



УДК 541.543

## Термодесорбционное масс-спектрометрическое исследование изомерных производных N-азолилметилбензойных кислот

Белоусова З.П., Осянин В.А., Пурыгин П.П.

ГОУ ВПО «Самарский государственный университет», Самара

Варфоломеева В.В.

ГОУ ВПО «Самарский государственный аэрокосмический университет им. С.П.Королева», Самара

Ульянов А.В., Буряк А.К.

Учреждение Российской академии наук Институт физической химии и электрохимии им. А.Н.Фrumкина РАН, Москва

Поступила в редакцию 1.11.2010 г.

### Аннотация

В работе рассмотрены корреляции между фрагментацией в режиме ионизации электронами и образованием внутримолекулярных водородных связей (ВМВС). Рассмотрены четыре пары изомерных молекул, в которых один изомер способен к образованию ВМВС, а другой – нет. В качестве объектов исследования выбраны производные N-азолилметилбензойных кислот, что связано с наличием антигипертензивных свойств у многих соединений данного класса. Методом термодесорбционной масс-спектрометрии с ионизацией электронами показано, что образование ВМВС изменяет фрагментацию соединения. Стабильность молекулярного иона при ионизации электронами орто-замещенных изомеров исследованных соединений выше, чем у мета- и/или пара-замещенных за счет образования внутримолекулярной водородной связи.

**Ключевые слова:** масс-спектрометрия, внутримолекулярная водородная связь, производные N-азолилметилбензойных кислот, изомеры

In the present work correlations between a fragmentation under electron ionization and formation of intramolecular hydrogen bond (IHB) are considered. Four pairsg of isomric molecules in which one isomer is able to formation IHB and another – is not able are considered. As objects of research derivatives N-azolilmetilbenzojnyh of acids are chosen that is connected with discovering of medical properties of many molecules of the given class. By method of thermodesobtion mass spectrometry with electron ionization it is shown that formation of IHB change a fragmentation. Stability of a molecular ion under electronic ionization of orto- substituted isomers higher, than of meta- and/or para- substituted because of formation of intramolecular hydrogen bond.

**Keywords:** mass spectrometry, intramolecular hydrogen bond, derivatives of N-azolilmetilbenzojnyh of acids, isomers

### Введение

Фрагментация замещенных бензолов в режиме ионизации электронами зависит от структуры исследуемого изомера. Для орто-замещенных изомеров

известен «орто-эффект», заключающийся во взаимном влиянии орто-расположенных заместителей. Такое влияние вызывает уменьшение интенсивности молекулярного иона за счет стерического отталкивания заместителей и/или стабилизации фрагментного иона из-за образования стабильной циклической структуры [1].

Важным фактором, влияющим на фрагментацию, может быть внутримолекулярная водородная связь ВМВС, стабилизирующая молекулу и ее молекулярный ион в определенной конформации.

При термодесорбционном масс-спектрометрическом исследовании помимо масс-спектров могут быть определены энергии активации десорбции перехода молекул в газовую фазу (теплоты испарения, сублимации). Такие характеристики важны для определения меж- и внутримолекулярных взаимодействий в изомерных молекулах.

В настоящей работе сделана попытка рассмотреть корреляции между фрагментацией в режиме ионизации электронами и наличием ВМВС. Рассмотрены четыре пары изомерных молекул, в которых один изомер способен к образованию ВМВС, а другой – нет.

В качестве объектов исследования выбраны производные N-азолилметилбензойных кислот, что связано с присутствием антигипертензивных свойств у многих соединений данного класса [2].

Экспериментальная часть.

В настоящей работе использовали масс-спектрометр JMS-D300 с приставкой для термодесорбционного анализа. При термодесорбционном исследовании образец помещали в кварцевый капилляр и нагревали со скоростью 20°C в минуту в интервале от 30 до 400°C. В таком режиме проведения эксперимента, продукты термодесорбции поступают непосредственно в ионизационную камеру. В качестве метода ионизации использовалась ионизация электронами с энергией 70 эВ, температура ионизационной камеры 130°C. Масс-спектры записывали в режиме регистрации полного ионного тока (ПИТ), диапазон регистрируемых масс 40 – 450 m/z, скорость сканирования 1 с на весь диапазон.

Исследуемые молекулы представляют собой фенол, бензойную кислоту и ее гидразид, соединенные с имидазолом или 2-метил-бензимидазолом через метиленовую группу. Синтез этих соединений описан в [2, 3]. Структурные формулы и некоторые физико-химические характеристики приведены в таблице 1. Имидазол и 2-метил-бензимидазол – сильные основания, фенол и бензойная кислота – кислоты, соответственно можно предположить не только образование водородной связи, но и кислотно-основное взаимодействие. В случае производных гидразина, вероятно, основное взаимодействие – это образование водородной связи.

## Обсуждение результатов

На рис. 1 представлена термодесорбционная кривая по ПИТ для соединения № 3 (табл.1) в интервале температур 300 – 670 К. Из рисунка видно, что термодесорбционный пик имеет форму, характерную для процесса испарения (сублимации) вещества. Для остальных исследованных соединений получены аналогичные кривые. Масс-спектры, соответствующие максимумам термодесорбции, представлены на рис. 2 - 5.

В таблице 1 представлены теплоты испарения исследованных соединений, рассчитанные из термодесорбционных кривых ПИТ.

Из таблицы 1 видно, что, как это обычно бывает, температуры испарения (сублимации) ниже для менее полярных изомеров, по сравнению с более полярными.

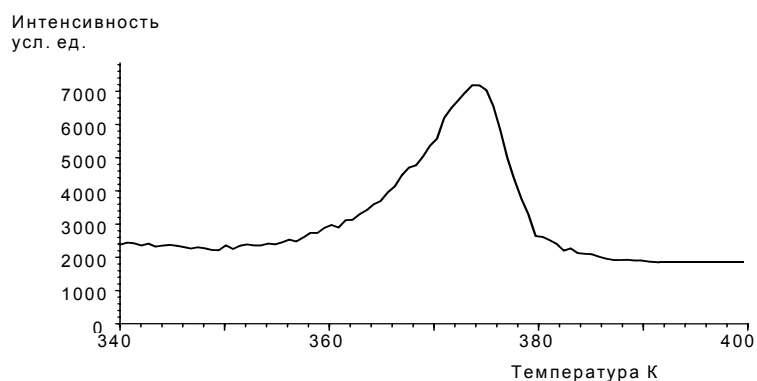


Рис. 1. Термодесорбционная кривая по ПИТ соединения № 3

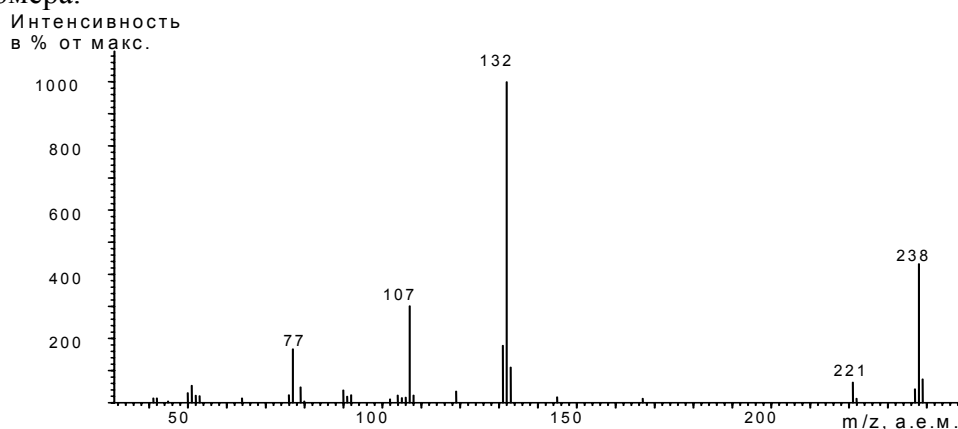
Таблица 1. Структурные формулы и некоторые физико-химические свойства исследованных в настоящей работе соединений.

№	Структурная формула	$\Delta U_{\text{исп.}}$ , кДж/моль	$T_{\text{макс.}}$ , К
1		62.0	391
2		50.0	388
3		63.0	374
4		56.0	396
5		52.0	399
6		50.5	394
7		64.2	409
8		50.1	387

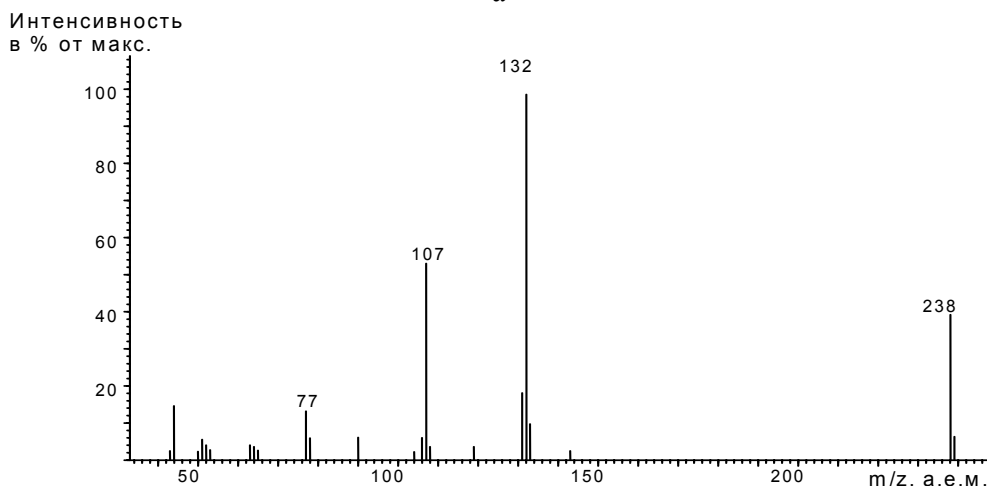
На рис. 6–8 представлены предполагаемые схемы фрагментации исследованных соединений. Для пары изомеров № 7, 8 схема фрагментации не приводится, т.к. она подобна их гомологам № 1, 2.

В таблице 2 приведены величины интенсивностей молекулярных ионов исследованных соединений в процентах от максимального иона в масс-спектре. Нумерация веществ, представленных в таблице 2, соответствует таблице 1.

Из рис. 2 и 6 видно, что различия во фрагментации при ионизации электронами состоят только в различной относительной интенсивности фрагментных ионов. Единственное качественное различие в масс-спектрах – это наличие иона с  $m/z = 221$  для орто-замещенного изомера, обусловленное потерей гидроксильной группы. Вызвано это только стерическим отталкиванием гидроксильной и метиленовой групп или возможной стабилизацией фрагмента  $[M-OH]^+$  за счет образования шестичленного цикла однозначно сказать нельзя. Для соединений № 7, 8 фрагментация очень похожа, с единственным отличием, заключающемся в выбросе фрагментов  $[CO]^+$  и  $[COH]^+$  из молекулярного иона для орто-изомера.



а



б

Рис. 2. Масс-спектры, соответствующие максимумам термодесорбции соединений № 1 (а) и № 2 (б)

Для гидразидов (соединения № 3 и 4) различия во фрагментации для орто- и пара-изомеров более существенны. В масс-спектре орто-замещенного изомера наблюдаются пики ионов с  $m/z = 148, 157, 158$ , преимущественно характерные для этого изомера (рис. 3 а, б). Причина этого явления – стабилизация таких

фрагментных ионов за счет образования циклических шестичленных фрагментов (рис. 7). Похожие ионы наблюдаются и в масс-спектре орто-замещенного соединения №6: это ионы с  $m/z = 183, 184, 185$ . Вероятно, такие ионы также образованы за счет их стабилизации в циклической структуре (рис. 8). Ион с  $m/z = 157$  образован за счет потери карбоксильной группы из-за стерического отталкивания от метиленовой группы в орто-положении. Все описанные выше ионы следствие классического «орто-эффекта»: отталкивание орто-расположенных групп и стабилизация орто-расположенных фрагментов. Следствием орто-эффекта обычно является уменьшение интенсивности молекулярного иона орто-замещенных изомеров по сравнению с пара-замещенными. Однако, в случае рассмотренных нами изомеров, такого эффекта не наблюдается. Более того, как следует из табл. 2, для всех орто-замещенных изомеров интенсивность молекулярного иона выше. В случае соединений № 3 и 4 для орто-замещенного изомера молекулярный ион самый интенсивный в масс-спектре.

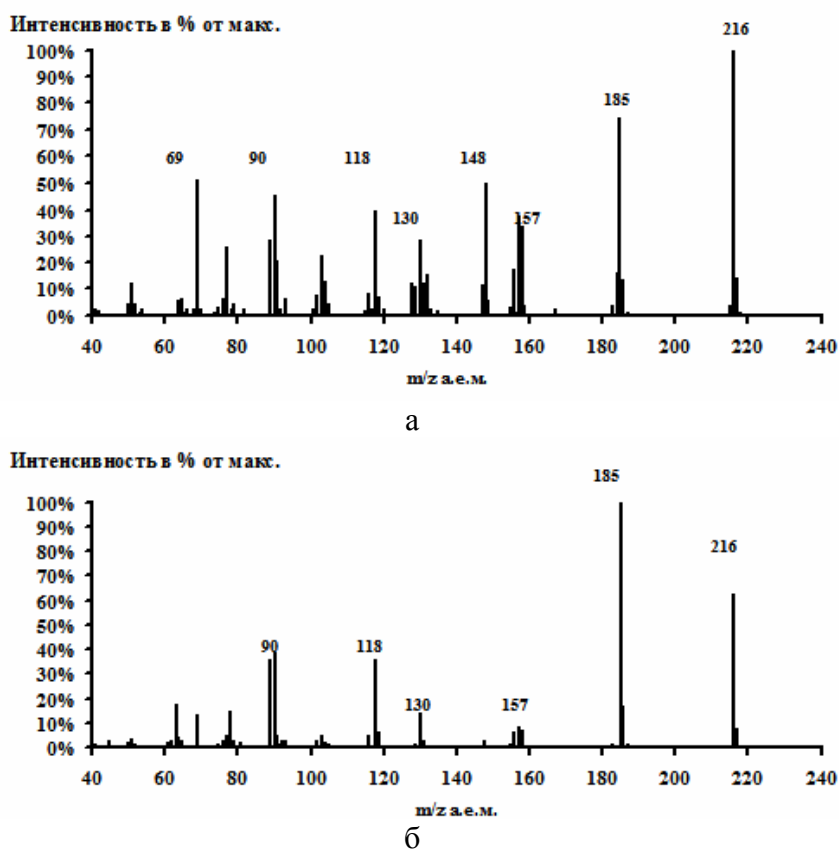


Рис. 3. Масс-спектры, соответствующие максимумам термодесорбции соединений № 3 (а) и № 4 (б)

Таблица 2. Величины интенсивностей молекулярных ионов исследованных соединений в процентах от максимального иона в масс-спектре

№	1 орто-	2 пара-	3 орто-	4 пара-	5 мета-	6 орто-	7 орто-	8 пара-
$I_{\text{мол.}} / I_{\text{макс.}} \%$	38	25	100	62	45	58	84	18

Опираясь на эти результаты можно предположить, что стабильность молекулярного иона орто-замещенных изомеров обусловлена образованием ВМВС.

Взаимодействие протона фенола с атомом азота бензимидазола или атомов водорода в остатке гидразина с двумя атомами азота в имидазоле позволяет образовать циклическую структуру, которая оказывается более стабильной и в нейтральном и в ионизированном состоянии. На рис. 7 приведены примеры таких структур для соединений № 3 и 4. Видно, что оба атома азота имидазола могут образовывать водородные связи с атомами водорода гидразинового фрагмента. Известны [4] примерные значения энергий водородных связей для взаимодействия азота и водорода (40 – 160 кДж/моль). Это значительные величины, существенно стабилизирующие циклическое состояние молекулы. Водородной связью можно объяснить и ион с  $m/z = 201$ , характерный для орто-изомера соединения № 6, образующегося после депротонирования карбоксильной группы и стабилизации циклической структуры за счет взаимодействия карбонил с протонами гетероциклического фрагмента.

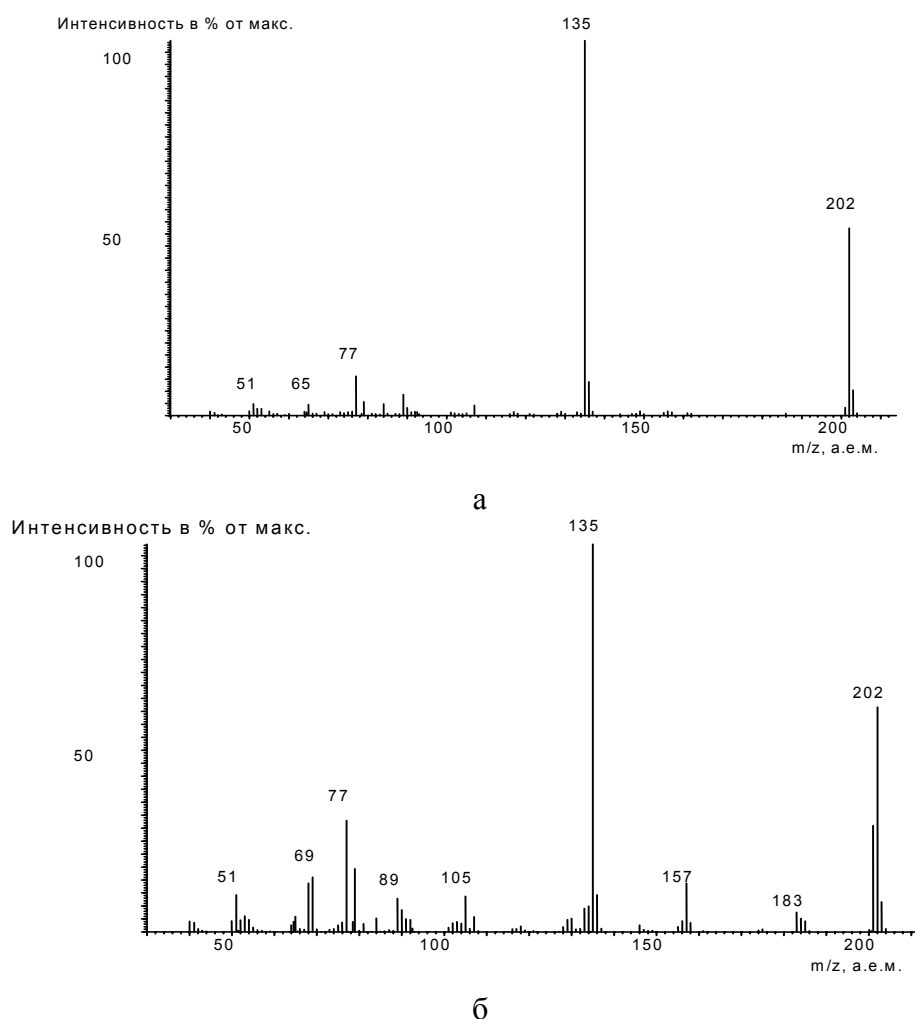


Рис. 4. Масс-спектры, соответствующие максимумам термодесорбции соединений № 5 (а) и № 6 (б)

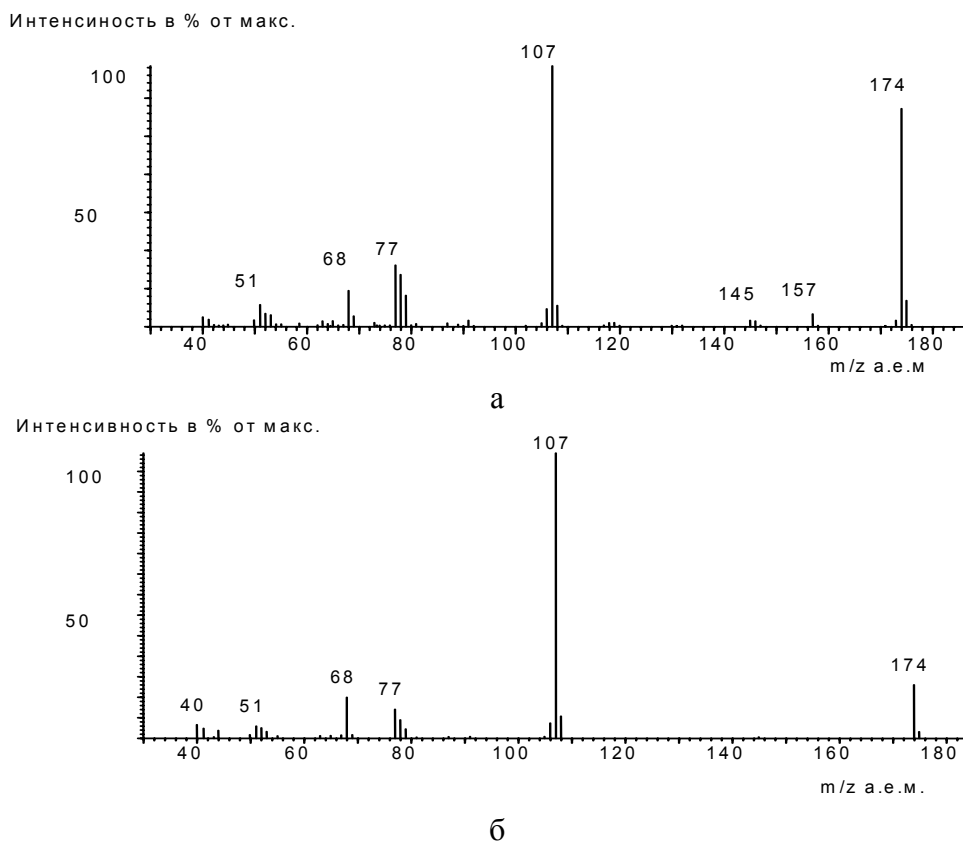


Рис. 5. Масс-спектры, соответствующие максимумам термодесорбции соединений № 7 (а) и № 8 (б)

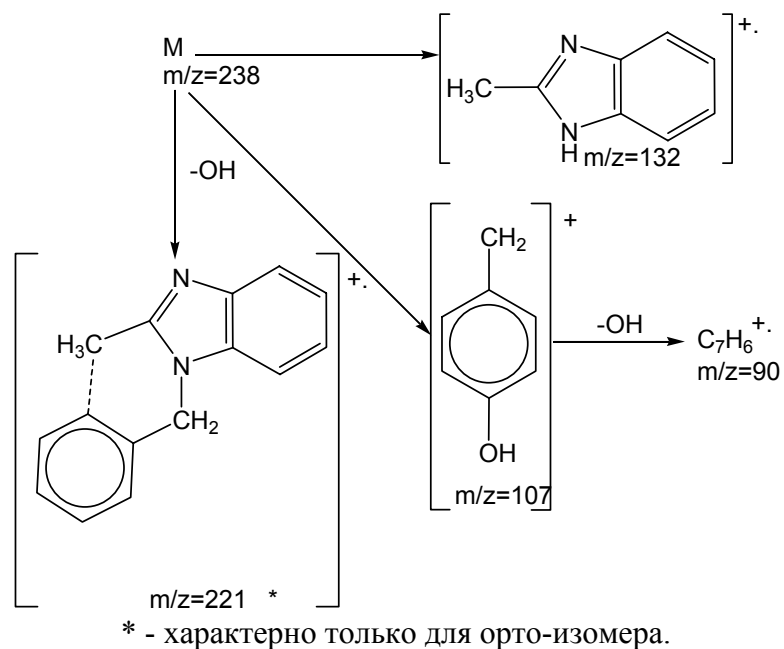


Рис. 6. Предполагаемая схема фрагментации соединений № 1 и № 2

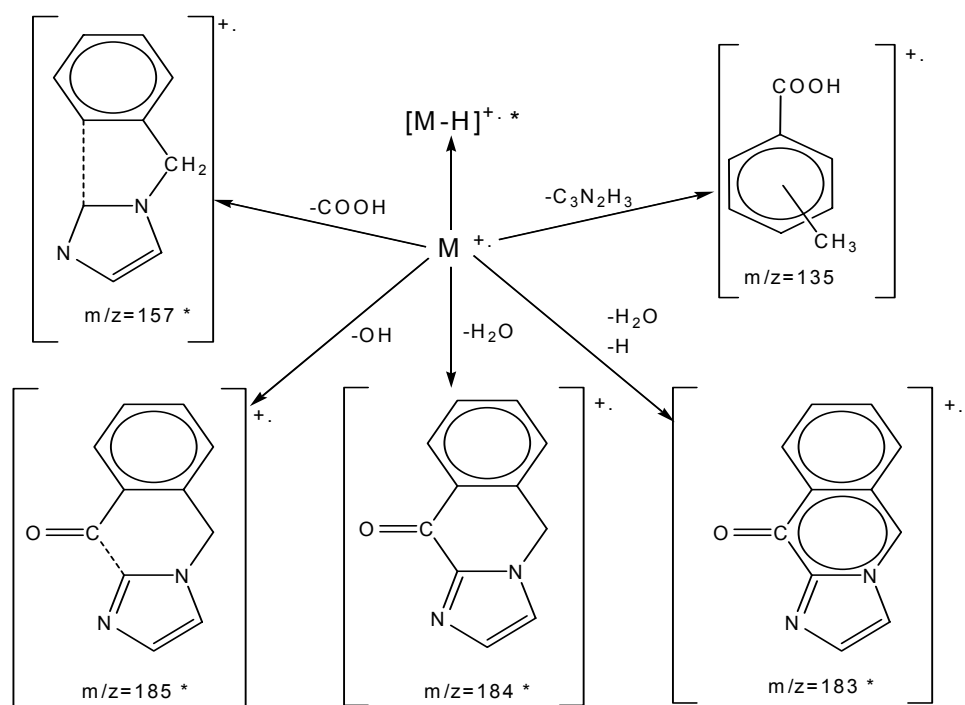


Рис. 7. Предполагаемая схема фрагментации соединений № 3 и № 4

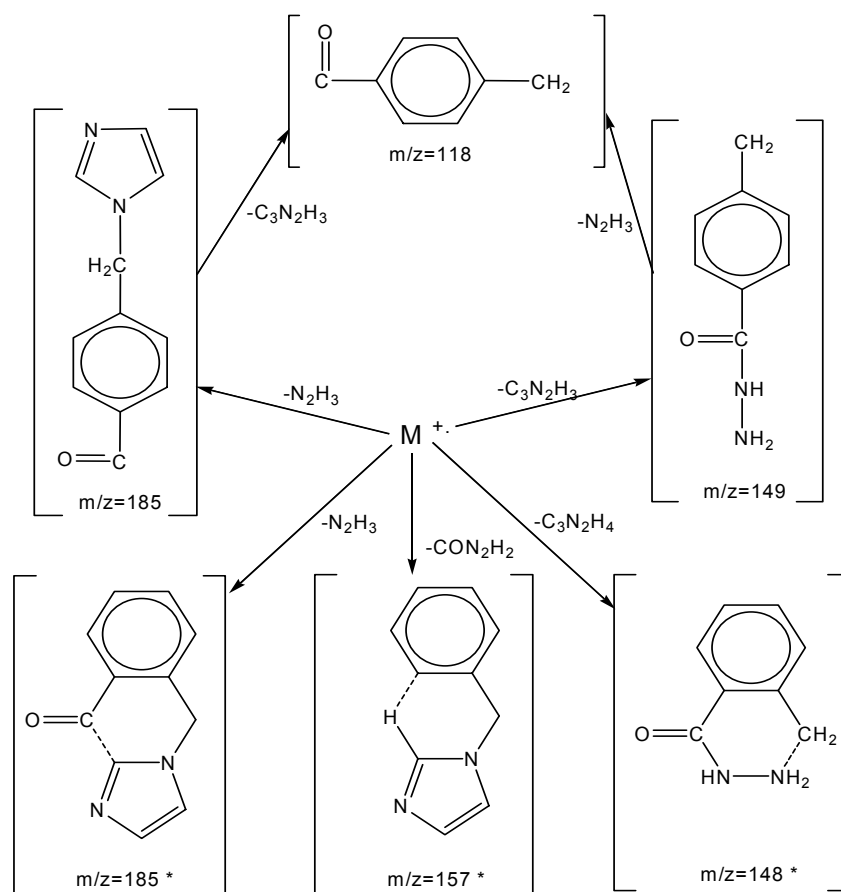


Рис. 7. Предполагаемая схема фрагментации соединений № 5 и № 6



## Список литературы

1. Заикин В.Г., Варламов А.В., Микая А.И., Прстаков Н.С.. Основы масс-спектрометрии органических соединений. М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001, 285 с.
2. Chen C., Lieberman D.R., Larsen R.D., Reamer R.A., Verhoeven T.R., Reider P.J. Synthesis of the 5-HT<sub>1D</sub> Receptor Agonist MK-0462 via a Pd-catalysed Coupling Reaction. // *Tetr. Lett.* 1994. V. 35. № 38. P. 6981-6984.
3. Белоусова З.П., Осянин В.А., Кленова Н.А. «Гемолитическая активность 4-(1H-бензимидазол-1-ил-метил)- и 4-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил-метил)фенолов и их гликозидов» *Химико-фармацевтический журнал* Т.41, N 12, 2007, с.16-17
4. Цирельсон В.Г.. Квантовая химия. Молекулы, молекулярные системы и твердые тела. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010, 496 с.

---

**Пурьгин Петр Петрович** - заведующий кафедрой, профессор, д.х.н., кафедра органической, биоорганической и медицинской химии ГОУ ВПО Самарского государственного университета, тел. (846) 334-54-59

**Белоусова Зоя Петровна** - доцент, к.х.н., кафедра органической, биоорганической и медицинской химии ГОУ ВПО Самарского государственного университета, Самара

**Осянин Виталий Александрович** - старший преподаватель, к.х.н., кафедра органической химии ГОУ ВПО Самарского государственного университета, Самара

**Варфоломеева Вера Васильевна** – доцент, к.х.н., кафедра экологии и безопасности жизнедеятельности ГОУ ВПО «Самарского государственного аэрокосмического университета им. С.П.Королева», Самара

**Ульянов Алексей Владимирович** – в.н.с., к.х.н., лаборатория физико-химических основ хроматографии и хромато-масс-спектрометрии Института физической химии и электрохимии им. А.Н.Фrumкина РАН, Москва

**Буряк Алексей Константинович** – заведующий лабораторией, д.х.н., лаборатория физико-химических основ хроматографии и хромато-масс-спектрометрии Института физической химии и электрохимии им. А.Н.Фrumкина РАН, Москва

**Purygin Pyotr P.** - head of chair, the professor, doctor of chemical sciences (Doctor Of Science), Chair of the organic, bioorganic and medical chemistry, Samara State University, Samara

**Belousova Zoya P.** - the senior lecturer, candidate of chemical sciences (postdoctoral studies and research), Chair of organic, bioorganic and medical chemistry, Samara State University, Samara

**Osyenin Vitaly A.** - the senior teacher, candidate of chemical sciences (postdoctoral studies and research), Chair of organic chemistry, the Samara State University, Samara

**Varfolomeeva Vera V.**- the senior lecturer, candidate of chemical sciences (postdoctoral studies and research), Chair of the ecology and life safety, Samara State Aerocosmic University by S.P.Korolev, Samara

**Uleanov Aleksey V.**– candidate of chemical sciences, laboratory of physical-chemical of base of chromatography and chromato-mass-spectrometry of A.N.Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry RAS, Moscow

**Buryak Aleksey K.**– head of laboratory, doctor of chemical sciences, laboratory of physical-chemical of base of chromatography and chromato-mass-spectrometry of A.N.Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry RAS, Moscow, e-mail: [akburyak@ipc.rssi.ru](mailto:akburyak@ipc.rssi.ru)