

УДК 543.544

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ АМИНОСПИРТОВ В ВИДЕ СИЛИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ С ТРЕМЯ ДЕРИВАТИЗИРУЮЩИМИ РЕАГЕНТАМИ МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ

© 2022 г. И. В. Новикова<sup>а</sup>, Р. И. Новиков<sup>а</sup>, Ж. В. Смирнова<sup>а</sup>,  
С. С. Алексенко<sup>а, \*</sup>, В. Б. Кондратьев<sup>а</sup>

<sup>а</sup>Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии (ГосНИИОХТ)  
шоссе Энтузиастов, 23, Москва, 111024 Россия

\*e-mail: dir@gosniiocht.ru

Поступила в редакцию 25.11.2021 г.

После доработки 09.12.2021 г.

Принята к публикации 09.12.2021 г.

Разработаны подходы к разделению и идентификации одиннадцати β-аминоспиртов – маркеров азотсодержащих токсичных химикатов (V-газов, азотистых ипритов и VZ) методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием в виде триметил-(ТМС) и *трет*-бутилдифенилсилильных производных. Оптимизированы условия совместного силилирования β-аминоспиртов реагентами 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазаном (ГМДС), N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамидом (БСТФА) и *трет*-бутилдифенилхлорсиланом (ТБДФС). Для дериватизации β-аминоспиртов реагент ТБДФС предложен впервые. Показано, что оптимальными для обеспечения протекания дериватизации смеси всех β-аминоспиртов с ГМДС являются температура 40°C и время реакции 15 мин, с БСТФА – 60°C и 30 мин, с ТБДФС – 80°C и 45 мин. При этом в случае ГМДС необходимо введение активирующей добавки 0.02% иода, а для ТБДФС N-метилимидазола в соотношении 1 : 2. Реакционная способность β-аминоспиртов по отношению к силилирующим реагентам уменьшается в ряду N,N-диалкиламиноэтанола – N-алкилдиэтанол амины – триэтанол-амин – 3-хинуклидиол. Разделение структурных изомеров метилпропил- и метилизопропилэтанол-амина возможно только в виде ТБДФС-производных на неподвижной фазе средней полярности (VF–1701 MS). Пределы обнаружения β-аминоспиртов в виде ТМС-производных лежат в интервале 0.05–0.5 мкг/мл, а ТБДФС-производных – 0.2–0.8 мкг/мл. Полученные результаты позволяют достоверно идентифицировать β-аминоспирты в смеси в концентрациях >1 мкг/мл.

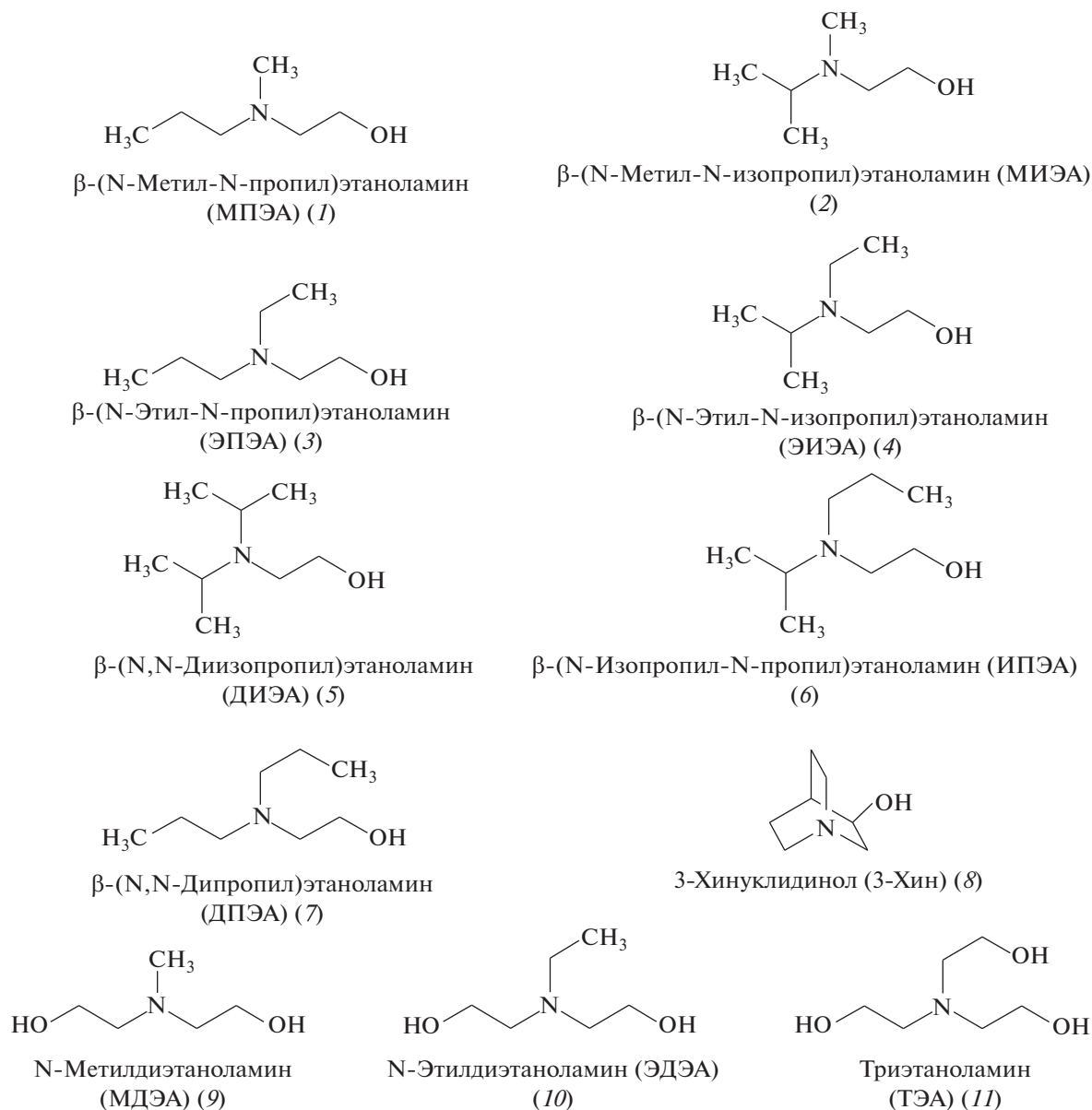
**Ключевые слова:** газовая хроматография, масс-спектрометрия, β-аминоспирты, маркеры токсичных химикатов, силилирование, дериватизация, N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамид, 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан, *трет*-бутилдифенилхлорсилан.

DOI: 10.31857/S0044450222120131

В Приложение по химикатам Конвенции о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении (далее – Конвенция) [1] включены β-аминоспирты (рис. 1), которые являются прекурсорами и продуктами трансформации азотсодержащих токсичных химикатов (ТХ). Они способны сохраняться в окружающей среде в неизменном виде продолжительное время и выступают в качестве маркеров ТХ – V-газов, азотистых ипритов и VZ. Задача определения β-аминоспиртов возникает при проведении химико-аналитических исследований по выявлению и расследованию случаев нелегальной деятельности в области производства, применения и хранения ТХ. Кроме того, аминосспирты широко ис-

пользуются в производстве моющих средств, эмульгаторов, косметических и лекарственных препаратов, в качестве поглотителей кислых газов, что обуславливает необходимость контроля их содержания в производственном процессе, при утилизации продукции, а также в объектах окружающей среды.

Высокая полярность, термолабильность и низкие значения молекулярных масс затрудняют определение микроколичеств β-аминоспиртов методами высокоэффективной жидкостной хроматографии и особенно газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС). Один из путей решения проблемы состоит в дериватизации аминосспиртов, которая



**Рис. 1.** Структурные формулы  $\beta$ -аминоспиртов – прекурсоров и продуктов деструкции азотсодержащих токсичных химикатов.

позволит перевести их в производные, обладающие достаточной летучестью, термической стабильностью и характеристичными направлениями фрагментации молекулярных ионов, однозначно соответствующими исходному соединению при идентификации масс-спектрометрическим детектором [2]. При этом выбранная реакция должна быть проста в экспериментальном исполнении, характеризоваться быстрой протеканием и высокой селективностью. Различные способы дериватизации ТХ и продуктов их деструкции представлены в обзорах [3–5]. Для химической модификации  $\beta$ -аминоспиртов в большинстве случаев применяют реакции силилирования [6–18] и ре-

же – ацилирования [16, 19–22]. При этом, по мнению авторов, эти две группы реакций представляют собой равноправные направления и имеют свои достоинства и недостатки. Несмотря на распространенность процедуры силилирования при определении  $\beta$ -аминоспиртов методом ГХ, возможности силилирующих реагентов недостаточно изучены. Так, N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамид (БСТФА), часто используемый для дериватизации продуктов трансформации ТХ, содержащих OH- и COOH-группы, во всех известных случаях применяют для некоторых  $\beta$ -аминоспиртов (от одного до шести соединений) Приложения по химикатам Конвенции,

что ограничивает возможности химико-аналитического контроля. Определяемые концентрации  $\beta$ -аминоспиртов, как правило, находятся на уровне 0.050–0.50 мкг/мл при сканировании при полном ионном токе [6]. Триметилсилильные (ТМС) производные с помощью БСТФА получают при температуре от 25°C [12] до 70°C [6], времени термостатирования – от 15 мин [12] до 60 мин [17]. В рекомендованных процедурах по стратегии проведения анализа для обнаружения ТХ в объектах окружающей среды дериватизацию полярных продуктов трансформации ТХ с помощью БСТФА предложено проводить в среде ацетонитрила при 60°C в течение 30 мин [23]. В качестве растворителей используют ацетонитрил [6, 9, 13, 17], хлороформ [12] и дихлорметан [18]. Несмотря на то, что дихлорметан является одним из наиболее распространённых растворителей, используемых для извлечения ТХ, их прекурсоров и продуктов деструкции в экологическом анализе, существуют данные о его взаимодействии с аминами [24, 25] и 3-хинуклидиолом [26] при комнатной температуре, что может ограничивать его использование в качестве экстрагента.

Дериватизация другим ТМС-регентом – 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазаном (ГМДС) к настоящему времени описана только для четырех исследуемых  $\beta$ -аминоспиртов:  $\beta$ -(N,N-диизопропил)этанолamina (ДИЭА), N-этилдиэтанолamina (ЭДЭА), триэтанолamina (ТЭА) и 3-хинуклидинола (3-Хин). При этом реакцию проводят как в дихлорметане при 40°C в присутствии иода [15], так и в ацетонитриле при 70°C без добавления катализатора [7]. С целью получения силильных производных с высокими значениями индексов удерживания в качестве реагентов могут служить хлорсиланы с объемными радикалами, например фенильными, *трет*-бутильными и др. Описаны способы дериватизации N-метил-N-(*трет*-бутилдиметилсилил)трифторацетамидом N-метилдиэтанолamina (МДЭА), ДИЭА, ЭДЭА и ТЭА [10, 12]. При этом отмечается сложность получения *трет*-бутилдиметилсилильного производного 3-Хин вследствие стерических затруднений. Другой реагент с объемным заместителем – диметилфенилхлорсилан – использовали для силилирования некоторых диалкилэтанолamines и алкилдиэтанолamines [14]. Отмечается, что реакцию проводили в присутствии N-метилимидазола без нагревания. Перспективным силилирующим реагентом является *трет*-бутилдифенилхлорсилан (ТБДФС), однако сведения по дериватизации им  $\beta$ -аминоспиртов в литературе отсутствуют.

Несмотря на большое число публикаций и, казалось бы, достаточную изученность вопроса силилирования  $\beta$ -аминоспиртов, в упомянутых работах не описана возможность групповой дериватизации с использованием силилирующих реагентов и не оп-

тимизированы условия определения всех контролируемых  $\beta$ -аминоспиртов при их совместном присутствии. Актуальность разработки такого способа связана с проблемой надежной идентификации любого из возможных продуктов трансформации азотсодержащих ТХ в ходе одного определения на уровне  $\geq 1$  мг/л. Решение данной задачи связано с необходимостью подбора реагента, оптимизации условий проведения дериватизации смеси одиннадцати  $\beta$ -аминоспиртов, их последующего разделения и идентификации методом ГХ-МС.

Цель настоящей работы – изучение возможности определения группы  $\beta$ -аминоспиртов в виде триметил- и *трет*-бутилдифенилсилильных производных и выбор оптимальных условий дериватизации и ГХ-детектирования, позволяющих идентифицировать максимальное число соединений в ходе одного определения.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Растворы и реактивы.** В работе использовали ДИЭА, МДЭА, ЭДЭА, ТЭА, 3-Хин (Aldrich, США);  $\beta$ -(N-изопропил-N-пропил)этанолamin (ИПЭА),  $\beta$ -(N,N-дипропил)этанолamin (ДПЭА),  $\beta$ -(N-этил-N-изопропил)этанолamin (ЭИЭА),  $\beta$ -(N-этил-N-пропил)этанолamin (ЭПЭА),  $\beta$ -(N-метил-N-изопропил)этанолamin (МИЭА),  $\beta$ -(N-метил-N-пропил)этанолamin (МПЭА) синтезировали по стандартным методикам, описанным в работах [27, 28]. Для подтверждения структуры и определения чистоты синтезированных соединений использовали метод ЯМР-спектроскопии. Применяли следующие растворители: ацетонитрил, N-метилимидазол, пиридин (Aldrich, США), иод кристаллический ч. д. а. В качестве силилирующих реагентов использовали БСТФА, ГМДС, ТБДФС (Aldrich, США).

**Приготовление растворов.** Исходные растворы  $\beta$ -аминоспиртов (1.0 мг/мл) готовили растворением точной навески в ацетонитриле. Рабочий раствор смеси  $\beta$ -аминоспиртов с концентрацией каждого компонента 10 мкг/мл готовили путем смешивания и последовательного разбавления исходных растворов. Исходный раствор иода (1.0 мг/мл) готовили растворением 10 мг иода в 10 мл ацетонитрила с последующим разбавлением ацетонитрилом для получения серии растворов с концентрациями 10, 50, 100, 250 и 500 мкг/мл. Растворы хранили при 4°C.

**Дериватизация.** К 0.5 мл рабочего раствора, содержащего смесь одиннадцати  $\beta$ -аминоспиртов, добавляли 50 мкл силилирующего реагента. В случае проведения реакции с ГМДС или ТБДФС вносили раствор иода или N-метилимидазол соответственно. Растворы встряхивали и помещали в термостат. Условия проведения реакций (тем-

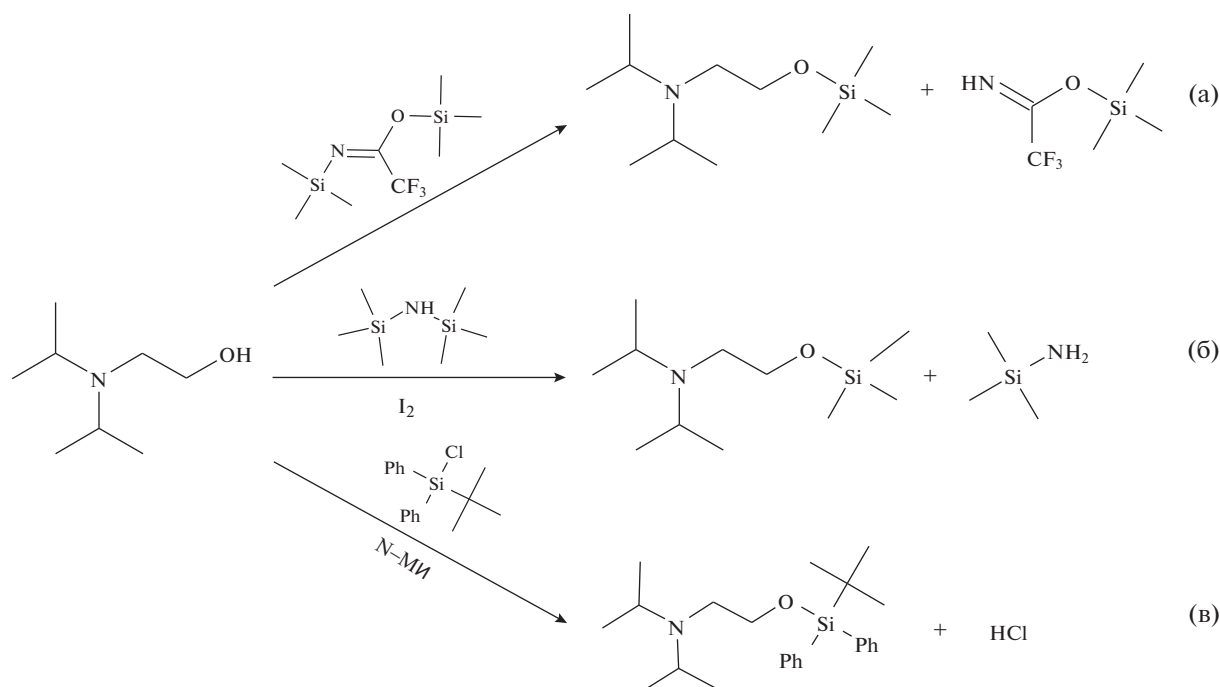


Рис. 2. Схема реакции N,N-диизопропилэтанолamina с реагентами БСТФА (а), ГМДС (б) и ТБДФС (в).

пература, время термостатирования, количество введенных реагентов) указаны ниже в разделе “Результаты и их обсуждение”. Схема реакций получения силиловых эфиров на примере N,N-диизопропилэтанолamina представлена на рис. 2.

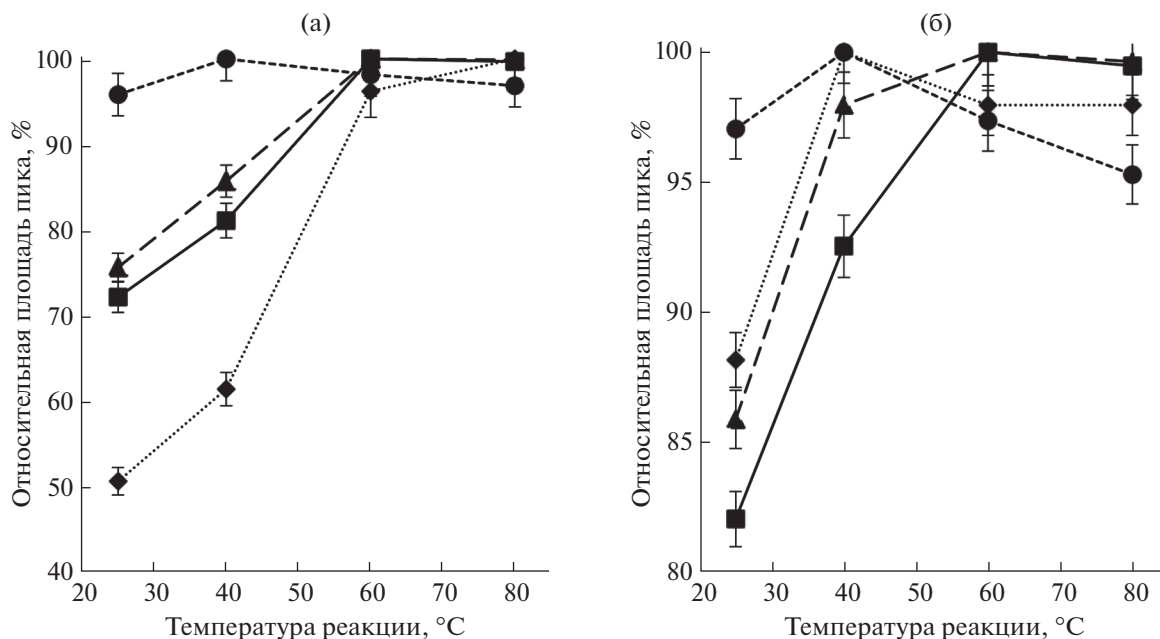
**Оборудование и условия определения.** Использовали газовый хроматограф 7890 А в сочетании с моноквадрупольным масс-спектрометрическим детектором 5975 С (Agilent Technology, США). Хроматографическое разделение проводили на кварцевой капиллярной колонке HP-5MS (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм) и VF-1701 MS (30 м × 0.25 мм × 1.0 мкм). Объем вводимой пробы для всех измерений составлял 1 мкл. Температура испарителя 260°C, ввод пробы с делением потока 1/10, расход газа-носителя гелия 1.0 мл/мин, температура интерфейса 280°C. Программа градиентного изменения температуры для производных аминспиртов с реагентами БСТФА и ГМДС: 50°C с последующим подъемом со скоростью 10°C/мин до 135°C, далее подъем со скоростью 15°C/мин до 210°C, подъем со скоростью 25°C/мин до 280°C (2 мин); продолжительность анализа 18.3 мин. Для разделения смеси ТБДФС-производных аминспиртов использовали следующий градиент нагрева термостата колонки: 150°C с последующим подъемом со скоростью 10°C/мин до 280°C (1 мин), далее подъем со скоростью 20°C/мин до 290°C (30 мин); продолжительность анализа 44.5 мин.

Масс-спектрометрическое детектирование проводили в режиме электронной ионизации, энергия

ионизации 70 эВ, температура источника ионов 230°C, диапазон сканируемых масс от 33 до 550  $m/z$ , в случае ТБДФС от 50 до 900  $m/z$ . Экспериментальные данные регистрировали и обрабатывали с помощью программного пакета ChemStation (Agilent Technology, США). При оптимизации условий определения относительную площадь пика соединения рассчитывали как отношение площади  $i$ -ого производного пика в  $j$ -ом эксперименте к максимальной площади пика  $i$ -ого производного в рамках всего эксперимента однопараметрической оптимизации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Триметилсилильные производные β-аминоспиртов.** Для выбора оптимальных условий реакции совместного получения одиннадцати триметилсилильных производных β-аминоспиртов с БСТФА в среде ацетонитрила изучили влияние ряда факторов на площади хроматографических пиков. Влияние температуры на выход продуктов реакции дериватизации рассматривали в интервале 25–80°C при термостатировании реакционной смеси в течение 30 мин. Как видно из рис. 3а, повышение температуры в большей степени приводит к увеличению площадей пиков 3-Хин, группы алкилдиэтанолamines (АДЭА) и ТЭА, достигая максимального значения при 60°C. Подобная зависимость может быть связана со стерическими затруднениями и большими энергозатратами ре-



**Рис. 3.** Влияние температуры на величины площадей пиков производных  $\beta$ -аминоспиртов (а) с БСТФА и (б) с ГМДС ( $n = 3$ ,  $P = 0.95$ ). (●) – ДАЭА-ТМС (1–7), (◆) – 3-Хин-ТМС (8), (▲) – АДЭА-(ТМС)<sub>2</sub> (9, 10), (■) – ТЭА-(ТМС)<sub>3</sub> (11). Номера 1–11 исходных соединений  $\beta$ -аминоспиртов см. рис. 1.

акции БСТФА при получении дериватов с 3-Хин,  $\beta$ -аминоспиртами с двумя гидроксогруппами и ТЭА, в отличие от процесса получения монозамещенных диалкилэтаноламинов (ДАЭА).

Для оптимизации значений использовали также статистический показатель  $D_n$  [29–31], который рассчитывали по формуле:

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

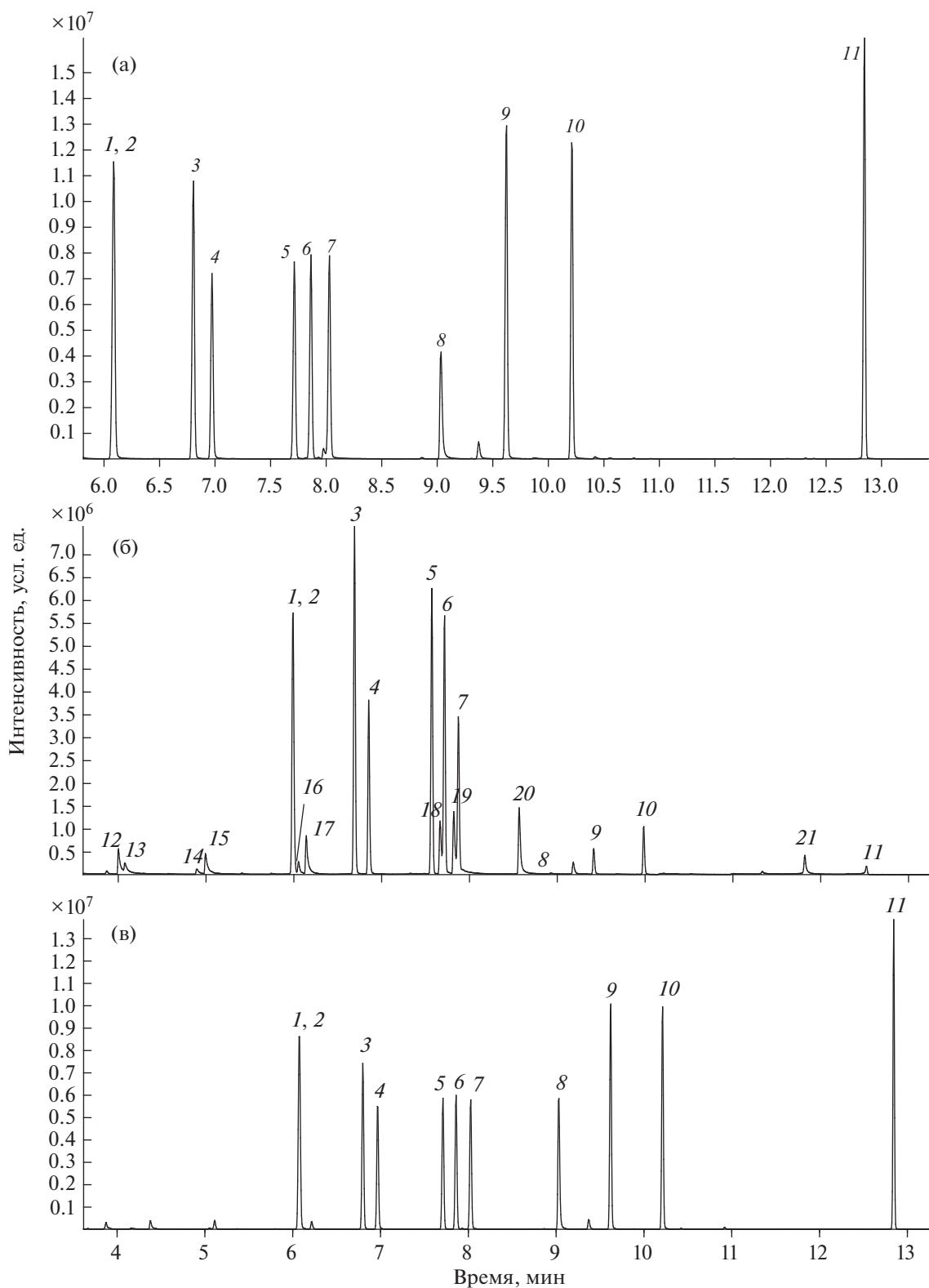
где  $D_n$  – общая относительная площадь пиков продуктов реакции, %;  $d_i$  – отношение площади пика  $i$ -ого производного в  $j$ -ом эксперименте к максимальной площади пика  $i$ -ого производного в рамках всего эксперимента однопараметрической оптимизации;  $n$  – количество соединений в смеси.

Данный коэффициент позволяет выбрать такое значение оптимизируемого параметра, при котором наибольшее число дериватов имеют максимальную площадь пика. Чем выше значение данного показателя, тем предпочтительнее условия реакции [29]. Значения коэффициента  $D_n$ , рассчитанные по результатам силилирования реагентом БСТФА для температур в диапазоне 25–80°C, показали, что при 25°C  $D_n$  составил 86%, при 40°C – 92%, а при 60°C и выше – 98–99%. Дальнейшие эксперименты с БСТФА проводили при температуре реакции 60°C.

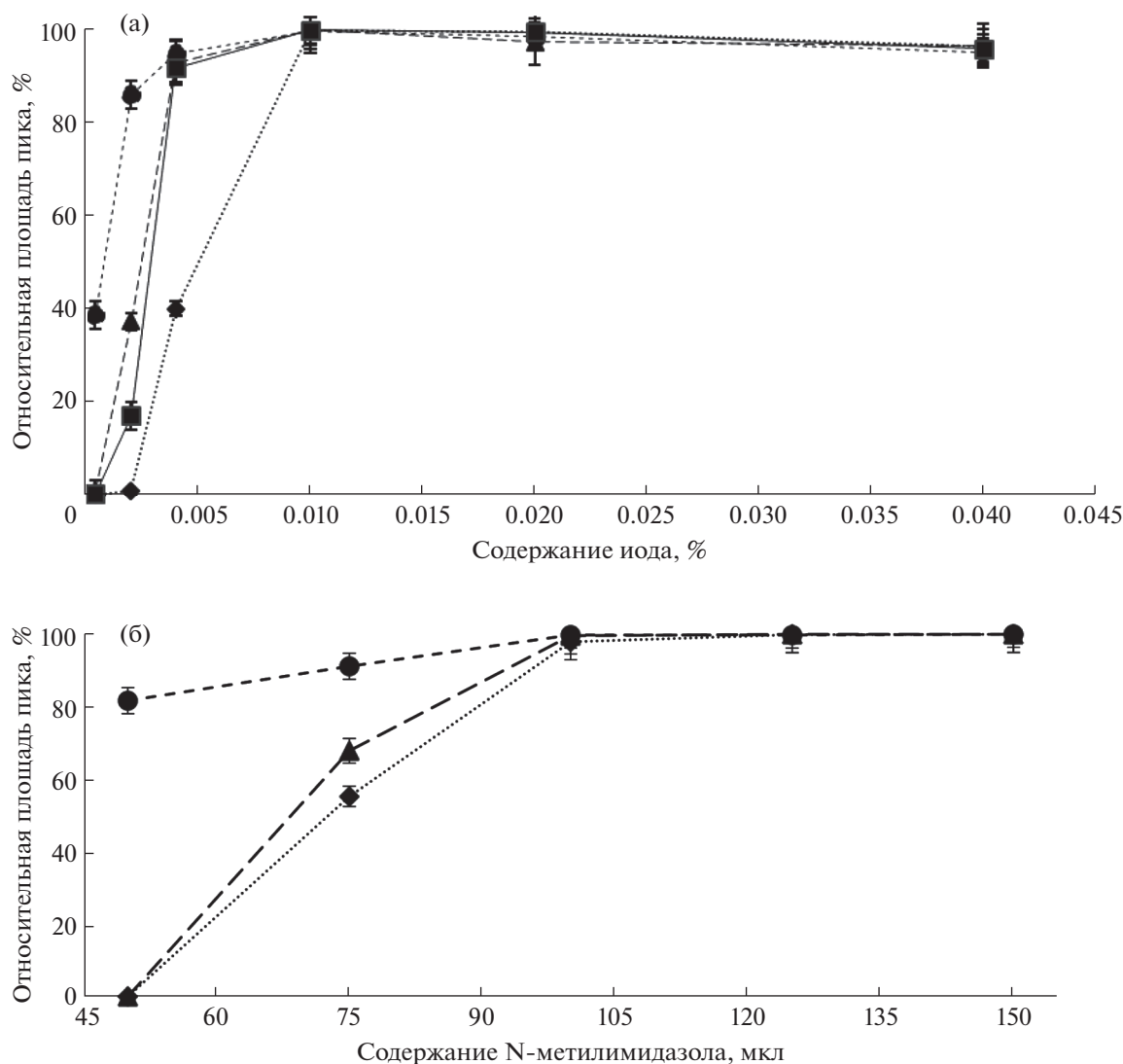
Влияние времени реакции дериватизации на площади пиков производных  $\beta$ -аминоспиртов оценивали для диапазона 15–60 мин. Найдено, что  $D_n$  при проведении дериватизации БСТФА в течение 15 мин составляет 93%, а в течение 30 мин и более – 98–99%. Лимитирующим являлся только процесс образования ТМС-производного с 3-Хин, который требовал более длительного нагревания.

Таким образом, оптимальными условиями силилирования одиннадцати  $\beta$ -аминоспиртов реагентом БСТФА являются температура реакции 60°C, продолжительность термостатирования 30 мин. Хроматограмма смеси, полученная в этих условиях, представлена на рис. 4а. Идентификацию каждого компонента проводили по временам удерживания производных индивидуальных соединений и их масс-спектрам. Структурные изомеры, образованные МПЭА и МИЭА, в виде производных с БСТФА не разделяются.

В случае реакции с ГМДС условия, оптимальные для реакции с БСТФА, не приводят к полной конверсии  $\beta$ -аминоспиртов в соответствующие триметилсилиловые эфиры. Так, на хроматограмме смеси (рис. 4б) наряду с пиками полностью замещенных ТМС-дериватов детектируются непрореагировавшие или частично замещенные  $\beta$ -аминоспирты в виде несимметричных затянутых пиков. Интенсивность пиков ТМС-



**Рис. 4.** Хроматограммы смесей ТМС-эфиров  $\beta$ -аминоспиртов ( $c = 10$  мкг/мл) после дериватизации реагентами (а) БСТФА, (б) ГМДС без добавки иода, (в) ГМДС с добавкой иода. 1 – МПЭА-ТМС, 2 – МИЭА-ТМС, 3 – ЭИЭА-ТМС, 4 – ЭПЭА-ТМС, 5 – ДИЭА-ТМС, 6 – ИПЭА-ТМС, 7 – ДПЭА-ТМС, 8 – 3-Хин-ТМС, 9 – МДЭА-(ТМС)<sub>2</sub>, 10 – ЭДЭА-(ТМС)<sub>2</sub>, 11 – ТЭА-(ТМС)<sub>3</sub>, 12 – МПЭА, 13 – МИЭА, 14 – ЭИЭА, 15 – ЭПЭА, 16 – ДИЭА, ИПЭА, 17 – ДПЭА, 18 – МДЭА, 19 – 3-Хин, 20 – ЭДЭА, 21 – ТЭА-(ТМС)<sub>2</sub>.



**Рис. 5.** Зависимости площадей пиков производных  $\beta$ -аминоспиртов ( $c = 10$  мкг/мл) после дериватизации (а) реагентом ГМДС от содержания иода; (б) реагентом ТБДФС от содержания N-метилимидазола в реакционной смеси объемом 0.5 мл ( $n = 3$ ,  $P = 0.95$ ). Условия: (а)  $80^\circ\text{C}$ , время реакции 30 мин; (б)  $80^\circ\text{C}$ , время реакции 45 мин. (а): (●) – ДАЭА-ТМС (1–7), (◆) – 3-Хин-ТМС (8), (▲) – АДЭА-(ТМС)<sub>2</sub> (9, 10), (■) – ТЭА-(ТМС)<sub>3</sub> (11); (б): (●) – ДАЭА-ТБДФ, (◆) – 3-Хин-ТБДФ, (▲) – АДЭА-(ТБДФ)<sub>2</sub>.

производных, полученных по реакции с ГМДС, по сравнению с таковыми для БСТФА значительно ниже, особенно для 3-Хин и производных группы АДЭА.

Известно, что повысить реакционную способность реагента ГМДС позволяет добавление триметилхлорсилана, сульфоновых кислот, хлорида цинка, иода. Действительно, введение в реакционную смесь иода в диапазоне концентраций 0.0004–0.04% привело к резкому изменению хроматограммы (рис. 4в). Как видно из рис. 5а, выход одиннадцати производных ГМДС с полным замещением гидроксильных на ТМС-группы максимален при концентрации иода в смеси  $\geq 0.01\%$ .

При этом кратность увеличения площадей пиков составила для группы производных ДАЭА 2–4 раза, МДЭА, ЭДЭА и ТЭА 71, 130 и 350 раз соответственно, а 3-хинуклидинола  $> 4 \times 10^6$  раз по сравнению со значениями без добавки иода.

Предположительно механизм активирующего действия иода может быть связан с взаимодействием с ГМДС и образованием следовых количеств  $\text{HI}$  или триметилиодсилана, которые катализируют дальнейший процесс силилирования. С другой стороны, иод может способствовать поляризации связи  $\text{Si-N}$  в молекуле реагента и тем самым увеличивать его реакционную способность [15, 32].

Зависимости площадей хроматографических пиков производных  $\beta$ -аминоспиртов при дериватизации реагентом ГМДС от температуры представлены на рис. 3б. При выборе оптимальных значений температуры (в диапазоне 20–80°C) и времени проведения реакции (15–60 мин) пользовались расчетным показателем  $D_n$ . Результаты показали, что с ГМДС дериватизация протекает полностью уже при 40°C ( $D_n = 99\%$ ). При этом требуется меньшее время термостатирования для завершения силилирования по сравнению с реагентом БСТФА. Так, значение  $D_n$  для времени реакции, начиная с 15 мин и более, составило 98–99%.

Стоит отметить, что, помимо более мягких условий проведения реакции, достоинством применения ГМДС является образование в качестве побочного продукта аммиака, легко удаляющегося из реакционной среды и не оказывающего влияние на элюирование других компонентов смеси при ГХ-определении. Это отличает данный реагент от БСТФА, для которого регистрируются различные артефакты при проведении реакции силилирования и последующем хроматографировании смеси [33]. Однако, как и в случае БСТФА, структурные изомеры МПЭА и МИЭА с ГМДС не разделяются (рис. 4в).

**Производные  $\beta$ -аминоспиртов с *трет*-бутилдифенилхлорсиланом.** Увеличение объема молекулы за счет введения ароматических структур и/или разветвленного алкильного радикала при атоме кремния, как правило, приводит к затруднению процесса силилирования. Предварительные результаты показали, что реакция дериватизации *N*-алкилдиэтанолламинов и 3-хинуклидинола с реагентом ТБДФС не идет даже при нагревании до 80°C. Для получения производных всех  $\beta$ -аминоспиртов в реакционную смесь вводили добавку *N*-метилимидазола. Зависимости площадей пиков ТБДФС-производных  $\beta$ -аминоспиртов от количества органического основания в реакционной смеси представлены на рис. 5б. Так, внесение *N*-метилимидазола в объемном соотношении к реагенту 0.5 : 1 недостаточно для активации процесса, а при соотношении 2 : 1 и выше реакция протекает с наибольшим выходом производных. Авторы работы [14] считают, что взаимодействие спирта с алкилхлорсиланами может ускоряться имидазолами за счет образования реакционно-способного промежуточного комплекса азотистого основания с реагентом. Кроме того, действие *N*-метилимидазола может сводиться к связыванию выделяющегося продукта реакции хлороводорода, а также способствовать диссоциации силилируемого соединения.

При выборе времени термостатирования реакционной смеси (в диапазоне 30–85 мин) с помощью показателя  $D_n$  установили, что при проведении реакции в течение 30 мин, значение  $D_n$  составило 86%. Увеличение времени нагрева в интервале 45–85 мин не повлияло на количество получаемых производных ( $D_n = 96–97\%$ ).

На рис. 6 представлена хроматограмма смеси продуктов реакции  $\beta$ -аминоспиртов с ТБДФС. Отсутствие пика *N,N,N*-трис[(2-*трет*-бутилдифенилсилилокси)этил]амин (производное ТЭА) может быть обусловлено низкой летучестью деривата и/или его необратимой сорбцией на колонке.

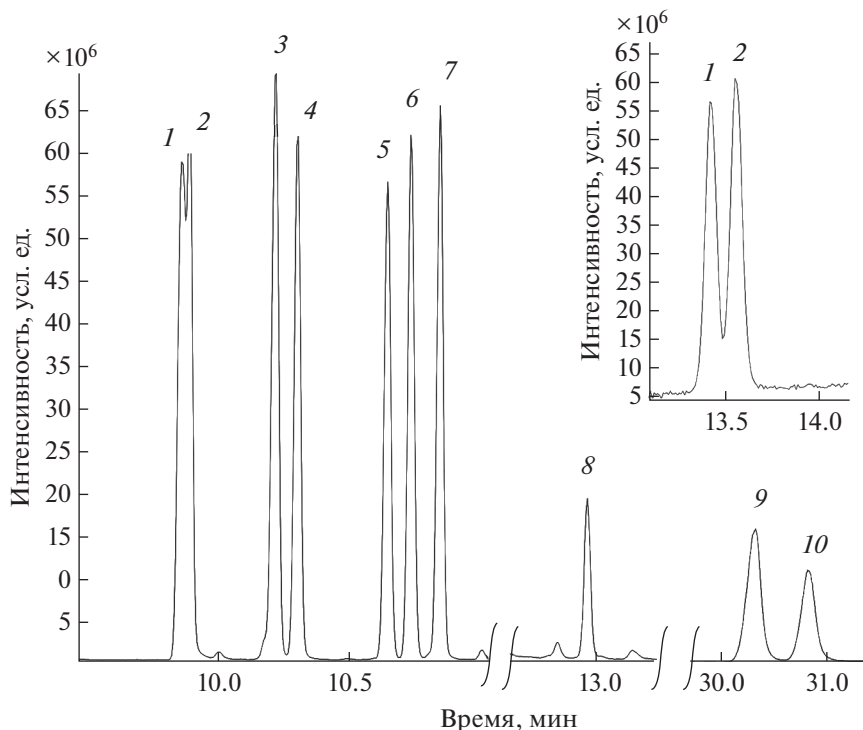
Для разделения изомеров производных МПЭА и МИЭА использовали колонку с более полярной неподвижной фазой (VF-1701 MS) по сравнению с HP-5MS, при этом удалось получить приемлемые результаты для пары МПЭА–МИЭА только в случае производных МПЭА–ТБДФС и МИЭА–ТБДФС (рис. 6). Силильные производные МПЭА–ТМС и МИЭА–ТМС на колонке VF-1701 MS не разделяются.

**Пределы обнаружения** детектируемых компонентов при отношении сигнал/шум, равном трем, для ТМС-производных составили 0.1–0.2 мкг/мл в случае *N,N*-диалкилэтанолламинов, 0.05–0.08 мкг/мл для *N*-алкилдиэтанолламинов и ТЭА и 0.5 мкг/мл для 3-хинуклидинола. Пределы обнаружения для ТБДФС-производных составили 0.2–0.4 мкг/мл в случае *N,N*-диалкилэтанолламинов, 0.6 мкг/мл для *N*-алкилдиэтанолламинов (ТЭА не хроматографируется) и 0.8 мкг/мл для 3-хинуклидинола.

\*\*\*

Таким образом, реагенты БСТФА, ГМДС, ТБДФС обеспечивают эффективное и количественное силилирование одиннадцати  $\beta$ -аминоспиртов, относящихся к Спискам Приложения по химикатам Конвенции, что является быстрым и удобным способом получения производных для хромато-масс-спектрометрического определения на уровне 1 мкг/мл. Оптимизированы температуры и времена реакций с использованием расчетного показателя  $D_n$ . Показано, что при дериватизации реагентами ГМДС, и ТБДФС необходимо добавление активирующих добавок иода и *N*-метилимидазола соответственно. Разделение десяти ТМС- и ТБДФС-производных  $\beta$ -аминоспиртов достигается на колонке с неполярной фазой HP-5MS. Структурные изомеры МПЭА и МИЭА разделяются только в виде производных МПЭА–ТБДФС и МИЭА–ТБДФС на неподвижной фазе средней полярности VF-1701 MS.





**Рис. 6.** Хроматограмма смеси *tert*-бутилдифенилсилиловых эфиров  $\beta$ -аминоспиртов (80°C, 45 мин). Условия: колонка HP-5 MS, колонка VF-1701 MS (вставка). Обозначения пиков производных, соответствующих исходным  $\beta$ -аминоспиртам, см. рис. 1.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Convention on the Prohibition of the Development, Stockpiling and Use of Chemical Weapons and on their Destruction. Technical Secretariat of the Organization for Prohibition of Chemical Weapons. The Hague, 1997. <http://www.opcw.org> (22.05.2020).
- Zenkevich I.G. Derivatization of analytes in chromatography: general aspects / Encyclopedia of Chromatography / Ed. Cazes J. New York: Taylor & Francis, 2010. V. 1. P. 562.
- Black R.M., Muir B. Derivatization reactions in the chromatographic analysis of chemical warfare agents and their degradation products // J. Chromatogr. A. 2003. V. 1000. P. 253.
- Valdez C.A., Leif R.N., Hok S., Hart B.R. Analysis of chemical warfare agents by gas chromatography-mass spectrometry: Methods for their direct detection and derivatization approaches for the analysis of their degradation products // Rev. Anal. Chem. 2018. V. 37. № 1. <https://doi.org/10.1515/revac-2017-0007>
- Witkiewicz Z., Neffe S., Sliwka E., Quagliano J. Analysis of the precursors, simulants and degradation products of chemical warfare agents // Crit. Rev. Anal. Chem. 2018. V. 48. № 5. P. 337. <https://doi.org/10.1080/10408347.2018.1439366>
- Kanaujia P.K., Tak V., Pardasani D., Gupta A.K., Dubey D.K. Application of cation-exchange solid-phase extraction for the analysis of amino alcohols from water and human plasma for verification of Chemical Weapons Convention // J. Chromatogr. A. 2008. V. 1185. P. 167.
- Singh V., Garg P., Chinthakindi S., Tak V., Dubey D.K. Extraction and derivatization of chemical weapons convention relevant aminoalcohols on magnetic cation-exchange resins // J. Chromatogr. A. 2014. V. 1329. P. 10.
- Byrd G.D., Paule R.C., Sander L.C., Sniegoski L.T., Bausum H.T. Determination of 3-quinuclidinyl benziolate (QNB) and its major metabolites in urine by isotope dilution gas chromatography/mass spectrometry // J. Anal. Toxicol. 1992. V. 16. P. 182.
- Kenar L., Alp O. Determination of nitrogen mustard hydrolysis products in rat urine samples using GC-MS // J. Chromatogr. Sci. 2011. V. 49. P. 361.
- Ohsawa I., Seto Y. Determination of nitrogen mustard hydrolysis products, ethanolamines by gas chromatography-mass spectrometry after *tert*-butyldimethyl-silyl derivatization // J. Chromatogr. A. 2006. V. 1122. P. 242.
- Новикова И.В., Смирнова Ж.В., Новиков Р.И., Курьгина Л.П. Определение  $\beta$ -аминоспиртов в почве методом газовой хромато-масс-спектрометрии // Химия и технология органических веществ. 2020. № 2. С. 57.
- Lee H.S.N., Sng M.T., Basheer C., Lee H.K. Determination of basic degradation products of chemical warfare agents in water using hollow fibre-protected liquid-phase microextraction with in-situ derivatization fol-

- lowed by gas chromatography–mass spectrometry // *J. Chromatogr. A*. 2008. V. 1196–1197. P. 125.
13. *Kenar L., Alp O.* Comparison of organic solvents used for the determination of mustard gas hydrolysis products in urine samples using gas chromatography–mass spectrometry // *Anal. Lett.* 2010. V. 43. P. 417.
  14. *Valdez C.A., Leif R.N., Hart B.R.* Rapid and mild silylation of  $\beta$ -amino alcohols at room temperature mediated by N-methylimidazole for enhanced detectability by gas chromatography/electron ionization mass spectrometry // *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2014. V. 28. P. 2217.
  15. *Chinthakindi S., Purohit A., Singh V., Dubey D.K., Pardasani D.* On-matrix derivatization extraction of chemical weapons convention relevant alcohols from soil // *J. Chromatogr. A*. 2013. V. 1311. P. 170.
  16. *Garg P., Purohit A., Tak V.K., Dubey D.K.* Enhanced detectability of fluorinated derivatives of N,N-dialkyl-aminoalcohols and precursors of nitrogen mustards by gas chromatography coupled to Fourier transform infrared spectroscopy analysis for verification of chemical weapons convention // *J. Chromatogr. A*. 2009. V. 1216. P. 7906.
  17. *Chinthakindi S., Purohit A., Singh V., Tak V., Dubey D.K., Pardasani D.* Magnetic graphene – polystyrene sulfonic acid nano composite: A dispersive cation exchange sorbent for the enrichment of aminoalcohols and ethanolamines from environmental aqueous samples // *J. Chromatogr. A*. 2015. V. 1423. P. 54. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.10.087>
  18. *Chandra B., Roy S.K., Shaik M., Waghmare C., Palit M.* Mass spectral studies of silyl derivatives of partially hydrolyzed products of nitrogen mustards: Important markers of nitrogen mustard exposure // *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2020. V. 34. № 3. <https://doi.org/10.1002/rcm.8586>
  19. *Новикова И.В., Смирнова Ж.В., Петрунин В.А. Новиков Р.И., Курьгина Л.П.* Перфторацилирование  $\beta$ -аминоспиртов для их анализа методом газовой хромато-масс-спектрометрии // *Химия и технология органических веществ*. 2019. № 3. С. 55.
  20. *Mazumder A., Kumar A., Purohit A.K., Dubey D.K.* Application of high performance liquid chromatography coupled to on-line solid-phase extraction-nuclear magnetic resonance spectroscopy for the analysis of degradation products of V-class nerve agents and nitrogen mustards // *J. Chromatogr. A*. 2010. V. 1217. P. 2887.
  21. *Palit M., Mallard G.* Dispersive derivatization liquid–liquid extraction of degradation products/precursors of mustards and V-agents from aqueous samples // *J. Chromatogr. A*. 2011. V. 1218. P. 5393.
  22. *Chandra B., Roy K.S., Shaik M., Waghmare C., Palit M.* Mass spectral fragmentation of perfluoroacyl derivatives of half nitrogen mustards for their detection by gas chromatography/mass spectrometry // *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2020. V. 34. <https://doi.org/10.1002/rcm.8777>
  23. Recommended operating procedures for analysis in the verification of chemical disarmament / Ed. Vanninen P. The Ministry for Foreign Affairs of Finland, University of Helsinki, 2017. 809 p. <http://www.helsinki.fi/verification/bluebook> (12.12.2019)
  24. *Rudine A.B., Walter M.G., Wamser C.C.* Reaction of dichloromethane with pyridine derivatives under ambient conditions // *J. Org. Chem.* 2010. V. 75. P. 4292.
  25. *Nevstad G.O., Songstad J.* Solvent properties of dichloromethane. II. The reactivity of dichloromethane toward amines // *Acta Chem. Scandinav.* B. 1984. V. 38. P. 469.
  26. *Кондратьев В.А., Юдина И.А., Куткин А.В., Новикова И.В., Новиков Р.И., Смирнова Ж.В.* Препаративный метод синтеза галогенидов 1-(галогенметил)-( $\pm$ )-3-хиноклидинолов // *Журн. общ. химии*. 2016. Т. 86. № 9. С. 1573. (*Kondrat'ev V.A., Yudina I.A., Kutkin A.V., Novikova I.V., Novikov R.I., Smirnova Zh.V.* Preparative method of synthesis of 1-(halomethyl)-( $\pm$ )-3-quinoclidinol halides // *Russ. J. Gen. Chem.* 2016. V. 86. № 9. P. 2135.)
  27. *Hartman W.W.*  $\beta$ -Diethylaminoethyl alcohol // *Org. Synth.* 1934. V. 14. P. 28.
  28. *Kalszyner A., Galun A.B.* N-methylation of amino alcohols and amino mercaptans // *J. Org. Chem.* 1961. V. 26. № 9. P. 3536.
  29. *Байгильдиев Т.М., Вокуев М.Ф., Орешкин Д.В., Браун А.В., Годовиков И.А., Рыбальченко И.В., Родин И.А.* *p*-Метоксифенацилбромид – универсальный реагент для определения алкилфосфоновых и алкилметилфосфоновых кислот методами высокоэффективной жидкостной и газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием // *Масс-спектрометрия*. 2019. Т. 16. № 3. С. 180. (*Baygildiev T.M., Vokuev M.F., Oreshkin D.V., Braun A.V., Godovikov I.A., Rybalchenko I.V., Rodin I.A.* *p*-Methoxyphenacyl bromide as a versatile reagent for the determination of alkylphosphonic and alkylmethylphosphonic acids by high-performance liquid and gas chromatography with mass spectrometric detection // *J. Anal. Chem.* 2020. V. 75. № 13. P. 1708.)
  30. *Laric Z.R.* Design of Experiments in Chemical Engineering. A practical guide. Weinheim: John Wiley & Sons, 2004. P. 157.
  31. *Sarvin B., Fedorova E., Shpigun O., Titova M., Nikitin M., Kochkin D., Rodin I., Stavrianidi A.* LC-MS determination of steroidal glycosides from *Dioscorea deltoidea* Wall cell suspension culture: Optimization of pre-LC-MS procedure parameters by Latin Square design // *J. Chromatogr. B*. 2018. V. 1080. P. 64.
  32. *Karimi B., Golshani B.* Mild and highly efficient method for the silylation of alcohols using hexamethyldisilazane catalyzed by iodine under nearly neutral reaction conditions // *J. Org. Chem.* 2000. V. 65. P. 7228.
  33. *Little J.L.* Artifacts in trimethylsilyl derivatization reactions and ways to avoid them // *J. Chromatogr. A*. 1999. V. 844. № 1–2. P. 1.