

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. М.В. ЛОМОНОСОВА

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи



ЛОБОДИН ВЛАДИСЛАВ ВАСИЛЬЕВИЧ

МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
МОНОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРЕВРАЩЕНИЙ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

02.00.03- органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва-2005

Работа выполнена на кафедре органической химии химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Лебедев Альберт Тарасович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Заикин Владимир Георгиевич

доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник
Шевченко Валерий Евгеньевич

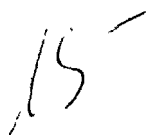
Ведущая организация: Институт физической химии и
электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН

Защита состоится "11" марта 2005 года в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 501.001.97 при Московском государственном университете им. М.В.Ломоносова по адресу: 119992, ГСП-2, Москва, Ленинские горы, МГУ, Химический факультет, аудитория 446.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.

Автореферат разослан " 9" февраля 2005 года.

Ученый секретарь,
кандидат химических наук



Ю.С. Кардашева.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Исследование механизмов реакций является одной из важнейших задач в химии. Подавляющее большинство реакций в органической химии проводится в растворе, где существенное влияние на механизм их протекания оказывают природа растворителя, температура, присутствие примесей и т.д. Варьирование одного из параметров может привести к значительному изменению в реакционной способности системы или полному изменению направления протекания реакции. Моделирование процессов в газовой фазе масс-спектрометра позволяет проводить исследования в отсутствие эффектов растворителя, противоионов, межмолекулярных взаимодействий и, следовательно, дает возможность определить "истинное" поведение системы. Сопоставление данных газофазных экспериментов и химии растворов позволяет определить роль указанных эффектов и подобрать оптимальные условия для реализации необходимого процесса.

Кроме того, масс-спектрометрия является идеальным методом генерирования и изучения полностью изолированных или частично сольватированных ионов, и, таким образом, занимает промежуточное место в физической органической химии между экспериментальной химией в растворе и теоретическими расчетами.

К настоящему времени в газовой фазе с помощью масс-спектрометрии изучен представительный ряд известных органических реакций. Для большинства таких газофазных процессов прослеживается полная корреляция с реакциями в конденсированной фазе. Поэтому были предприняты обратные попытки, в которых газофазные исследования предшествовали экспериментам в растворе и использовались для прогнозирования протекания последних. Так, даже с помощью классического метода ионизации электронами (ИЭ) могут быть получены частицы, образующиеся в качестве интермедиатов при протекании определенных реакций в растворе. В общем случае с помощью ИЭ можно изучать реакции термоллиза, фотоллиза и, в некоторой степени, реакции, катализируемые кислотами.

С помощью богатого арсенала методов, доступных современной масс-спектрометрии, могут быть получены четкоэлектронные положительно и отрицательно заряженные ионы. Такие же частицы образуются в растворе в условиях кислотного и основного катализа соответственно. Привлечение масс-спектрометрии высокого разрешения (МСВР), тандемной масс-спектрометрии (МС/МС), а также изотопно-меченых аналогов позволяет надежно проследить направления превращения исходных и структуру образующихся ионов.

Вышеизложенное демонстрирует бесспорную актуальность изучения химических реакций в ионизационной камере масс-спектрометра, сравнение их с аналогичными реакциями в растворах, выявление аналогий и различий и, в конечном итоге, использование данных масс-спектрометрии для предсказания возможного протекания реакций в растворах.

Цель работы. Целью настоящей работы является изучение процессов диссоциативной ионизации в ионном источнике масс-спектрометра представителей ряда классов органических соединений, сравнение полученных результатов с известными или гипотетическими реакциями этих соединений в растворах при нагревании и кислотно-основном катализе, а также использование масс-спектрометрии в изучении возможности прогнозирования трансформации в растворе N-(орто-циклопропилфенил)ариламинов, N-(орто-циклопропилфенил)-N'-арил мочевины и тиомочевины, N-арил-2-диазо-2-цианоацетамидов, 2-винил-N,N-диалкиланилинов и полигалогенпиридинов, содержащих N,N-диалкилдитиокарбаматные и алкилксантогенатные группы.

Научная новизна. Впервые получены и детально интерпретированы масс-спектры около ста органических соединений. Полученные результаты позволили продвинуть вперед теорию масс-спектрометрического моделирования химических реакций, протекающих в растворе. В работе использованы спектры электронной ионизации, химической ионизации положительных и отрицательных ионов, химической ионизации при атмосферном давлении; хроматомасс-спектрометрия, различные варианты тандемной масс-спектрометрии и масс-спектрометрия высокого разрешения. Составлены детальные схемы фрагментации, которые подтверждены результатами MS/MS и MSBP. Для установления структур образующихся ионов использованы спектры диссоциации, инициируемой соударениями (ДИС; связанные сканирования и MIKE) и инверсии заряда (ИЗ). Для ряда соединений впервые показаны аналогии превращений в газовой фазе источника масс-спектрометра и в растворе при нагревании и кислотно-основном катализе. В ряде случаев для определения вероятности протекания некоторых процессов в газовой фазе и растворе проведены квантово-химические расчеты, синтезированы изотопные аналоги исследованных соединений.

Практическая значимость. Масс-спектры ИЭ исследуемых соединений были переданы в Национальный институт стандартов (США) для включения в электронную библиотеку масс-спектров. Для ряда соединений с помощью квантово-химических расчетов были определены газофазные значения кислотности и средства к протону.

Поскольку часть изученных соединений вследствие своей потенциальной биологической активности может быть использована в качестве лекарственных препаратов, разработка детальных схем фрагментации позволит использовать эти данные для анализа метаболизма изученных соединений и обнаружения их ультрамикрочисел в биологических жидкостях, органах и тканях.

Во всех случаях было показано сходство в превращении изученных соединений в растворе и газовой фазе. Продемонстрирована возможность использования масс-спектрометрии в качестве экспрессного метода для прогнозирования направления

трансформации органических соединений в мономолекулярных реакциях в растворе при нагревании, а также в условиях катализа кислотами и основаниями. На основании сделанных масс-спектрометрических прогнозов проведены реакции и синтезированы соответствующие гетероциклические системы.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы докладывались на 16-ой Международной конференции по масс-спектрометрии (Эдинбург, 2003), 1-ом Съезде Всероссийского масс-спектрометрического общества (Москва, 2003) и 7-ой Школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2004).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 работ: 4 статьи и тезисы 3 докладов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста и состоит из списка используемых сокращений, введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и приложения; содержит 26 рисунков, 11 таблиц и 91 схему. Список цитируемой литературы состоит из 190 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. "Трет-амино эффект"

Масс-спектры ИЭ 2-пирролидинобензилиденмалонитрила 1, 2-пиперидинобензилиденмалонитрила 2 и продуктов (3,4) их циклизации в растворе (Схема 1) очень схожи для каждой пары изомеров: все интенсивные пики ионов имеют одинаковое значение m/z , а их интенсивности отличаются незначительно.

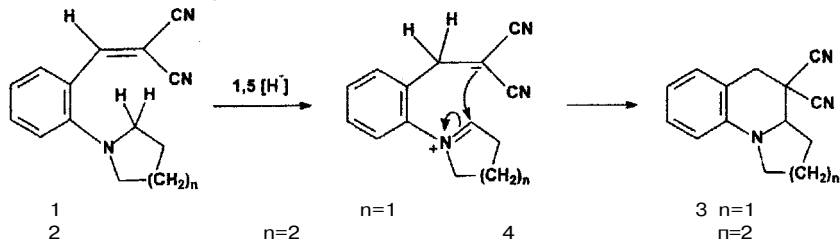


Схема 1. Циклизация орто-винил-N,N-диалкиланилинов 1,2 через "трет-амино эффект" (1,5-гидридный сдвиг).

Спектры ДИС, зарегистрированные для M^{+*} , также идентичны для каждой пары изомеров (Рисунок 1), что согласуется с трансформацией их молекулярных ионов в общую структуру (или совокупность структур) до фрагментации. Следовательно, в условиях ИЭ исследуемые соединения (1,2) подвергаются циклизации по механизму "трет-амино эффекта" (Схема 2). Первым шагом трансформации молекулярных ионов 1 и 2 является 1,5-гидридный сдвиг с образованием ионов A_1 , которые далее подвергаются циклизации с образованием M^{+*} соединений 3 и 4 соответственно.

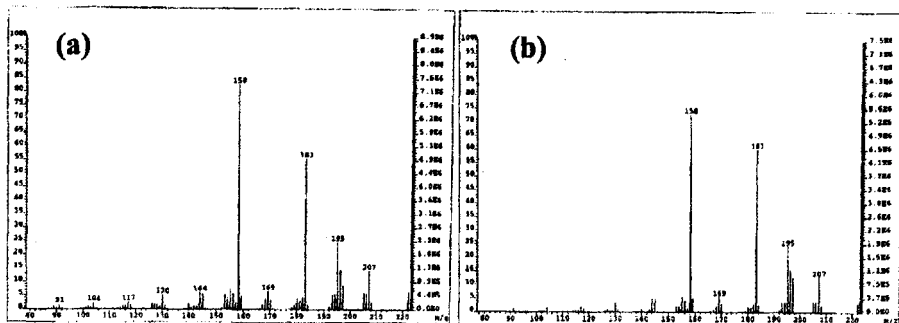


Рисунок 1. Спектры ДИС ($V/E = \text{const}$) M^+ соединений 1 (а) и 3 (б).

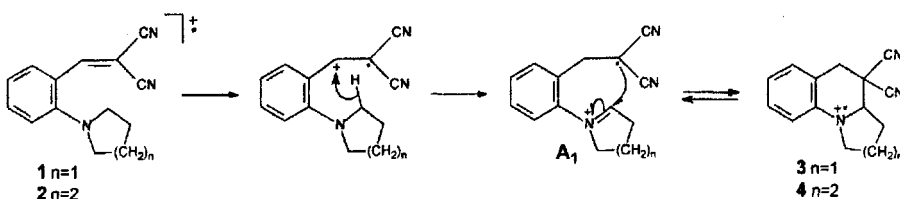


Схема 2. Трансформация 1 и 2 в циклические изомеры 3 и 4 в условиях ИЭ.

Основные пики в спектрах ИЭ всех четырех соединений принадлежат M^{++} и ионам $[M-C_3HN_2]^+$. Последние образуются в результате выброса $\cdot CH(CN)_2$ радикала из M^{++} и имеют одинаковую структуру в случае каждой пары изомеров. Этот процесс требует предварительной трансформации исходной структуры M^{++} 1-4, которая включает разрыв C_2-C_3 связи хинолинового цикла с образованием иона A_1 . Последующая 1,2-миграция атома водорода (ион A_2) и циклизация с выбросом $\cdot CH(CN)_2$ радикала приводит к образованию циклического иона В (Схема 3).

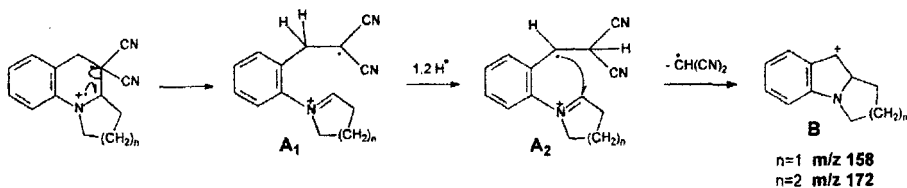


Схема 3. Потеря $CH(CN)_2$ радикала из M^{++} соединений 1-4.

Другой интенсивный пик в спектрах ИЭ соединений 1-4 соответствует иону $[M-C_3H_2N]^+$. Результаты тандемной масс-спектрометрии продемонстрировали его прямое образование из M^{++} в результате потери $\cdot CH_2CN$ радикала. Как и в предыдущем случае ключевую роль в его образовании играет последовательная трансформация M^{++} соединений 1-4 в ионы A_1 и A_2 . Ион A_2 далее трансформируется с миграцией циано-группы (ион A_3) и атома водорода (ион A_4), за которыми следует циклизация с элиминированием $\cdot CH_2CN$ радикала (ион С, Схема 4).

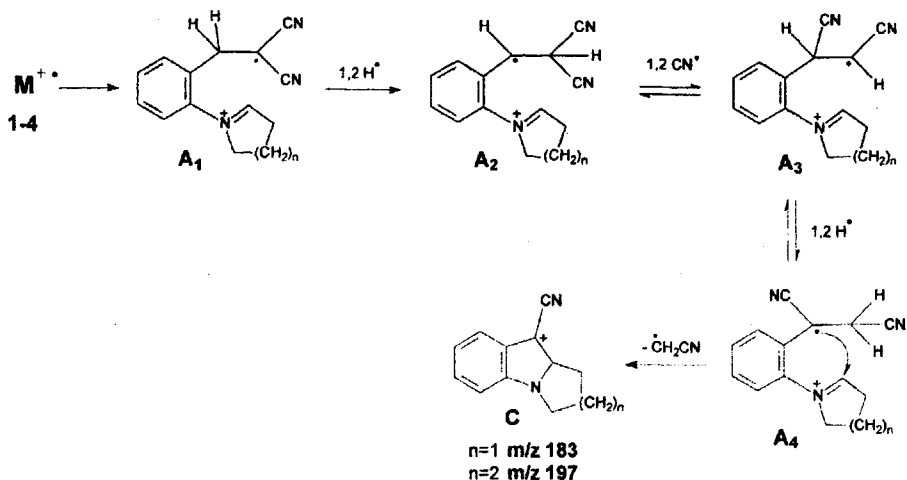


Схема 4. Потеря $\cdot\text{CH}_2\text{CN}$ радикала из $\text{M}^{+\bullet}$ соединений 1-4.

Помимо фрагментных ионов В и С (Схемы 3 и 4), $\text{M}^{+\bullet}$ соединений 1-4 теряют атом водорода с образованием четноэлектронных ионов D. Последовательное элиминирование двух молекул HCN из ионов $[\text{M}-\text{H}]^+$ приводит к образованию ионов G и H соответственно. Еще одним процессом общим для всех исследуемых соединений является образование иона $[\text{M}-\text{CN}]^+$ (ион E), который элиминирует молекулу этилена (ион F). Ион В, образующийся из молекулярных ионов соединений 1 и 3, теряет молекулу этилена (ион I), тогда как в случае соединений 2 и 4 он элиминирует этилен и пропилен (ион J). Потеря алкена в обоих случаях затрагивает пяти- (1,3) и шестичленный (2,4) гетероцикл, причем ион с m/z 130 (ион I для 1,3 и ион J для 2,4), имеет одинаковую структуру в случае всех соединений. Ион С элиминирует молекулу HCN, образуя ион K (1-4), а также молекулы этилена (ион L для 1 и 3) и пропилена (ион N для 2 и 4) (Схема 5).

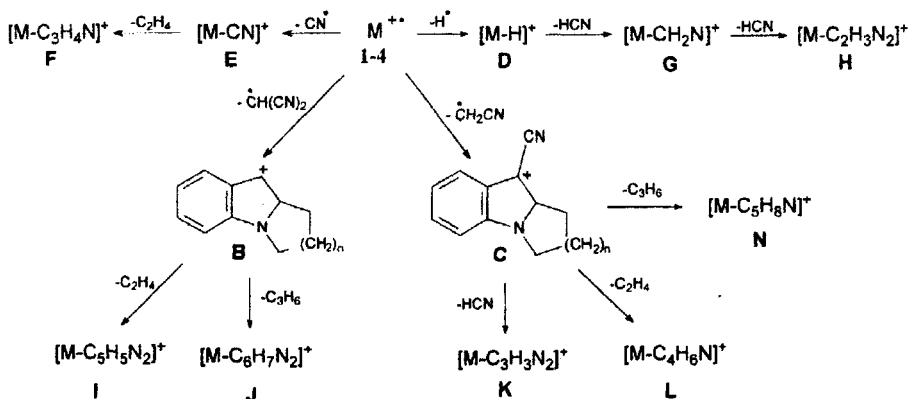
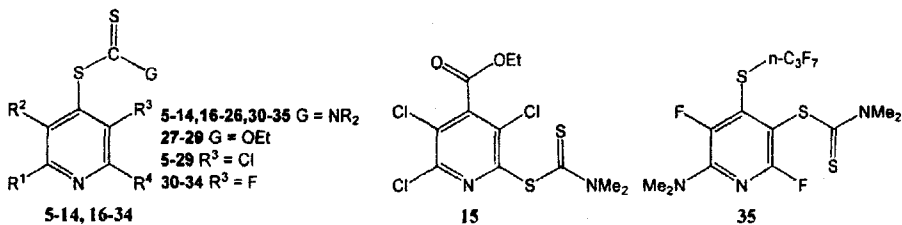


Схема 5. Фрагментация соединений 1-4 в условиях ИЭ.

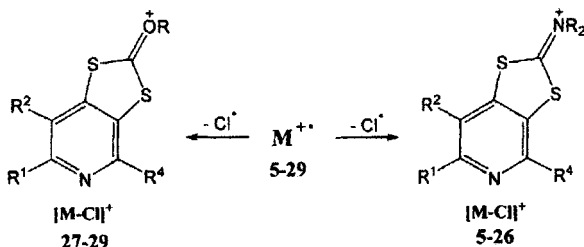
Таким образом, циклизация 2-пирролидинобензилиденмалонитрила 1 и 2-пиперидинобензилиденмалонитрила 2 в соответствующие 1,2,3,3а-тетрагидро-5Н-пирроло[1,2-а]хинолин-4,4-дикарбонитрил (3) и 2,3,4,4а,5,6-гексагидробензо[с]-хинолизин-5,5-дикарбонитрил (4) в условиях ионизации электронами протекает аналогично циклизации исходных соединений в растворе при нагревании.

2. Циклизация N,N-диалкилдитиокарбамат- и алкилсантогенат-производных полнгалогенпиридинов в газовой фазе и растворе

Полихлорпиридины, содержащие N,N-диалкилдитиокарбаматные и алкилсантогенатные группы в положении 2 и 4 пиридина, подвергаются внутримолекулярной циклизации в растворе и в газовой фазе в условиях ИЭ. На примере соединений 5-35 было изучено влияние природы уходящей группы и присутствия электроноакцепторных заместителей (Cl, F, CN, CCl₃, CF₃, COOEt) на процесс циклизации.



Молекулярные ионы полихлорпиридинов 5-29 нестабильны. Соответствующие пики зачастую отсутствуют в спектрах ИЭ, а пик с наибольшим значением m/z принадлежит иону [M-Cl]⁺. Этот пик является очень интенсивным и для некоторых соединений составляет 40-50% в ПИТ. Высокая интенсивность пиков ионов [M-Cl]⁺ в спектрах соединений 5-29 является результатом атаки орто-положения пиридинового кольца атомом серы N,N-диалкилдитиокарбаматной и алкилсантогенатной групп (Схема 6). Масс-спектры ДИС подтвердили циклическую структуру ионов [M-Cl]⁺.



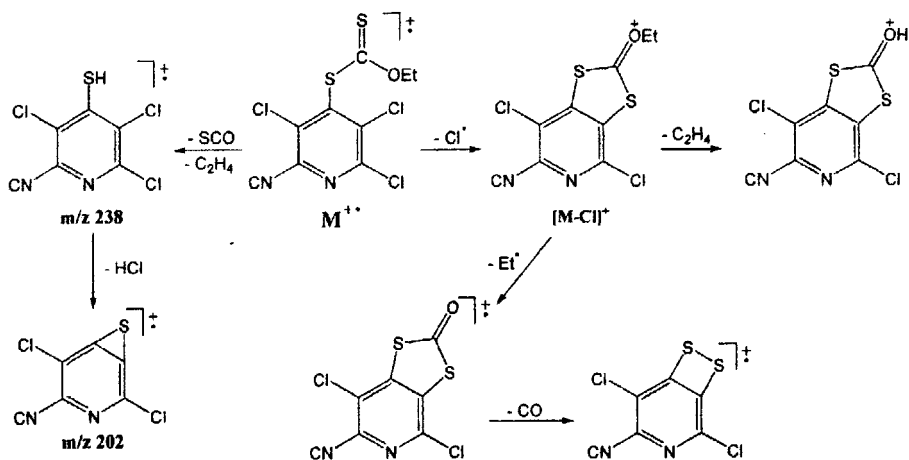
Суммарная относительная интенсивность (% ПИТ) ионов [M-R²]⁺ и [M-R³]⁺ может рассматриваться в качестве параметра для количественной оценки циклизации исследуемых соединений. Атом хлора является лучшей уходящей группой в ряду заместителей, находящихся в орто-положении к дитиогруппе, а предпочтительность

образования циклических ионов в зависимости от природы уходящего орто-заместителя уменьшается следующим образом: $\text{Cl} > \text{COOEt} > \text{CF}_3 > \text{F} > \text{CN}$.

Присутствие электрооакцепторных групп в положении 2 пиридинового кольца является основным условием циклизации исследуемых соединений в растворе. Масс-спектрометрическое изучение этих систем приводит к схожим выводам для циклизации в газовой фазе в условиях ионизации электронами.

На первой стадии фрагментации соединений 5-29, атом серы дитио-группы атакует орто-положение пиридинового кольца. Следовательно, нуклеофильная способность атома серы очень важна. Масс-спектры демонстрируют, что длина и разветвленность алкильных заместителей, а также природа и размер гетероциклического заместителя в дитио-группе оказывают существенное влияние на нуклеофильные свойства гетероатома и, как следствие, выход циклических продуктов. Для корректной оценки степени циклизации следует учитывать интенсивность вторичных фрагментных ионов. Так, в случае N,N-дибензилдитиокарбаматов интенсивность ионов $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ в четыре раза ниже чем для этилпроизводных. Однако, это не означает уменьшения выхода циклических продуктов. Бензильный разрыв в первичном ионе приводит к образованию двух вторичных ионов $[\text{M}-\text{Cl}-\text{C}_7\text{H}_7]^+$ и $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$. В результате, суммарная интенсивность пика первичного иона $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ и пиков вторичных ионов ($[\text{M}-\text{Cl}-\text{C}_7\text{H}_7]^+$ и $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$) составляет более 50% полного ионного тока, т.е. эффективность циклизации очень высока.

Электронодонорные свойства атома кислорода ниже, чем атома азота. В результате, относительное количество ионов $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ заметно уменьшается при переходе от дитиокарбаматов к ксантогенатам.



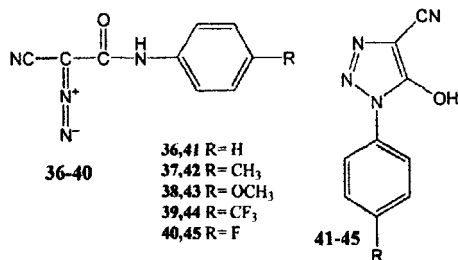
На схеме 7 изображены первичные направления фрагментации молекулярных ионов алкилксантогенатов. Помимо циклизации M^{++} этих соединений могут выбрасывать одновременно молекулы SCO и C_2H_4 в результате конкурирующих между собой процессов. Образующийся ион с m/z 238 относительно стабилен и может использоваться в качестве удобного критерия в распознавании изомеров. Его последующая фрагментация с элиминированием молекулы HCl приводит к иону с m/z 202.

Соединения 30-33 являются фторными аналогами хлор-производных 5,10,12 и 19. Тем не менее, их масс-спектры ИЭ существенно отличаются. Так, M^{++} соединений 30-33 стабильны (4,0%-25.3%), а интенсивность пиков ионов $[M-F]^+$ ионов составляет менее 1%, что согласуется с затрудненностью процесса циклизации в данном случае. Схожая ситуация наблюдается и в жидкой фазе. Природа алкильного заместителя в дитиокарбаматной группе не влияет на относительное количество циклических ионов $[M-F]^+$, тем не менее, она оказывает влияние на стабильность M^{++} .

На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что существуют определенные аналогии между процессами циклизации соединений 5-34 в растворе и газовой фазе в условиях ИЭ. Нуклеофильность атома серы и природа уходящей группы в 5-34 являются ключевыми факторами, способствующим циклизации. Присутствие двух дитиокарбаматных групп в орто-положении друг к другу приводит к наилучшему, чем в любом другом случае, протеканию реакции, как в газовой фазе, так и в растворе. Изомерные полигалопиридины можно достаточно надежно различить с помощью масс-спектрометрии.

3. Циклизация депротонированных N-арил-2-диазо-2-цианоацетамидов в газовой фазе.

Известно, что N-арил-2-диазо-2-цианоацетамиды подвергаются циклизации в растворе в присутствии основания с образованием соответствующих 1-арил-4-циано-5-гидрокси-1,2,3-триазолов.



На положение равновесия сильное влияние оказывают свойства растворителей: равновесие смещено в сторону циклической структуры в полярных растворителях (вода, ДМСО, спирт ацетон, ацетонитрил), и в сторону диазосоединений в апротонных неполярных растворителях (бензол).

В данной работе была изучена циклизация депротонированных N-арил-2-диазо-2-цианоацетамидов (**36-40**) в газовой фазе с использованием химической ионизации отрицательных ионов (ХИОИ). МС/МС спектры (МИКЕ), зарегистрированные для депротонированных N-арил-2-диазо-2-цианоацетамидов (**36-40**) и соответствующих 1-арил-4-циано-5-гидрокси-1,2,3-триазолов (**41-45**) оказались абсолютно идентичными для каждой пары изомеров (Рисунок 2).

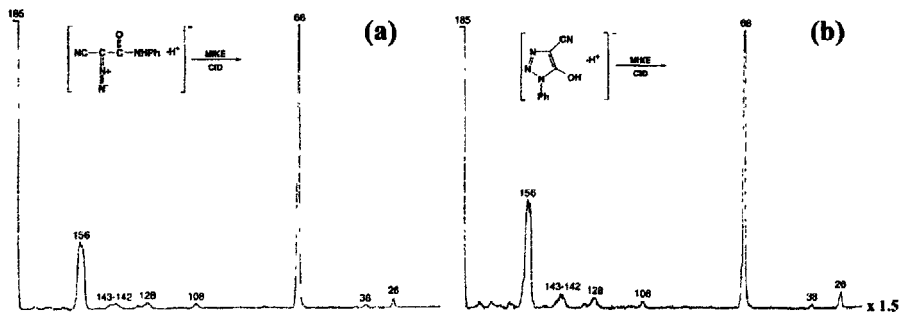


Рисунок 2. МИКЕ (ДИС) спектры ионов $[M-H]^-$ соединений **36** (a) и **41** (b)

Ионы $[M-H, -29]^-$ и m/z 66 составляют основную долю в ионном токе фрагментных ионов. Остальные пики менее интенсивны и соответствуют ионам $[M-H, -Ar]^-$ (m/z 108), $[CCN]^-$ (m/z 38), CN^- (m/z 26), а также ионам, образование которых обусловлено наличием заместителя R в ароматическом кольце: ионы $[M-H, -R]^-$ (m/z 184) в случае соединений **37, 39, 40, 42, 44, 45** и $[M-H, -CH_4]^-$ (m/z 199) в случае соединений **38, 43**.

Значения полуширины пиков ионов $[M-H, -29]^-$ (m/z 156) и m/z 66 оказались одинаковыми в случае диазосоединения **36** и соответствующего триазола **41**, что указывает на одинаковый механизм образования этих ионов из ионов $[M-H]^-$ и согласуется с предварительной трансформацией исходной структуры ионов $[M-H]^-$ этих соединений в одну или несколько общих структур до фрагментации.

Образование иона с m/z 66 возможно по двум различным механизмам, изображенным на схеме 8. Эти ионы (E и D) имеют одинаковую целочисленную массу, но разный состав. Образование иона со структурой E требует простого гетеролитического разрыва C-C связи в депротонированном N-арил-2-диазо-2-цианоацетамиде **36-40**, а его образование из 1-арил-4-циано-5-гидрокси-1,2,3-триазолов **41-45** возможно только с предварительным раскрытием триазольного цикла и образованием диазосоединения. Напротив, образование иона D возможно только из триазола и в случае диазосоединения требует его предварительной циклизации. Таким образом, установление структуры фрагментного иона с m/z 66 (E или D) дает ответ и на вопрос о структуре исходных ионов $[M-H]^-$ (триазол B или диазоамид A).

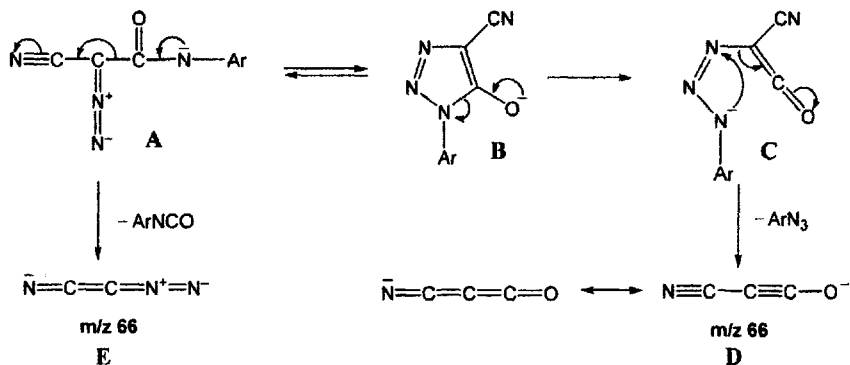


Схема 8. Образование иона с m/z 66 из ионов $[\text{M}-\text{H}]$ 36-45.

Измерение точной массы иона с m/z 66 в случае **36** и **41** с помощью МСВР доказало, что его состав соответствует фрагменту D. Спектры инверсии заряда (ИЗ^+), зарегистрированные для этого иона в случае N-фенил-2-диазо-2-цианоацетамида **36** и 1-фенил-4-циано-5-гидрокси-1,2,3-триазола **41**, оказались идентичны друг другу и согласуются со структурой иона D (Рисунок 3).

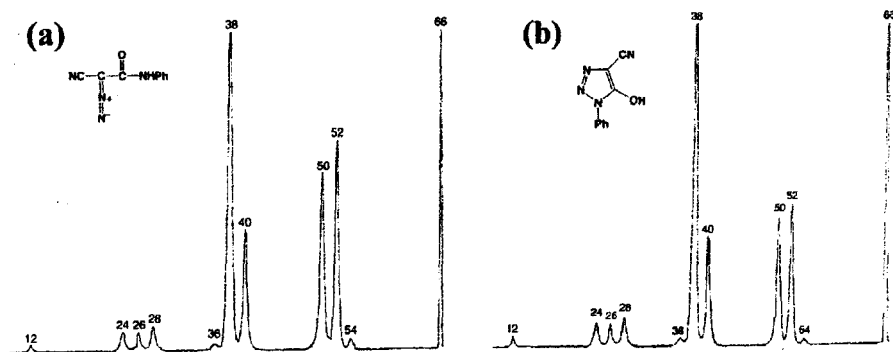
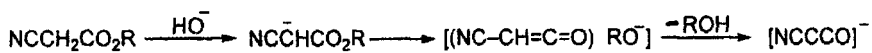


Рисунок 3. Спектры ИЗ^+ иона $[\text{NCCCCO}]^-$ (m/z 66) для **36** (a) и **41** (b).

Конечным доказательством структуры иона D для ионов с m/z 66 в случае обоих изомеров **36** и **41** является полное совпадение их спектров ИЗ с аналогичным спектром иона $[\text{NCCCCO}]^-$, генерированного специально из алкилового эфира ($\text{R}=\text{Me}$, Et) цианоуксусной кислоты по реакции:



Следует особо отметить ион $[\text{M}-\text{H}-29]^-$. Он не наблюдался при изучении газофазной циклизации N-метил производных и связан с протеканием процессов затрагивающих бензольное кольцо.

Моделирование процесса циклизации в газовой фазе с помощью квантово-химических расчетов показало, что для циклизации депротонированного N-фенил-2-диазо-2-цианоацетамида **36** (ион A) в ион $[M-H]^-$ 1-фенил-4-циано-5-гидрокси-1,2,3-триазола **41**, системе необходимо преодолеть барьер активации в 8.5 ккал/моль, причем образование депротонированного **41** (ион B) является экзотермическим процессом (-15.8 ккал/моль).

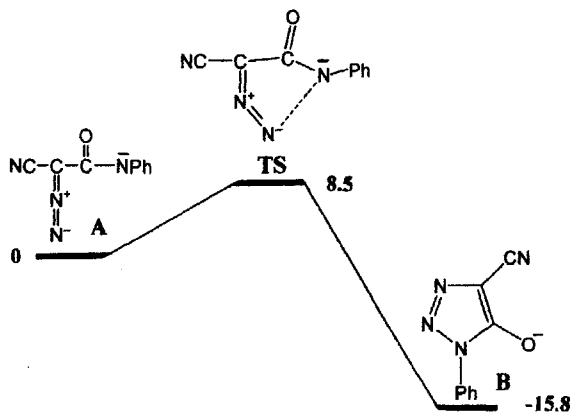


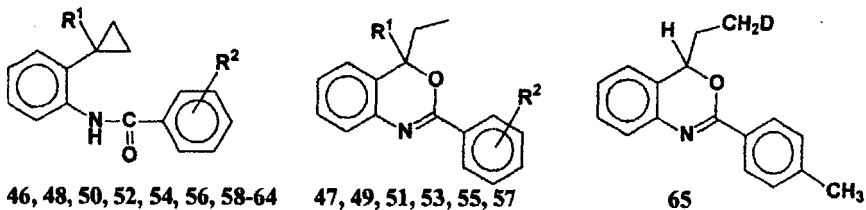
Рисунок 4. Циклизация иона $[M-H]^-$ **36** в ион $[M-H]^-$ соединения **41**. Относительные значения энергий (в ккал/моль) в приближении теории B3LYP/6-311++G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d,p).

Таким образом, также как и в растворе в газовой фазе депротонированные N-арил-2-диазо-2-цианоацетамиды (**35-40**) подвергаются циклизации с образованием соответствующих 1-арил-4-циано-5-гидрокси-1,2,3-триазолов (**41-45**).

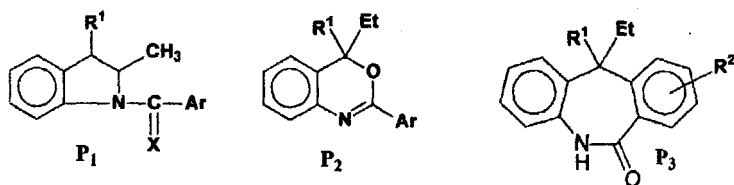
4. Циклизация замещенных N-(орто-циклопропилфенил)ариламидов в условиях химической ионизации и химической ионизации при атмосферном давлении

По сравнению с процессами, инициируемыми ИЭ, условия химической ионизации (ХИ) с регистрацией положительных ионов, обеспечивающие протонирование молекул, по характеру первичных ионизационных процессов значительно ближе к катионным реакциям, протекающим в растворе. Принимая это во внимание, были исследованы газофазные превращения протонированных молекул замещенных N-(орто-циклопропилфенил)ариламидов, генерируемых в условиях ХИ и химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД).

N-(орто-циклопропилфенил)ариламиды обладают тремя центрами для внутримолекулярного взаимодействия с малым циклом (амидный N, карбонильный O и орто-положение Ar). Поэтому, теоретически, по меньшей мере, три гетероциклических структуры (P_1 - P_3) могут образоваться в результате трансформации исходного иона MH^+ .



46, 47 $R^1=H$, $R^2=4\text{-MeO}$; 48, 49 $R^1=H$, $R^2=4\text{-NO}_2$; 50, 51 $R^1=H$, $R^2=4\text{-Me}$; 52, 53 $R^1=H$, $R^2=4\text{-Cl}$;
 54, 55 $R^1=H$, $R^2=3\text{-MeO}$; 56, 57 $R^1=H$, $R^2=4\text{-Br}$; 58 $R^1=H$, $R^2=H$; 59 $R^1=CH_3$, $R^2=H$; 60 $R^1=H$,
 $R^2=2\text{-Cl}$; 61 $R^1=CH_3$, $R^2=2\text{-Cl}$; 62 $R^1=CH_3$, $R^2=4\text{-Br}$; 63 $R^1=H$, $R^2=2\text{-Br}$; 64 $R^1=CH_3$, $R^2=2\text{-Br}$.



Масс-спектры ХИАД соединений 46-64 характеризуются очень интенсивными пиками устойчивых ионов MH^+ , поэтому для получения структурной информации, а также сведений о возможных превращениях протонированных молекул всех исследуемых соединений до фрагментации были зарегистрированы спектры ДИС ($V/E=\text{const}$). Эти спектры для каждой пары изомерных N-(орто-циклопропилфенил)-ариламинов и соответствующих бензоксазинов очень схожи (Рисунок 5).

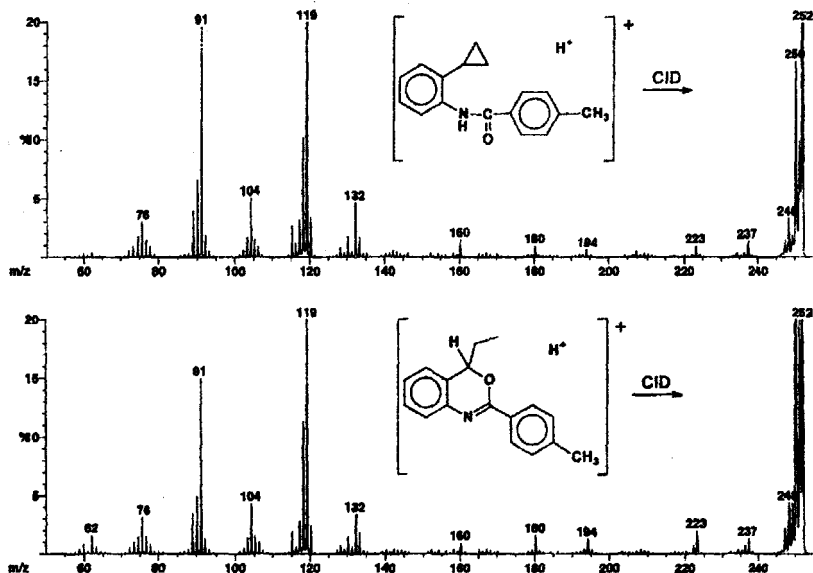


Рисунок 5. Спектры ДИС ($V/E=\text{const}$) ионов MH^+ (ХИАД) соединений 50 и 51.

Все пики ионов имеют одинаковые значения m/z , а их интенсивности отличаются незначительно. Такое сходство спектров ДИС для каждой пары изомеров согласуется с трансформацией их MH^+ в газовой фазе до фрагментации в одну или несколько общих структур. Первичные ионы образуются при отщеплении из MH^+ заместителя R^2 , этильного радикала и молекулы этана (Схема 9). Протекание двух последних процессов из протонированных оксазинов очевидно, а их появление в спектрах циклопропанов свидетельствует об орто-взаимодействии с раскрытием малого цикла и образованием гетероциклических структур (оксазинов или бензоазепинов). Важно отметить, что для соединений с $R^1=CH_3$ пик иона С либо не наблюдается вовсе, либо его интенсивность ниже 0.1%. Метильная группа в малом цикле препятствует атаке бензольного ядра на карбокатионный центр раскрытого циклопропанового кольца (Схема 9). Причиной этому могут быть либо повышенная устойчивость третичного катиона, либо стерические препятствия. В результате, бензоазепиновый цикл не образуется ни в ионном источнике масс-спектрометра, ни в реакции с минеральными кислотами. Ионы D_2 могут, в определенной мере, свидетельствовать о полноте циклизации циклопропанов в оксазины. В случае электронодонорных заместителей R^2 различия в интенсивностях пиков этих ионов для изомерных пар отличаются не более, чем в 2 раза, тогда как, например, в масс-спектрах нитро- и бромпроизводных циклопропанов 48 и 56 пик этого иона отсутствует. Интенсивность пиков ионов Е также четко коррелирует с электронными свойствами заместителя R^2 . Количественная оценка влияния природы заместителя R^2 на образование фрагмента Е была интерпретирована нами в терминах констант Гамета.

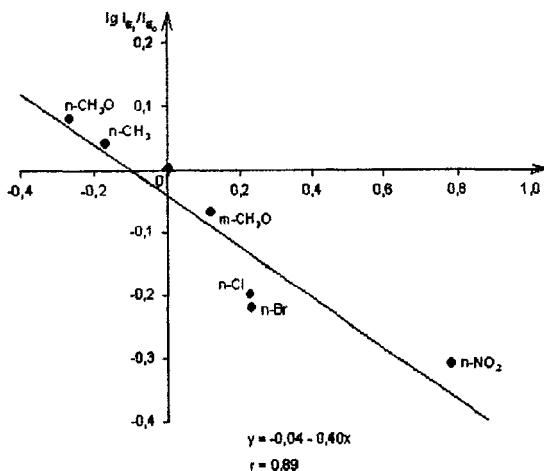


Рисунок 6. Зависимость $\lg(I_{Er}/I_{Eo})$ от σ - констант Гаммета заместителя R^2 .

На рисунке 6 представлена зависимость констант σ от $\lg(I_{Er}/I_{Eo})$, где I_{Er} интенсивность в ПИТ пиков ионов Е в спектрах 46, 48, 50, 52, 54, 56, а I_{Eo}

интенсивность ионов E в спектре соединения 58 ($R^2=H$). Зависимость экспериментально полученных значений $\lg(I_E/I_{E_0})$ от электронных параметров заместителя R^2 удовлетворительно описывается уравнением прямой $y = -0.04 - 0.40x$, с коэффициентом корреляции $r=0.89$. Константа реакции $\rho = -0.40 \pm 0.02$.

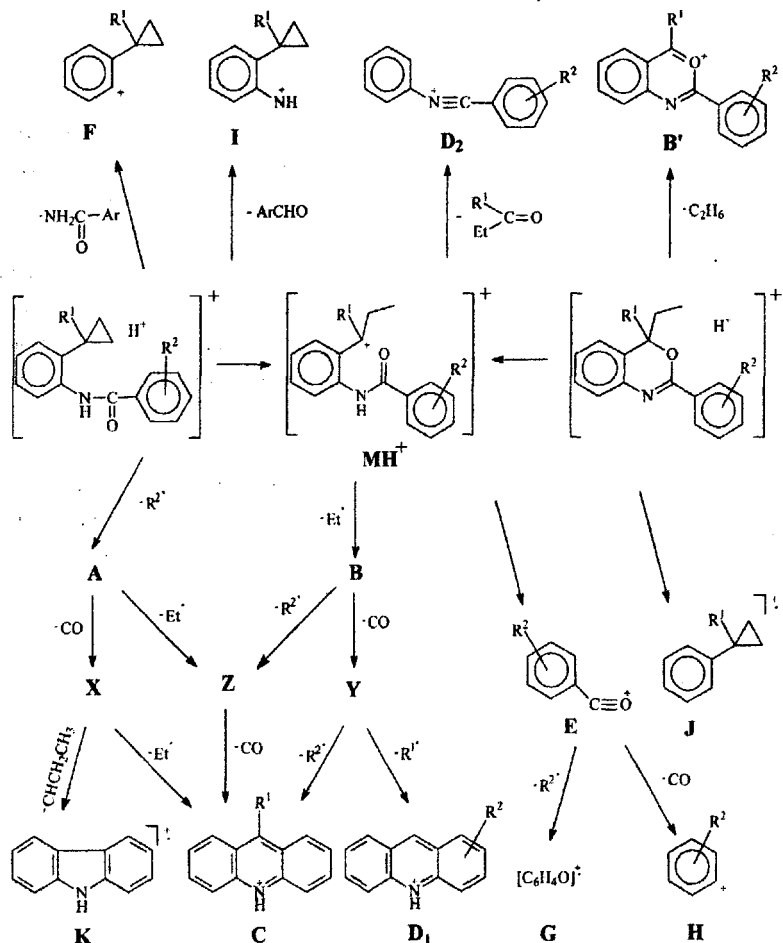


Схема 9. Основные направления фрагментации ионов MH^+ (ХИАД) соединений 46-64 в условиях ДИС.

Спектры ХИ (ДИС, $V/E=const$) протонированных молекул циклопропана 50 и изомерного бензоксазина 51 (газ-реагент - изобутан) также оказались близки друг другу. Основные направления фрагментации остаются аналогичными наблюдаемым при ХИАД, однако интенсивности пиков некоторых ионов заметно отличаются. Единственным различием во фрагментации ионов MH^+ соединений 50 и 51 в условиях ХИ является наличие в спектре бензоксазина 51 интенсивного пика,

соответствующего потерю из MH^+ молекулы этана. Интенсивность пика этого иона в спектре циклопропана 50 в 10 раз меньше.

Данные квантово-химических расчетов сродства к протону (СП) для различных положений соединения 50 показали, что циклопропильная группа оказывается наиболее выгодным для протонирования местом в молекуле. Протонирование циклопропильной группы приводит к ее раскрытию. Квантово-химические расчеты по оптимизации геометрии образующегося катиона показывают, что наиболее выгодной оказывается структура соответствующего бензилкатиона. Последующая атака карбонильным атомом кислорода (схема 10, направление 1, структура MH_1) или атомом углерода в орто-положении второго ароматического кольца (схема 10, направление 2, структура MH_2) ведет далее к образованию двух гетероциклических ионов, формально соответствующих протонированному гетероциклам P_1 и P_2 (стр. 12). Участие амидного атома азота в атаке образующегося карбокатиона стерически невыгодно. Выброс этильного радикала из ионов MH_1 и MH_2 приводит к образованию относительно стабильных нечетноэлектронных ионов V_1 и V_2 соответственно (Схема 10). Циклизация по направлению 1 с образованием бензоксазина 51 является наиболее вероятным процессом. Однако наличие в спектрах пиков ионов Y , C и D_1 свидетельствует об образовании бензазепинового цикла. Доля этого процесса невелика, но он, безусловно, протекает. В пользу этого свидетельствуют также и результаты изучения этой реакции в растворе.

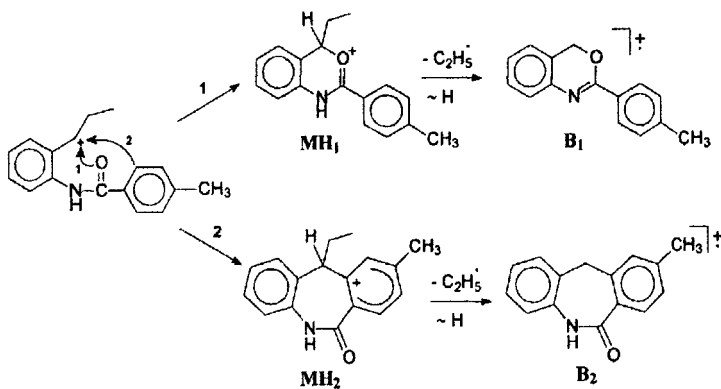


Схема 10. Возможные направления циклизации протонированного N-(орто-циклопропил-фенил)-4-метилбензамида 50.

В поддержку возможности протекания циклизации исследуемых фенилциклопропанов в газовой фазе свидетельствуют и данные квантово-химических расчетов. Реакция является экзотермической, а для преодоления барьера активации необходима энергия в 1.6 ккал/моль (Рисунок 7).

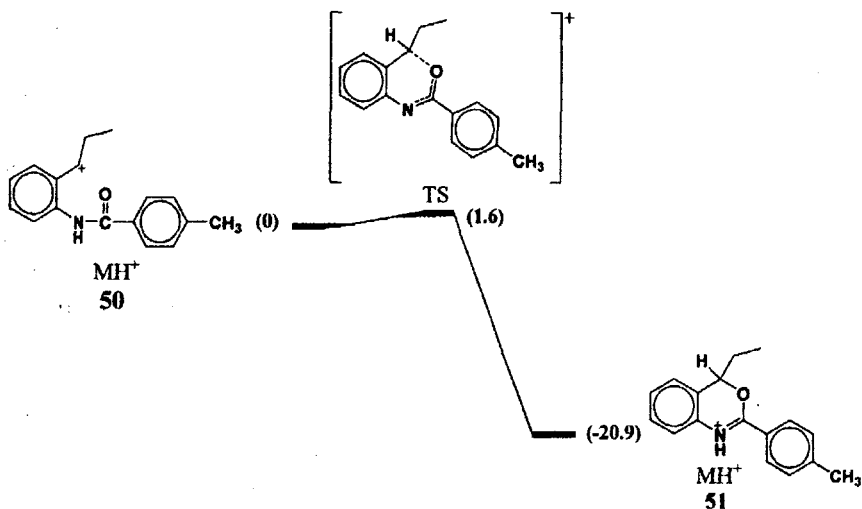
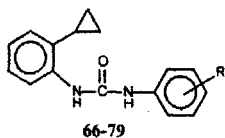


Рисунок 7. Превращение MH^+ соединения 50 в MH^+ соединения 51. Относительные значения энергий (в ккал/моль) в приближении теории B3LYP/6-311+G(d,p)// B3LYP/6-31G(d,p).

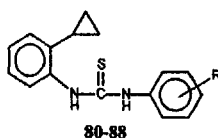
Таким образом, можно резюмировать, что в условиях химической ионизации изобутаном и химической ионизации при атмосферном давлении ионы MH^+ *N*-(орто-циклопропилфенил)ариламов претерпевают трансформацию с образованием стабильных протонированных молекул соответствующих бензоксазинов и бензазепинов. Аналогичный процесс протекает в условиях электронной ионизации и в растворе при обработке исходных соединений сильными минеральными кислотами. Результаты квантово-химических расчетов также доказывают возможность протекания циклизации в газовой фазе. При введении метильной группы в малый цикл бензазапины не образуются. Для прогнозирования химической реакции в растворе спектры ХИ и ХИАД в данном случае оказались не более информативными, чем спектры ЭИ.

5. Циклизация *N*-(орто-циклопропилфенил)-*N'*-арил мочевины и тиомочевины в газовой фазе и растворе.

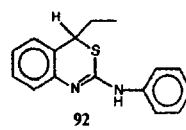
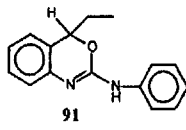
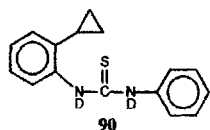
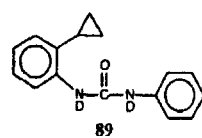
N-(орто-циклопропилфенил)-*N'*-арилмочевины (66-79) и *N*-(орто-циклопропилфенил)-*N'*-арилтиомочевины (80-88) изучены в условиях, когда газофазные исследования предшествуют экспериментам в растворе и используются для прогнозирования протекания последних. Эти соединения обладают четырьмя нуклеофильными центрами (N1, N2, атом кислорода (66-79) или серы (80-88), и орто-положение второго ароматического кольца) для атаки заряженной циклопропильной группы.



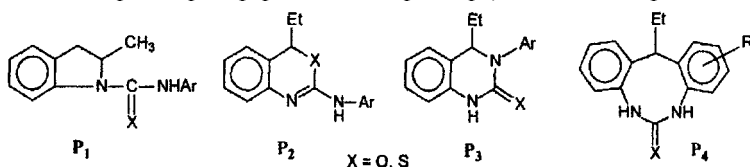
66-R=H, 67-R=p-Me, 68-R=p-OMe, 69-R=p-Cl,
70-R=p-F, 71-R=p-CN, 72-R=p-COOEt, 73-R=p-i-Pr,
74-R=p-NO₂, 75-R=p-SMe, 76-R=p-OEt, 77-R=m-Me,
78-R=m-OMe, 79-R=m-Cl



80-R=H, 81-R=p-Me, 82-R=p-Et, 83-R=p-OEt,
84-R=p-F, 85-R=m-Me, 86-R=o-OMe, 87-R=o-Et,
88-R=o-COOMe



Поэтому, теоретически, как минимум четыре продукта (P₁-P₄) могут образовываться при их трансформации как в растворе, так и газовой фазе.



Для определения направления трансформации соединений **66-88** в газовой фазе были зарегистрированы их спектры ИЭ, а с помощью tandemной масс-спектрометрии (Рисунок 8) и МСВР определены основные направления фрагментации их молекулярных ионов (Схема 11). Как правило, наиболее интенсивные пики в масс-спектрах ИЭ N'-(орто-циклопропилфенил)-N'-арилмочевин и тиомочевин принадлежит ионам [M-C₂H₄]⁺. Потеря C₂H₄ из M⁺ **66-88** согласуется с орто-взаимодействием заместителей, сопровождающимся раскрытием циклопропанового кольца (A) (Схема 11). Изучение D-меченых аналогов **89** и **90** демонстрирует, что при элиминировании молекулы этилена из M⁺ происходит преимущественная потеря атомов водорода метиленовых групп малого цикла. Менее интенсивный пик соответствующий иону [M-C₂H₅]⁺ может быть объяснен миграцией атома водорода в Ai с образованием иона Ai и последующей потерей этильного радикала (D).

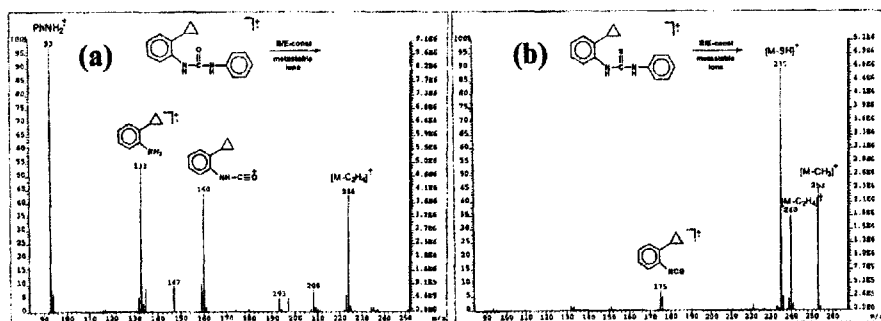


Рисунок 8. Спектры метастабильных ионов (B/E-const) M⁺ соединений **66** (a) и **80** (b).

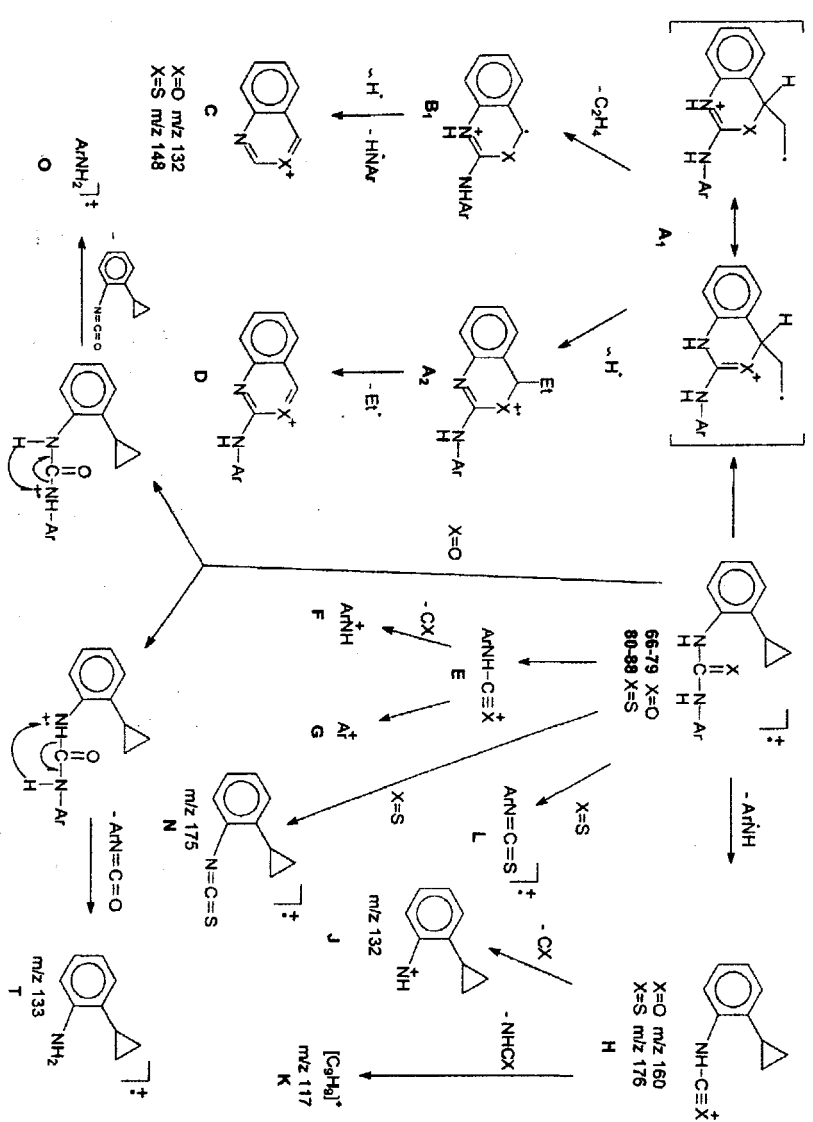


Схема 11. Фрагментация соединений 66-88 в условиях ИЭ.

Потеря молекулы этилена из A_1 приводит к иону V_1 , который в свою очередь распадается с образованием относительно стабильного четноелектронного иона S . Образование нечетноелектронных ионов O и T , соответствующих молекулярным ионам замещенных анилинов, идет непосредственно из молекулярных ионов через четырехчленное переходное состояние. Соответствующие пики очень интенсивны в масс-спектрах ИЭ мочевины и мало интенсивны в случае тиомочевины. Спектры ДИС, зарегистрированные для M^{++} соединения 89 демонстрируют, что в ионах O и T остается 0-2 атома дейтерия. Сравнение спектров ДИС немеченых (66,80) и 62-меченых аналогов (89,90) позволяет предположить протекание частичного скрамблинга атомов водорода в M^{++} исследуемых соединений. Атомы протия могут мигрировать из циклопропильной группы, а предполагаемый Н/Д-обмен может быть представлен схемой 12. Орто-положения ароматического кольца также должны рассматриваться в качестве возможных мест водородного обмена.

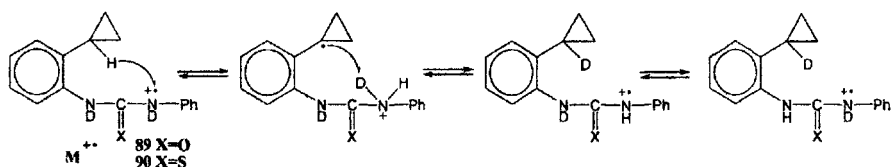


Схема 12. Внутримолекулярный D/H-обмен в M^{++} соединений 89 и 90.

Ионы E и H образуются в результате α -разрыва, инициируемого радикальным центром, расположенным на гетероатоме (O и S). Потеря молекул CX и $NHCX$ ($X=O, S$) из этих ионов приводит к образованию ионов F, G, J и K .

Другими принципиальными процессами, протекающими при фрагментации тиомочевины 80-88, являются потеря радикалов CH_3^{\bullet} и SH^{\bullet} из M^{++} (Рисунок 8, б), а также выброс SH^{\bullet} из иона $[M-C_2H_4]^{++}$.

Потеря метильного радикала может быть объяснена возможностью трансформации M^{++} соединений 80-88 в условиях ЭИ в семичленные гетероциклы (Схема 13).

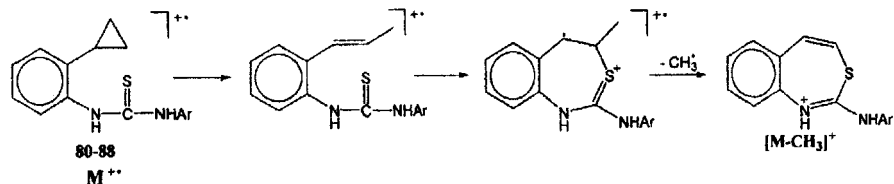


Схема 13. Потеря метильного радикала из M^{++} соединений 80-88.

Еще одной особенностью, характерной только для мочевины 66-79, является образование иона $[M-C_3H_5O]^+$. Этот процесс является двухступенчатым и реализуется по двум различным механизмам. Его протекание не может быть объяснено выбросом нейтральных частиц CO и H^{\bullet} из ионов $[M-C_2H_4]^{++}$ и $[M-C_2H_3]^+$, имеющих структуры

B_1 и D соответственно, поэтому следует учесть возможность существования этих ионов с альтернативными структурами P_3 и P_4 (стр.17).

Аналогичные перегруппировочные процессы имеют место и в случае химической ионизации (газ-реагент - изобутан) циклопропанов 66-88 (Рисунок 9).

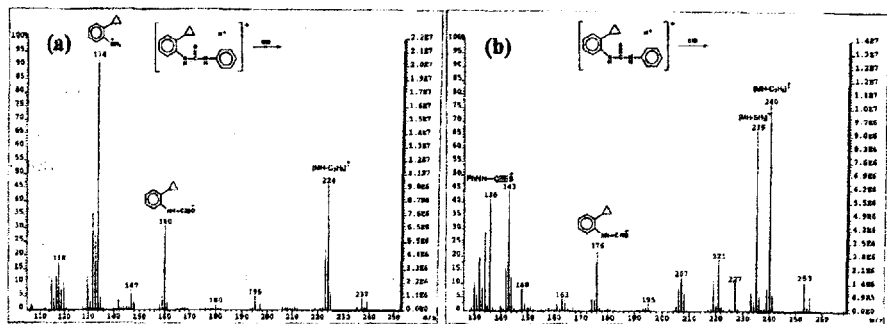


Рисунок 9. Спектры ДИС (V/E-const) ионов MH^+ соединений 66 (a) и 80 (b).

Направления фрагментации в условиях ХИ могут быть объяснены образованием MH^+ , отличающихся местом протонирования. Интенсивность фрагментации зависит от количества образующихся изомерных ионов и их стабильности. Например, ион $[MH-C_2H_5]^+$ обусловлен протонированием циклопропильной группы и последующим взаимодействием орто-заместителей. Фрагментация MH^+ , протонированных по атомам азота, приводит к ионам с m/z 132, 134, 160 для мочевины 66 и m/z 134, 136, 176 для тиомочевины 80. Протонирование циклопропильной группы приводит к ее раскрытию. Квантово-химические расчеты по оптимизации геометрии образующегося катиона показывают, что наиболее выгодной оказывается структура соответствующего бензилкатиона. Следует отметить, что разница в нуклеофильности между атомом серы и другими положениями в тиомочевине 80 больше чем между атомом кислорода и другими положениями в мочевины 66. Поэтому тиазин должен быть основным продуктом взаимодействия тиомочевин 80-88 с кислотами, хотя образование семичленного цикла, представленного на схеме 13 также не должно исключаться. Мочевины 66-79, помимо оксазина P_2 , должны реагировать с образованием гетроциклов P_3 и P_4 .

Квантово-химические расчеты демонстрируют, что образование бензоксазина P_2 и бензодиазина P_3 в случае 66 является экзотермическими процессами (-20.6 и -5.6 ккал/моль соответственно), тогда как образование P_4 - эндотермический процесс (10 ккал/моль). Так как барьер активации в случае образования P_2 очень мал (0.4 ккал/моль, TS2), его образование является как термодинамически, так и кинетически наиболее выгодным процессом (Рисунок 10).

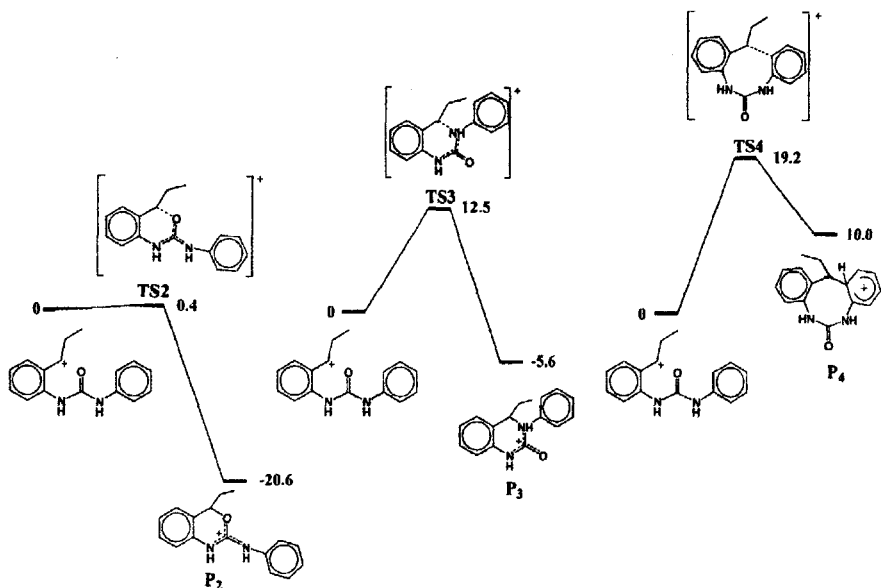


Рисунок 10. Трансформация MH^+ мочевины 66, протонированной по циклопропильной группе, в протонированные P_2 - P_4 . Относительные энергии (в ккал/моль), рассчитанные в условиях B3LYP/6-311 +G(d,p)//B3LYP/6-3 1G(d,p).

В условиях газофазного эксперимента (ХИ, изобутан, СП=193.6 ккал/моль), внутренняя энергия MH^+ [$E_{\text{вн}} = \text{СП}(\text{мочевина } 66) - \text{СП}(\text{газ-реагент})$] для мочевины 66, протонированной по циклопропильной группе, составляет 29.5 ккал/моль и оказывается достаточной для преодоления барьера активации любой из трех реакций. Принимая во внимание стабильность циклических ионов, а также энтропийный фактор, который будет благоприятствовать образованию шестичленных гетероциклов, образование бензоксазина P_2 и бензодиазина P_3 является предпочтительными процессами, хотя образование P_4 также возможно.

Для подтверждения масс-спектральных выводов два модельных соединения (N-(орто-циклопропилфенил)-N'-фенилмочевина 66 и N-(орто-циклопропилфенил)-N'-фенилтиомочевина 80 были обработаны растворами концентрированных минеральных кислот. В случае тиомочевины 80 (Рисунок 11, б), хроматограмма содержит только один пик, соответствующий 4-этил-N-фенил-4Н-3,1-бензтиазин-2-амину 92. В случае мочевины 66 на хроматограмме присутствуют два пика, соответствующие двум изомерным соединениям с m/z 252 в качестве молекулярных ионов (Рисунок 11, а). Потеря C_2H_5^+ из M^{++} характерна для обоих изомеров. Наиболее интенсивный пик (пик 1 (96.5%); Рисунок 11, а) принадлежит 4-этил-N-фенил-4Н-3,1-бензоксазин-2-амину 91. К сожалению, количество второго изомера (пик 2 (3.5%); Рисунок 11, а) оказалось недостаточно для выделения и доказательства его структуры с помощью ЯМР и ИК. Вероятно, он соответствует альтернативной

гетероциклической структуре 4-этил-3-фенил-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-она (P₃), т.к. линейная (66) и циклическая (P₄) мочевины не проходят через хроматографическую колонку. Попытки варьирования температуры реакции и природы кислоты не привели к увеличению выхода этого соединения.

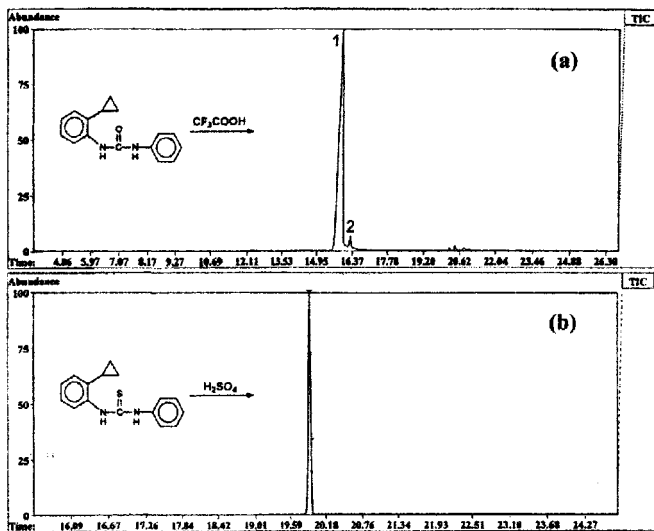


Рисунок 11. ГХ/МС анализ реакционной смеси для соединений 66 (а) и 80 (b).

Изучение фрагментации Л^г-(ор/ло-циклопропилфенил)-Л^г-аршшочевин (66-79) и Л^г-(о/?/и0-циклопроилфенил)-#-арилтиомочевин (80-88), в условиях ИЭ и ХИ показало, что основным направлением трансформации их М⁺ и МН⁺ в газовой фазе является образование бензоксазинового (в случае 66-79) и бензотиазинового (в случае 80-88) циклов. Результаты квантово-химических расчетов также доказали протекание циклизации в газовой фазе с предпочтительным образованием оксазинового цикла в случае мочевины 66. Гетероциклы, полученные в растворе, оказались аналогичными предсказанным на основе газофазных экспериментов. Обработка *N*-{орто-циклопропилфенил}-Л^г-арилмочевин (66-79) и Л^гЧоршо-циклопропилфенил)-./У^г-арилтиомочевин (80-88) концентрированными растворами сильных кислот оказалась удобным методом синтеза замещенных бензоксазинов и бензотиазинов.

ВЫВОДЫ

1. На примере представителей нескольких классов органических соединений установлены аналогии протекания внутримолекулярных химических реакций в ионном источнике масс-спектрометра и в растворах.
2. Изучение 2-пирролидинобензилиденмалонитрила и 2-пиперидинобензилиденмалонитрила в газовой фазе в условиях ИЭ продемонстрировало полную

- трансформацию их M^{++} в соответствующие 1,2,3,3а-тетрагидро-5Н-пирроло[1,2-а]хинолин-4,4-дикарбонитрил и 2,3,4,4а,5,6-гексагидробензо[с]-хинолизин-5,5-дикарбонитрил до фрагментации. Этот процесс оказался аналогичен циклизации исходных соединений в растворе при нагревании.
3. Продемонстрирована аналогия процессов циклизации полигалогенпиридинов, содержащих N,N' -диалкилдитиокарбаматные и алкилксантогенатные группы в растворе и газовой фазе в условиях ИЭ. Нуклеофильность атома серы и природа уходящей группы являются ключевыми факторами, влияющими на циклизацию. Присутствие двух дитиокарбаматных групп в *орто*-положении друг к другу приводит к наилучшему, чем в любом другом случае, протеканию реакции, как в газовой фазе, так и в растворе. Изомерные полигалопиридины можно надежно различать с помощью масс-спектрометрии.
 4. С помощью тандемной масс-спектрометрии показано, что в газовой фазе депротонированные N -арил-2-диазо-2-цианоацетамиды подвергаются циклизации с образованием соответствующих 1-арил-4-циано-5-гидрокси-1,2,3-триазолов. Этот процесс является прямой аналогией известной реакции трансформации исследуемых соединений в растворе в условиях катализа основаниями.
 5. В условиях химической ионизации изобутаном и химической ионизации при атмосферном давлении ионы MH^+ N -(*орто*-циклопропилфенил)ариламидов претерпевают трансформацию с образованием стабильных протонированных молекул соответствующих бензоксазинов и бензазепинов. Аналогичный процесс протекает в условиях электронной ионизации и в растворе при обработке исходных соединений сильными минеральными кислотами. При введении метильной группы в малый цикл бензазапины не образуются. Для целей прогнозирования химической реакции в растворе спектры ХИ и ХИАД в данном случае оказались не более информативными, чем спектры ЭИ. Результаты квантово-химических расчетов также доказывают возможность протекания циклизации в газовой фазе.
 6. Изучение фрагментации N -(*орто*-циклопропилфенил)- N' -арилмочевин и N -(*орто*-циклопропилфенил)- N' -арилтиомочевин в условиях ИЭ и ХИ, а также квантово-химические расчеты показали, что основным направлением трансформации их M^{++} и MH^+ в газовой фазе является образование бензоксазинового и бензотиазинового циклов. Гетероциклы, полученные в растворе, оказались аналогичными предсказанным на основе газофазных экспериментов. Обработка замещенных N -(*орто*-циклопропилфенил)- N' -фенилмочевин и N -(*орто*-циклопропилфенил)- N' -фенилтиомочевин концентрированными растворами сильных кислот оказалась удобным методом синтеза замещенных бензоксазинов и бензотиозинов.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Lobodin V.V., Fedotov A.N., Blumenthal T., Khrushcheva M.L., Lebedev A.T. Cyclization of the substituted N-(ortho-cyclopropylphenyl)-N'-phenyl ureas and thioureas in the gas phase and solution // Proc. XVI- International Mass Spectrometry Conference, Edinburgh, Scotland, 31 August - 5 September 2003. - № 815.
2. Samguina T.Yu., Lobodin V.V., Sipyaguin A.M., Karakhanova N.K., Efimova I.V., Lebedev A.T. Cyclization of alkyltrithiocarbonate, N,N-dialkyldithiocarbamate, alkylxanthate derivatives of polyhalogenated pyridines in gas and liquid phases // Proc. XVI- International Mass Spectrometry Conference, Edinburgh, Scotland, 31 August - 5 September 2003. - № 829.
3. Lobodin V.V., Ovcharenko V.V., Pihlaja K., Morzherin Yu.Yu. Lebedev A.T. 'Tert-amino effect' induced by electron ionization and comparison with thermal reaction in solution // Rapid Commun. Mass Spectrom. - 2004. - v.18. - p.724-728.
4. Samguina T.Yu., Lobodin V.V., Karakhanova N.K., Lebedev A.T., Sipyagin A.M. Cyclization of N,N-dialkyldithiocarbamate and alkylxanthate derivatives of polyhalogenated pyridines in the gas and liquid phases // Eur. J. Mass Spectrom. - 2004.- v. 10.-p. 57-62.
5. Lobodin V.V., Morzherin Yu.Yu., Lebedev A.T. Cyclization of deprotonated N-aryl-2-diazo-2-суаноacetamides in the gas phase // В сб. "VII Школа-конференция по органической химии", 6-11 июня 2004, Екатеринбург, - с. 390.
6. Дьяченко Е.В., Глухарева Т.В., Мезенова Е.В., Зыбима Н.А., Лободин В.В., Моржерин Ю. Ю. Масс-спектрометрическое изучение конденсированных хинолинов // Вестник УГТУ-УПИ, Сер. Химическая. - 2004. - Т. 37.- № 7. - С.76-79.
7. Лободин В.В., Овчаренко В.В., Чен П., Мочалов С.С., Пихлая К., Джонс П.Р., Самгина Т.Ю., Лебедев А.Т. Циклизация замещенных N-(орто-циклопропилфенил)ариламинов в условиях химической ионизации и химической ионизации при атмосферном давлении // Масс-спектрометрия. -2004. - Т. 1. -№ 2. - С.127-134.

Автор выражает признательность органикам синтетикам, без участия которых настоящая работы была бы невозможной. Изученные соединения были синтезированы группой д.х.н. Мочалова С.С. (МГУ им. М.В.Ломоносова), группой к.х.н. Сипягина А.М. (ИОХФ РАН, п. Черноголовка), группой д.х.н. Бакулева В.А. (УГТУ, г. Екатеринбург).

Отпечатано в отделе оперативной
печати Геологического ф-та МГУ
Тираж 100 экз. Заказ № 6

02.00

22 MAR 2005

000