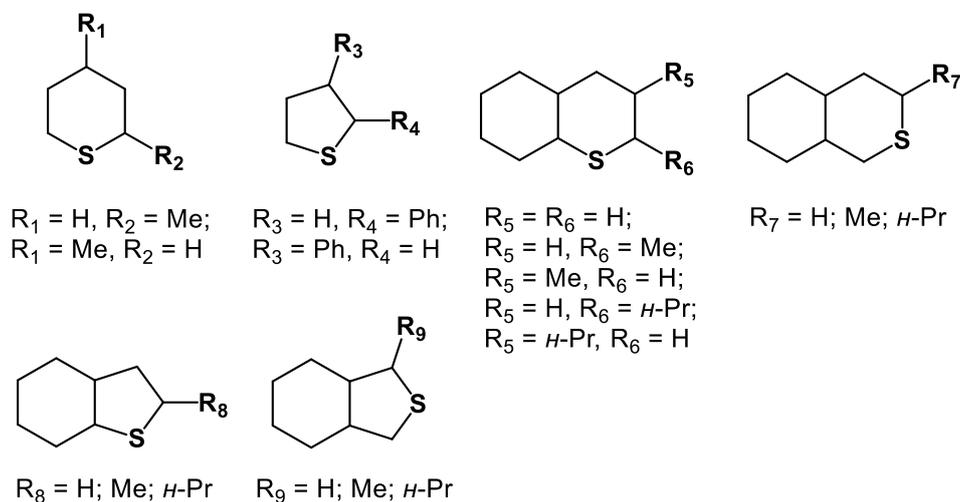


Рис. 1.3. Циклические сульфиды, взятые для исследования влияния региоизомерии на фрагментацию соответствующих сульфониевых катионов.

Во всех спектрах ДИС, зарегистрированных для сульфониевых катионов, присутствуют серосодержащие фрагментные ионы практически только одного типа. Они образуются в результате расщепления связей S-C и C-C рядом с атомом серы и формально имеют структуру катионов сульфония $\text{Alk-S}^+=\text{CHR}$ (F). Все остальные пики ионов в спектрах соответствуют катионам углеводородов, которые образуются в результате первоначальных отрывов нейтральных молекул AlkSH от сульфониевых ионов-предшественников, а также дальнейшей диссоциации формирующихся углеводородных катионов. Как было установлено, именно появление, отсутствие, а иногда и интенсивность ионов F отражает структурные особенности сульфониевых катионов, синтезированных из региоизомерных тиацикланов. В случаях, когда у углерода рядом с атомом серы отсутствует алкильный заместитель (*S*-метилзамещенные катионы тиацикло[4.4.0]деканов на рис. 1.4б и 1.4в), при фрагментации всегда образуется ион $\text{CH}_3\text{-S}^+=\text{CH}_2$ с массой 61 Да. Формирующиеся при наличии метилового заместителя ионы $\text{CH}_3\text{-S}^+=\text{CHCH}_3$ с массой 75 Да (для катионов тиацикло[4.4.0]деканов на рис. 1.4а и 1.4в) обладают меньшей интенсивностью. Связь C-C при образовании катиона F может разрываться не только у атома углерода рядом с атомом серы. Этим объясняется возникновение иона $\text{CH}_3\text{-S}^+=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ (m/z 89) из катиона сульфида 4-метил-2-тиацикло[4.4.0]декана (рис. 1.4б). Следует отметить, что при наличии *n*-пропильного заместителя в исходном сульфиде из образующегося иона F ($\text{CH}_3\text{-S}^+=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, m/z 103) возможен выброс пропилена с образованием более стабильного катиона с массой 61 Да.

Описанные различия наблюдаются в МС/МС-спектрах солей как изомерных тиацикло[4.4.0]деканов, так и тиацикло[4.3.0]нонанов. Все закономерности фрагментации, отмеченные для *S*-метилзамещенных тиацикланов, можно проследить и в

случае *S*-этилзамещенных, а при замене группы $S-CH_3$ на $S-CD_3$ пики ионов F также закономерно сдвигаются на соответствующее количество Да в сторону бóльших масс.

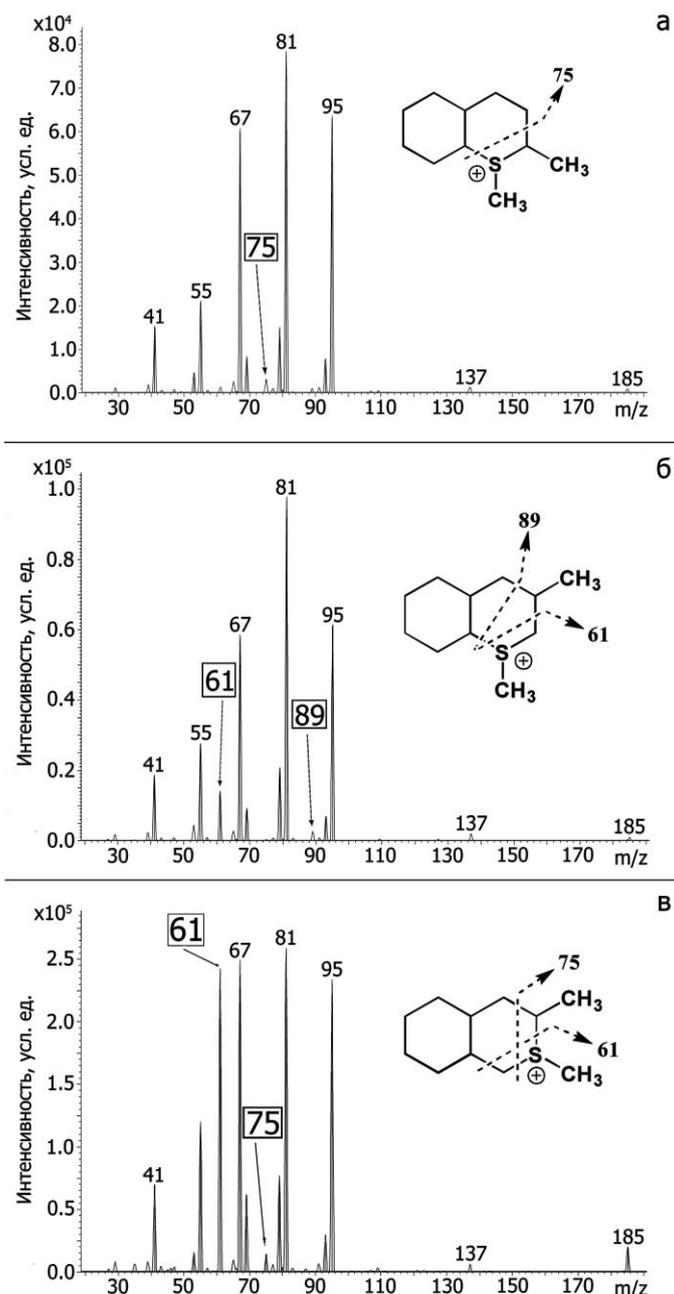


Рис. 1.4. МС/МС-спектры (ИЭР) катионов метилсульфония, полученных из (а) 3-метил-2-тиабицикло[4.4.0]декана, (б) 4-метил-2-тиабицикло[4.4.0]декана и (в) 4-метил-3-тиабицикло[4.4.0]декана.

При анализе МС/МС спектров изомерных катионов, образованных из 2- и 4-метилтиана (рис. 1.5а,б) видно, что фрагментация катиона на базе 2-метилтиана происходит полностью в соответствии с рассмотренными выше закономерностями и включает образование преобладающего пика иона $CH_3-S^+=CH_2$ (m/z 61) и менее интенсивного пика иона $CH_3-S^+=CHCH_3$ (m/z 75) (рис. 1.5б). Неожиданный распад, по-видимому,

обусловленный разрывом двух связей С-С и образованием иона с m/z 75, заметен в случае катиона на базе 4-метилтиана. Предположительно, данный ион имеет структуру *S*-метилтиириания.

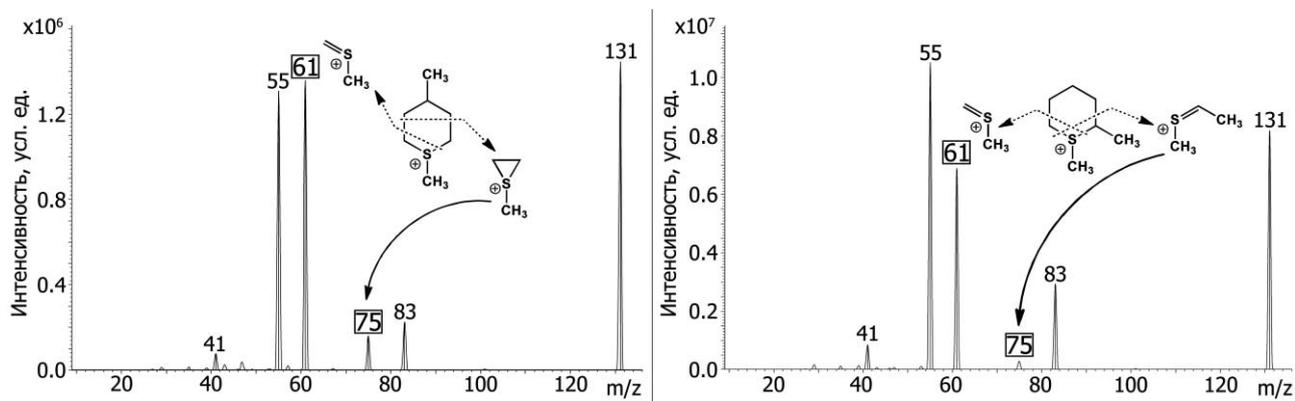


Рис. 1.5. МС/МС-спектры (ИЭР) метилсульфониевых катионов, полученных из (а) 4-метилтиана и (б) 2-метилтиана.

Ярко выраженными характерными особенностями обладают спектры ДИС изомерных катионов сульфония, полученных из 2- и 3-фенилтиолонов (рис. 1.6). Помимо пиков ионов F, в данном случае не отражающих изомерию, в спектрах присутствуют пики фенилсодержащих углеводородных ионов $[C_7H_7]^+$ (m/z 91) и $[C_8H_9]^+$ (m/z 105), в наличии и относительной интенсивности которых заключаются основные различия между изомерами. Следует также обратить внимание на пик иона $[C_9H_8]^+$ с m/z 116, наблюдаемый в случае обоих изомеров. Его масса соответствует катион-радикалу, представляющему собой тип частиц, которые довольно редко образуются при распаде катионов сульфония.

Спектры ДИС изомерных солей, полученных из 2- и 3-фенилтиолонов, содержат еще одно принципиальное отличие: только в случае катиона 3-фенилтиолиания наблюдается пик с m/z 119 (рис. 1.6б). Хотя он имеет низкую интенсивность, но легко распознается и полностью отсутствует в спектре катиона 2-фенилтиолиания (рис. 1.6а). Наиболее примечательным фактом является то, что пик смещается к m/z 122 в спектре *S*-тридейрометилового аналога (рис. 1.6в). Соответствующие сдвиги на 14, 17 и 19 Да наблюдаются в спектрах *S*-этилового, *S*-(2,2,2-тридейтеро)этилового и *S*-пентадейтероэтилового аналогов соли 3-фенилтиолиана. Эти данные доказывают, что в процессе фрагментации, независимо от присоединенной к атому серы группе, происходит отщепление нейтральной серосодержащей частицы (C_2H_4S), имеющей массу 60 Да, причем алкильная группа при атоме серы перемещается к заряженному осколку. Скорее всего, эта нейтральная частица является достаточно стабильной молекулой тирана, экстрагируемой из пятичленного цикла в результате сложной перегруппировки.

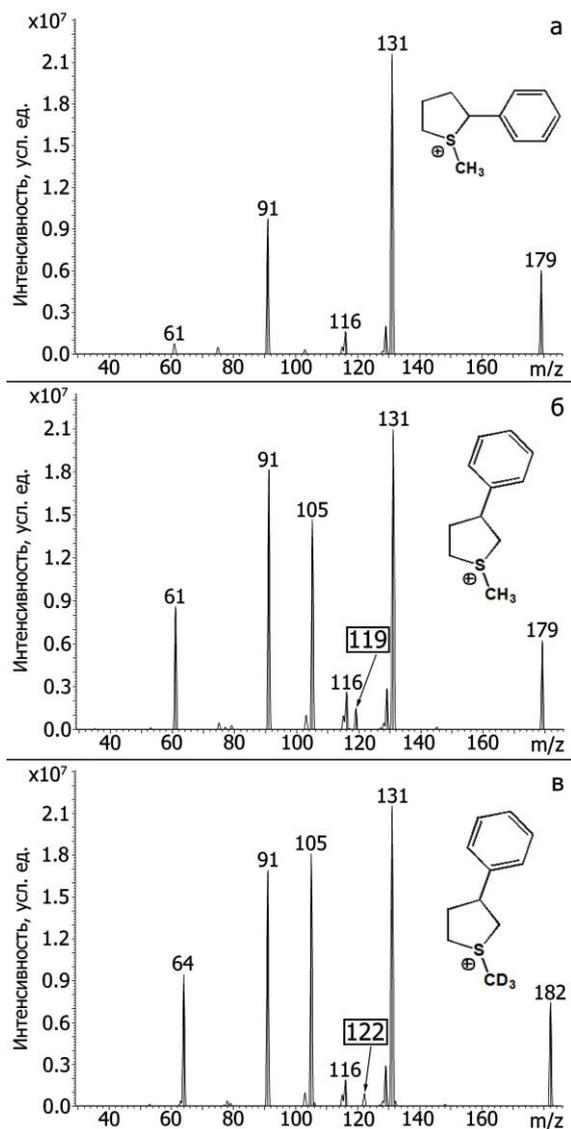


Рис. 1.6. МС/МС-спектры (ИЭР) катиона (а) метил-2-фенилтиоляния, (б) метил-3-фенилтиоляния, (в) тридейтерометил-3-фенилтиоляния.

2. Дериватизация сульфидов с получением полисульфониевых солей и особенности их масс-спектров ИЭР и МАЛДИ

В продолжение работы мы синтезировали ряд бис- и трис(сульфониевых) солей на основе тех же циклических сульфидов с использованием ди- и тригалогеналкильных соединений. Для этих полисульфониевых солей были получены как обычные спектры, так и масс-спектры ДИС, зарегистрированные в условиях ИЭР. Одной из целей этого исследования являлось изучение влияния региоизомерных эффектов на характер МС/МС-спектров.

Прежде всего среди алкилирующих агентов были протестированы неразветвленные дибромалканы с разным количеством атомов углерода в цепи. Было установлено, что бис-сульфониевые соли не образуются в случае дибромалканов с короткой углеводородной цепочкой и близким расположением атомов брома (1,2-дибромэтан, 1,3-дибромпропан, 1,4-

дибромбутан). В результате бис-сульфониевые соли были нами получены и исследованы только при использовании 1,12-дибромдодекана (схема 2.1).

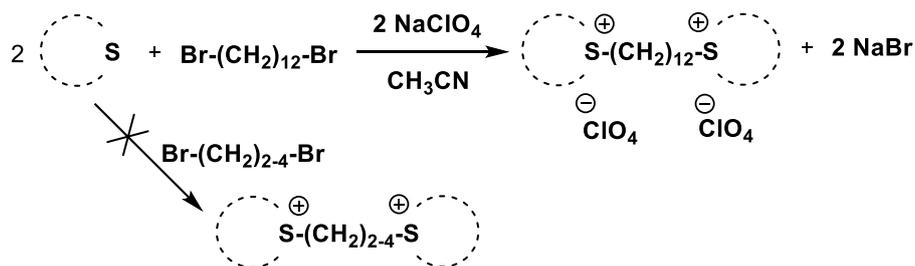


Схема 2.1. Схема синтеза бис-сульфониевых солей на основе α,ω -дибромалканов

В качестве следующих дибромидов были взяты изомерные 1,2- (*орто*-), 1,3- (*мета*-) и 1,4- (*пара*-)ксилилендибромиды. Реакция, подобная проводимым нами и включающая в себя стадии образования бис-сульфониевых солей и *пара*-хинодиметановых соединений, используется в синтезе полиариленвиниленов - полимерных материалов, которые обладают уникальными электронными и оптическими свойствами. Таким образом, более подробное изучение особенностей проведения реакций такого типа (схема 2.2) и получаемых производных с помощью методов МАЛДИ и ИЭР, а также тандемной масс-спектрометрии представляло особый интерес.

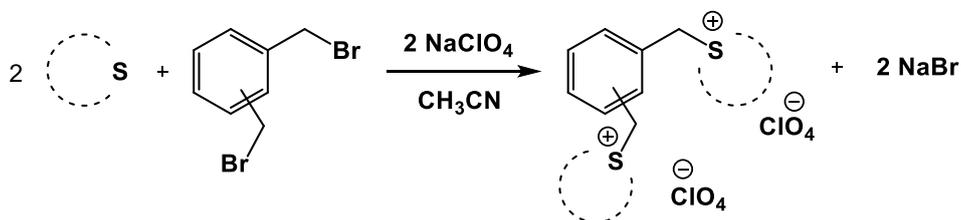


Схема 2.2. Схема синтеза целевых бис-сульфониевых солей на основе изомерных ксилилендибромидов

Для дериватизации сульфидов также были взяты такие родственные ксилилендибромидам соединения, как 4,4'-бис(бромметил)-1,1'-бифенил и 1,3,5-трис(бромметил)бензол, способный привести к образованию трисульфониевых солей.

Масс-спектрометрическими методами нами установлено, что эти реакции обычно не являются количественными и селективными и, независимо от вида реагентов и времени экспозиции, не приводят к ожидаемой полисульфониевой соли в качестве единственного целевого продукта. Типичный состав продуктов можно рассмотреть на примере масс-спектров реакционных смесей, полученных при взаимодействии 3-тиабицикло[4.4.0]декана с изомерными ксилилендибромидами (рис. 2.1). Пик иона с m/z 208 в данном случае соответствует целевому бис-сульфониевому дикатиону (K^{2+}). Поскольку такие дикатионы

содержат два положительных заряда, то их отношение массы к заряду равно половине их реального массового числа (416 г/моль в рассматриваемом случае). В смеси также наблюдается продукт монозамещения, то есть сульфониевая соль, содержащая один атом брома (Br-K^+), которой соответствуют пики с m/z 339/341 с характерным изотопным распределением. В масс-спектрах ИЭР продуктов дериватизации *орто*- и *пара*-ксилилендибромиды содержатся также пики ионов с m/z 259. Они принадлежат хинодиметановым монокатионам (Q^+), образующимся при отщеплении протонированного сульфида от бис-сульфониевых ионов K^{2+} . Подобная реакция не идет при использовании *мета*-ксилилендибромиды, поскольку в данном случае невозможно образование сопряженной системы связей.

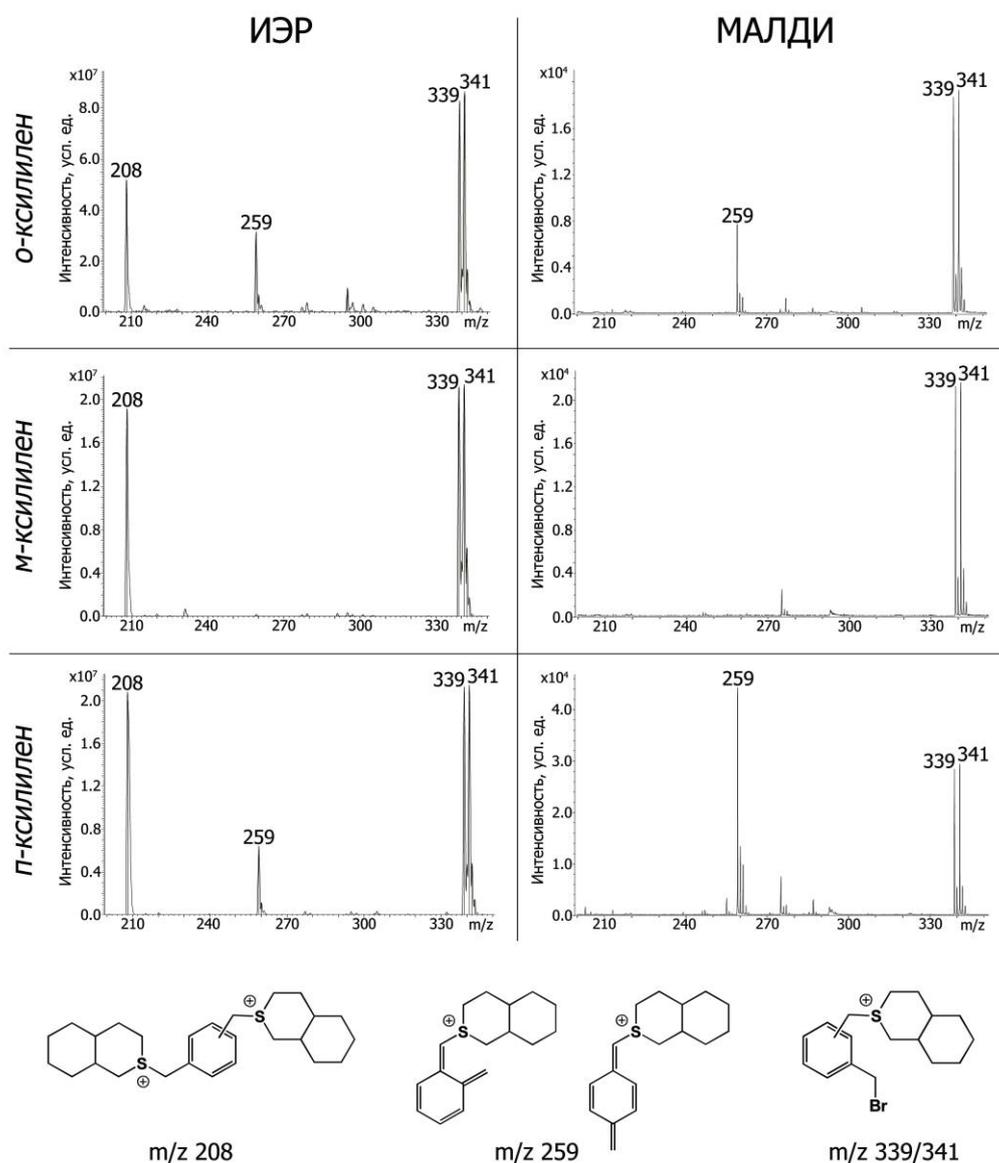


Рис. 2.1. Масс-спектры ИЭР (слева) и МАЛДИ (справа) реакционных смесей, полученных взаимодействием изомерных ксилилендибромидов с 3-тиабицикло[4.4.0]деканом.

Масс-спектры полученных реакционных смесей также были зарегистрированы в режиме МАЛДИ (рис. 2.1, справа). В них ожидаемо присутствуют пики ионов Br-K^+ и Q^+ , наблюдаемых в случае *орто*- и *пара*-изомеров, но отсутствуют пики, соответствующие бис-сульфониевым солям. Это объясняется тем, что, как известно, данный метод позволяет преимущественно регистрировать только однозарядные ионы.

В масс-спектрах ИЭР производных, полученных реакциями тиацикланов с 1,12-дибромдодеканом или с 4,4'-бис(бромметил)-1,1'-бифенилом, также присутствуют пики, соответствующие бис-сульфониевой соли, и пики бромсодержащего моноссульфониевого катиона. Реакционные смеси, полученные при взаимодействии тиацикланов с 1,3,5-трис(бромметил)бензолом, дополнительно содержат трисульфониевые соли со значениями m/z в 3 раза меньше молекулярной массы катиона (K^{3+}).

МС/МС-спектры поликатионов K^{2+} и K^{3+} (энергия соударения 20 эВ) состоят в основном из пиков однозарядных ионов, среди которых преобладают углеводородные и серосодержащие ионы с четным числом электронов. Некоторые примечательные особенности в распаде нами были выявлены в случае бис-сульфониевых солей, синтезированных из циклических сульфидов и изомерных ксилиленбидромидов. Фрагментацию дикатионов такого типа рассмотрим на примере МС/МС-спектров продуктов взаимодействия 8-метил-7-тиабицикло[4.3.0]нонана с ксилилендидбромидами (рис. 2.2).

Среди характерных осколочных ионов наибольшим по массе является моноссульфониевый катион $[\text{F}_1]^+$ (m/z 293), возникающий в результате отрыва углеводородного катиона с сохранением сульфгидрильной группы. Дальнейший распад иона $[\text{F}_1]^+$ заключается в отщеплении нейтральной молекулы тиациклана, а образующийся ион $[\text{F}_2]^+$ имеет стабильную структуру бензильного катиона. Появление интенсивных пиков ионов $[\text{F}_3]^+$ и $[\text{F}_4]^+$ обусловлено высокой вероятностью локализации положительного заряда на ароматической группе. Ионы $[\text{F}_3]^+$ (104 Да) фактически являются единственными ионами с нечетным числом электронов, наблюдаемыми в масс-спектрах ДИС исследуемых бис-сульфониевых катионов. Низкомолекулярные области МС/МС-спектров бис-сульфониевых катионов содержат довольно интенсивные пики ненасыщенных углеводородных ионов, отщепляющихся от тиациклановых фрагментов (схема 2.3).

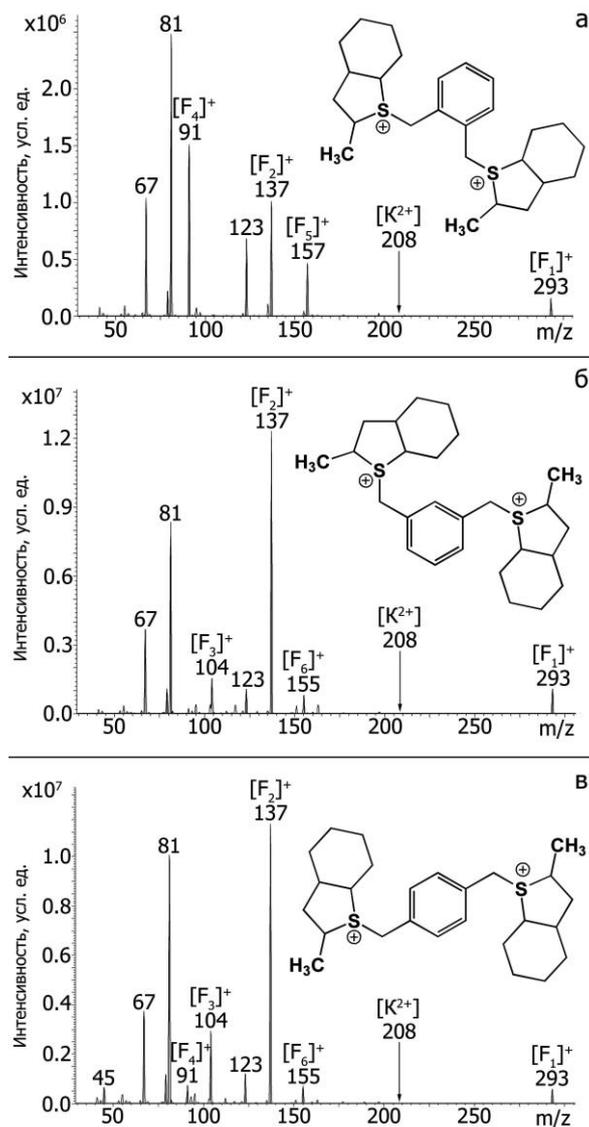


Рис. 2.2. МС/МС-спектры (ИЭР) бис-сульфониевых солей, полученных взаимодействием 8-метил-7-тиабицикло[4.3.0]нонана с (а) *орто*-, (б) *мета*- и (в) *пара*-ксилилендибромидом.

При сравнении МС/МС-спектров бис-сульфониевых солей, полученных из одного тиациклана и различных изомерных ксилилендибромидов, в характере их фрагментации нами был отмечен ярко выраженный *орто*-эффект, проявляющийся не только в количественных, но и в качественных различиях. В масс-спектрах ДИС бис-сульфониевых катионов, соответствующих производным *орто*-ксилилендибромида, по сравнению с их *мета*- и *пара*-изомерами отчетливо проявляются два основных отличия. Одно из них обусловлено образованием тиациклановых фрагментов в форме сульфониевых ионов двух различных типов: в случае *орто*-изомеров они существуют в протонированном виде (ионы $[F_5]^+$), тогда как диссоциация *мета*- и *пара*-изомеров приводит к появлению ионов $[F_6]^+$ с массой на два Да меньше $[F_5]^+$. Образование ионов $[F_5]^+$ объясняется легким протонированием изолированной тиациклановой группы за счет кислого бензильного

протона из близко расположенного (*орто*) положения (рис. 2.2а). В случае *мета*- и *пара*-изомеров возможность такой миграции удаленных бензильных протонов на отщепляющийся тиацикловый фрагмент менее вероятна, и образующийся сульфониевый катион $[F_6]^+$ стабилизируется вследствие потери атома водорода (рис. 2.2б,в). Следует отметить, что наблюдаемое различие, очевидно, является качественным и позволяет однозначно отличать *орто*-изомеры.

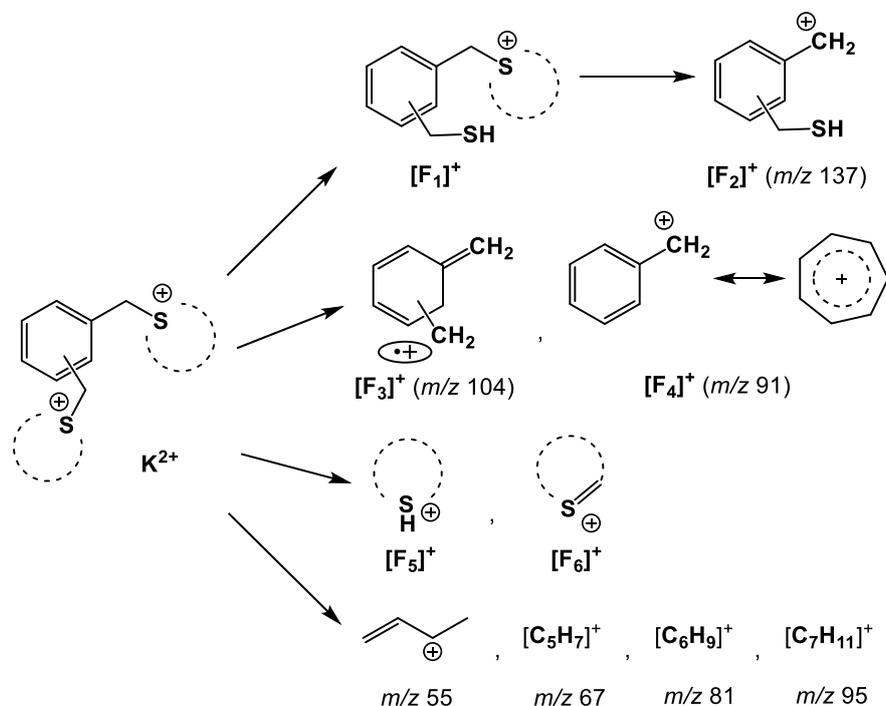


Схема 2.3. Основные направления фрагментации бис-сульфониевых дикатионов, полученных на основе тиациклов и изомерных ксилилендибромидов

Второе отличие, обнаруженное в МС/МС-спектрах бис-сульфониевых катионов, проявляется в относительных интенсивностях пиков ионов $[F_4]^+$ (m/z 91) и $[F_3]^+$ (m/z 104). Образование первого иона в основном характерно для *орто*-производных (рис. 2.2а), а второго – для *мета*- и *пара*-изомеров (рис. 2.2б,в). Можно предположить, что предпочтительное формирование иона $[F_4]^+$ в случае *орто*-изомеров обусловлено его образованием из изомерного циклического иона $[F_2^1]^+$ (схема 2.4). Ион $[F_2^1]^+$, очевидно, довольно стабилен, и его образование выгодно для близко расположенных *орто*-заместителей.

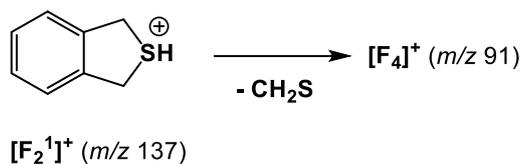


Схема 2.4. Предполагаемый способ образования ионов с массой 91 Да в случае *орто*-изомеров бис-сульфониевых солей

Наличие ароматического кольца в исследуемых бис-сульфониевых катионах обеспечивает существенную конкурирующую локализацию заряда на бензолсодержащих фрагментах. Это может являться причиной того, что катионы на основе изомерных тиацикланов, в особенности с бициклической структурой, не проявляют различий в легкости фрагментации.

Спектры ДИС в ряду полисульфониевых солей, полученных из изомерных тиацикланов и полигалогенидов, отличных от ксилилендибромидов, более насыщены пиками осколочных ионов. Хотя они и обладают некоторыми примечательными особенностями, тем не менее практически не содержат различий, пригодных для дифференциации изомерных тиацикланов.

3. Дериватизация тиолов с получением моносulфониевых солей и особенности их масс-спектров ИЭР и МАЛДИ

В настоящей работе в качестве продуктов дериватизации тиолов мы также стремились получить сульфониевые соли, эффективно анализируемые масс-спектрометрическими методами МАЛДИ и ИЭР. Возможность превращения тиолов различного строения в сульфониевые соли была изучена на примере реакций алкилирования моногалогеналканами, тетрафторборатами триалкилоксония, а также дигалогенидами.

Один из опробованных нами способов синтеза целевых сульфониевых солей из тиолов включал их первоначальное превращение в соответствующие тиоляты под действием щелочи. Далее тиоляты обрабатывали двукратным мольным количеством моногалогеналканов (1-бромпропан и иодметан) или тетрафторборатов триметил- и триэтилоксония либо эквимолярным количеством дибромидов (1,2-дибромэтан, 1,3-дибромпропан, 1,12-дибромдодекан, 1,4-дибромбутан и 1,2-ксилилендибромид) (схема 3.1).

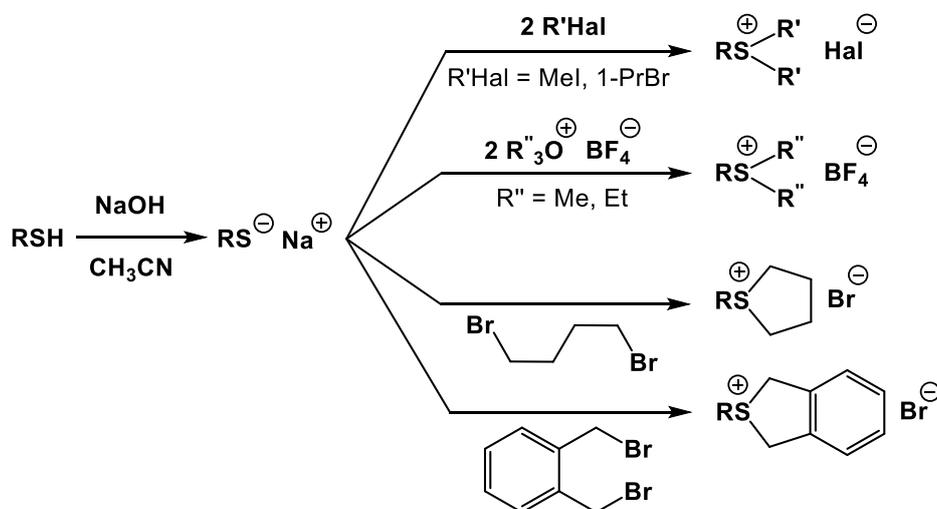


Схема 3.1. Используемые в работе способы превращения тиолов в сульфониевые соли

Обнаружено, что обычно реакция дериватизации дибромидами проходила намного эффективнее, чем моногалогеналканами. Это связано с тем, что в результате превращения образуется пятичленный цикл, включающий в себя положительно заряженный атом серы и обладающий высокой стабильностью. В результате при взаимодействии с 1,2-ксилилендибромидом все исследованные тиолы, как алифатические, так и ароматические, с легкостью и количественно превращаются в соответствующие циклические сульфониевые соли, и при этом не затрагивается большое количество других функциональных групп. Реакция с 1,4-дибромбутаном в большинстве случаев также проходит легко. Реакции тиолов с 1,2-дибромэтаном, 1,3-дибромпропаном и 1,12-дибромдодеканом либо не проходили, либо протекали с крайне малой степенью конверсии даже при увеличении времени экспозиции и температуры, что обусловлено низкой стабильностью и высокой напряженностью соответствующих малых и макроциклов.

Масс-спектры полученных сульфониевых солей регистрировали с помощью ИЭР и МАЛДИ. Все они имеют идентичный вид, а именно, отличаются простотой и содержат только пики, соответствующие катионным частям солей. Массовые числа регистрируемых пиков отвечают молекулярной массе тиола, увеличенной на инкремент массы введенных двух алкильных групп или одного алкильного или аралкильного фрагмента при дериватизации дибромидами (в случае 1,4-дибромбутана и 1,2-ксилилендибромида эти инкременты составляют 55 и 103 Да, соответственно).

Фрагментация сульфониевых катионов, синтезируемых из тиолов, изучалась по МС/МС-спектрам, зарегистрированным в режиме ИЭР при номинальной энергии соударения 20 эВ. Было установлено, что фрагментация триалкилсульфониевых солей, синтезируемых как из моногалогеналканов, так и тетрафторборатов триалкилоксония, как правило, сильно зависит от природы исходной молекулы и недостаточно характеристична.

При ДИС сульфониевых катионов, генерируемых из производных на основе 1,4-дибромбутана, возможны отрывы пропена (42 Да), бутена (56 Да) и иногда бутадиена (54 Да), а также фрагментов с брутто-формулой C_4H_8S (88 Да) и C_4H_6S (86 Да). Сами эти отщепляющиеся фрагменты могут проявляться в масс-спектрах и в виде соответствующих пиков ионов с m/z 43, 57, 55, 89 и 87. Последние два иона - это протонированный тиолан и его дегидро-аналог, причем они закономерно образуются в случае производных, получаемых из алифатических и ароматических тиолов, соответственно (рис. 3.2а).

Наиболее характеристичное направление фрагментации первичных сульфониевых катионов, генерируемых из солей на основе 1,2-ксилилендибромида, обусловлено выбросом заместителя от атома серы. Как и для случая производных, получаемых реакцией с 1,4-дибромбутаном, отщепление от катиона алифатических групп сопровождается миграцией

атома водорода к сере (ион с m/z 137), тогда как ароматические заместители при выбросе наоборот захватывают атом водорода из цикла (ион с m/z 135) (рис. 3.2б). Другие типичные осколочные ионы в спектрах ДИС таких производных обусловлены расщеплением бициклической структуры, образованной из 1,2-ксилилендибромида и серы. Среди них характерны тропилиевый ион (m/z 91), а также орто-толилльный катион и катион-радикал ксилилена (m/z 105 и 104, соответственно) (схема 3.2). В случае солей, получаемых из ароматических тиолов, из первичного катиона могут выбрасываться также серосодержащие осколки HS, H₂S и H₃S.

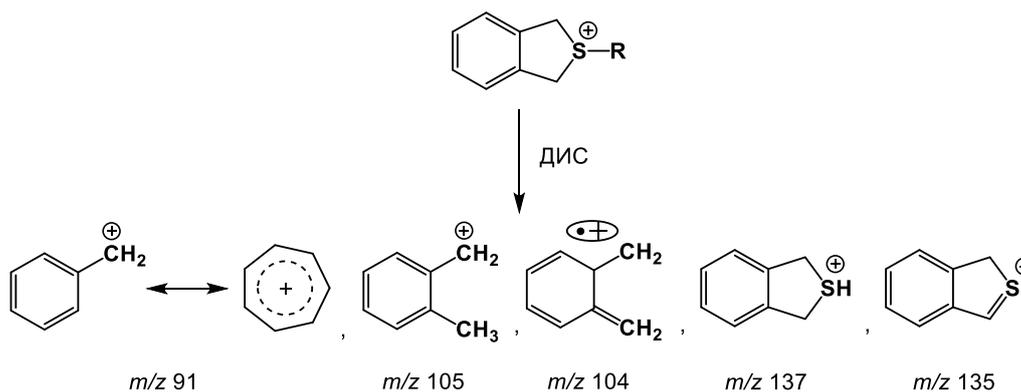


Схема 3.2. Типичные фрагменты, возникающие при распаде сульфониевых катионов, получаемых их тиолов и 1,2-ксилилендибромида

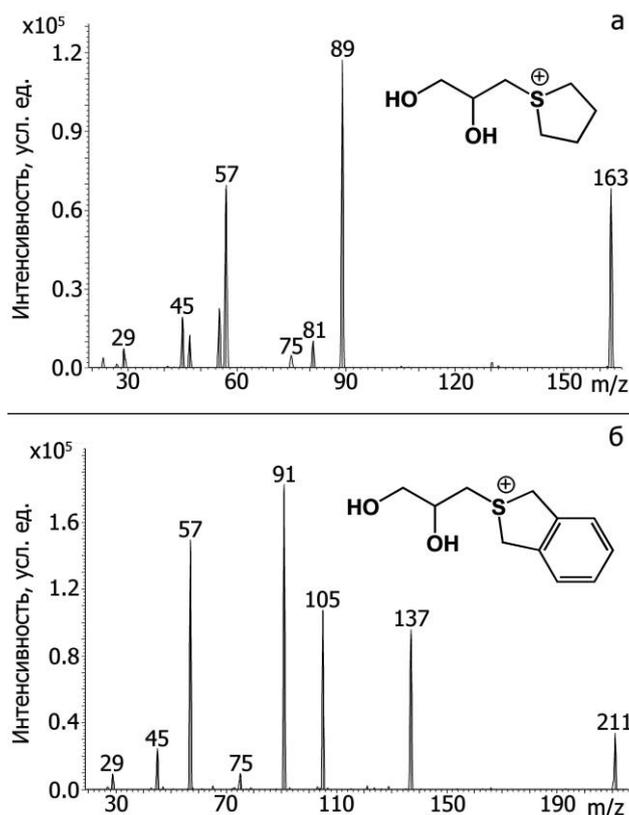


Рис. 3.2. МС/МС-спектры (ИЭР) катионов, полученных алкилированием 1-тиоглицерина (а) 1,4-дибромбутаном и (б) 1,2-ксилилендибромидом.

Таким образом, можно заключить, что дериватизация 1,2-дибромидами с образованием пятичленных *S*-гетероциклических солей представляется предпочтительной по сравнению с алкилированием моногалогенидами или тетрафторборатами триалкилоксония. Эта реакция протекает легче и селективнее, а ДИС катионов достаточно характеристична и может использоваться при высокочувствительном определении тиолов методом мониторинга выбранных реакций.

Выводы

1. Разработана общая методология исследования органических сульфидов и тиолов методами масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ИЭР) и матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (МАЛДИ), включающая их предварительное превращение (дериватизацию) в легко ионизируемые сульфониевые соли.

2. В результате сравнительных исследований подобраны наиболее удобные и эффективные *S*-алкилирующие агенты (моно-, ди- и тригалогидалканы, триалкилоксониевые реагенты) для превращения органических сульфидов и тиолов различного строения в сульфониевые соли с целью последующего исследования методами масс-спектрометрии ИЭР и МАЛДИ.

3. Впервые установлено влияние структурной изомерии (региоизомерии) на качественный и количественный характер индуцируемого соударениями распада четно-электронных сульфониевых катионов, экстрагируемых в условиях ИЭР и МАЛДИ из моно- и бис-сульфониевых солей на основе моно- и бициклических тиацикланов. В результате разработан подход, позволяющий различать структурные изомеры в ряду тиацикланов.

4. Впервые методами масс-спектрометрии МАЛДИ и ИЭР охарактеризованы продукты реакций тиацикланов с различными полибромидами. Установлено и объяснено проявление *орто*-эффекта, наблюдаемого в МС/МС-спектрах бис-сульфониевых катионов на основе *орто*-ксилилендибромида.

5. Разработаны подходы для идентификации тиолов по МС/МС-спектрам циклических сульфониевых солей, получаемых реакцией аналитов с 1,4-дибромидами.

Работы, в которых изложено основное содержание диссертации

I. Научные публикации, рецензируемые в базах данных Scopus и Web of Science:

1. Kozlov, A. V. A “soft” ionization mass spectrometric study of organic sulfides as sulfonium salts / A. V. Kozlov, R. S. Borisov, V. G. Zaikin // J. Anal. Chem. – 2016. – V. 71. – № 14. – P. 1294-1300.

[Первоисточник: Козлов, А.В. Исследование органических сульфидов в виде сульфониевых солей масс-спектрометрическими методами с «мягкими» способами ионизации / А. В. Козлов, Р. С. Борисов, В. Г. Заикин // *Масс-спектрометрия*. – 2016. – Т. 13. – № 2. – С. 95-102.]

2. Zaikin, V. G. Regio-isomeric effects in tandem mass spectra of sulfonium cations generated from thiacyclane based sulfonium salts under soft ionization conditions / V. G. Zaikin, A. V. Kozlov, R. S. Borisov, I. Y. Shchapin // *Eur. J. Mass Spectrom.* – 2018. – V. 24. – № 1. – P. 108–115.

3. Kozlov, A. V. Soft-ionization mass spectrometric observation of isomeric effects occurring in the synthesis of bis-sulfonium salts from thiacyclanes/xylylene dibromides and collision induced dissociation of bis-sulfonium cations / A. V. Kozlov, R. S. Borisov, V. G. Zaikin // *Int. J. Mass Spectrom.* – 2018. – V. 432. – P. 18–25.

4. Kozlov, A. V. Permanent-charge generation derivatization for the analysis of thiols by “soft” ionization mass spectrometry methods / A. V. Kozlov, R. S. Borisov, V. G. Zaikin // *J. Anal. Chem.* – 2019. – V. 74. – № 14. – P. 1396–1404.

[Первоисточник: Козлов, А.В. Дериватизация с генерацией заряда для анализа тиолов методами масс-спектрометрии с «мягкой» ионизацией / А. В. Козлов, Р. С. Борисов, В. Г. Заикин // *Масс-спектрометрия*. – 2019. – Т. 16. – № 1. – С. 40-48.]

II. Научные публикации в сборниках научных трудов и материалах конференций:

5. Козлов А. В. Сульфониевые соли как удобные производные для исследования органических сульфидов масс-спектрометрическими методами с мягкими способами ионизации / А. В. Козлов // Тезисы докладов Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2016», г. Москва, Россия, 11-15 апреля 2016.

6. Козлов А. В. Исследование изомерных сульфониевых солей в ряду тиацикланов методом тандемной масс-спектрометрии / А. В. Козлов, В. Г. Заикин, Р. С. Борисов // Тезисы докладов X Международной конференции молодых учёных по химии «Менделеев-2017», г. Санкт-Петербург, Россия, 4-7 апреля 2017. – с. 486.

7. Козлов А. В. Исследование дисульфониевых солей на основе тиацикланов методом тандемной электрораспылительной масс-спектрометрии / А. В. Козлов, В. Г. Заикин, Р. С. Борисов // Тезисы докладов Байкальской школы-конференции по химии, г. Иркутск, Россия, 15-19 мая 2017. – с. 317-318.

8. Borisov, R. S. Regioisomeric Effects in Tandem Low-Energy Mass Spectra of Sulfonium Salts Prepared from Thiacyclanes / R. S. Borisov, A. V. Kozlov, V. G. Zaikin // Proceedings of 65th Conference of the American Society for Mass Spectrometry, Indianapolis, USA, June 4-8, 2017.

9. Заикин В. Г. Применение тандемной масс-спектрометрии с «мягкими» методами ионизации для изучения изомерных сульфониевых солей тиацикланов / В. Г. Заикин, Р. С. Борисов, А. В. Козлов // Тезисы докладов Восьмого съезда ВМСО, VII Всероссийской конференции с международным участием «Масс-спектрометрия и ее прикладные проблемы», г. Москва, Россия, 9-13 октября 2017. – с. 91.

10. Козлов А. В. Особенности синтеза дисульфониевых солей и их поведения в условиях масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением: эффекты изомерии / А. В. Козлов, В. Г. Заикин, Р. С. Борисов // Тезисы докладов Восьмого съезда ВМСО, VII Всероссийской конференции с международным участием «Масс-спектрометрия и ее прикладные проблемы», г. Москва, Россия, 9-13 октября 2017. – с. 81.

11. Козлов А. В. Превращение тиолов в сульфониевые соли для исследования «мягкими» масс-спектрометрическими методами / А. В. Козлов // Тезисы докладов Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2018», г. Москва, Россия, 9-13 апреля 2018.

12. Борисов Р. С. Предварительное превращение органических сульфидов и тиолов в сульфониевые соли для их исследования масс-спектрометрическими методами с мягкими способами ионизации / Р. С. Борисов, А. В. Козлов, В. Г. Заикин // Тезисы докладов Юбилейной научной конференции ИНХС РАН - 85 лет, г. Москва, Россия, 1-7 марта 2019. – с. 215.

13. Козлов А. В. Циклические производные с фиксированным зарядом для детектирования тиолов методами масс-спектрометрии МАЛДИ и ИЭР / А. В. Козлов, Р. С. Борисов, В. Г. Заикин // Тезисы докладов Девятого съезда ВМСО, VIII Всероссийской конференции с международным участием «Масс-спектрометрия и ее прикладные проблемы», г. Москва, Россия, 15-18 октября 2019. – с. 105.

Козлов Антон Вячеславович (Россия)

Дериватизация серосодержащих соединений для масс-спектрометрии с «мягкими» методами ионизации

В результате настоящего исследования разработана общая методология определения органических сульфидов и тиолов методами масс-спектрометрии ИЭР и МАЛДИ, включающая их предварительное превращение (дериватизацию) в легко ионизируемые сульфониевые соли. Впервые методом масс-спектрометрии охарактеризованы продукты реакций тиацикланов с различными полибромидами. Установлено влияние структурной изомерии (региоизомерии) на качественный и количественный характер индуцируемой соударениями диссоциации (ДИС) четно-электронных сульфониевых катионов, экстрагируемых в условиях ИЭР и МАЛДИ из моно- и бис-сульфониевых солей на основе моно- и бициклических тиацикланов. Описаны признаки и дано объяснение *орто*-эффекта, наблюдаемого в спектрах ДИС бис-сульфониевых катионов на основе *орто*-ксилилендибромида. Разработан подход к идентификации тиолов с использованием спектров ДИС циклических сульфониевых солей, получаемых реакцией аналитов с 1,4-дибромидами.

Kozlov Anton Vyacheslavovich (Russia)

Derivatization of sulfur-containing compounds for "soft" ionization mass spectrometry methods

As a result of the study, a general methodology for the determination of organic sulfides and thiols by ESI and MALDI mass spectrometry was developed, including their preliminary transformation (derivatization) into readily ionizable sulfonium salts. For the first time, the reaction products of thiacyclanes with various polybromides have been characterized by mass spectrometry. The influence of structural isomerism (regio-isomerism) on the qualitative and quantitative nature of the collision-induced dissociation (CID) of even-electron sulfonium cations extracted under ESI and MALDI conditions from mono- and bis-sulfonium salts based on mono- and bicyclic thiacyclanes has been established. Features and explanation of the ortho effect observed in the CID spectra of bis-sulfonium cations based on ortho-xylylene dibromide were given. An approach to the identification of thiols using the CID spectra of cyclic sulfonium salts obtained by the reaction of analytes with 1,4-dibromides has been developed.