———— ОБЗОРЫ ——

УДК 543.544

# АМИНОСПИРТЫ: ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ТОКСИЧНЫХ ХИМИКАТОВ

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

<sup>а</sup> Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии (ГосНИИОХТ), Центральная лаборатория по химико-аналитическому контролю за работами в области химического разоружения шоссе Энтузиастов, 23, Москва, 111024 Россия

> \*e-mail: smirnova@gosniiokht.ru Поступила в редакцию 10.11.2021 г. После доработки 19.11.2021 г. Принята к публикации 20.11.2021 г.

Рассмотрены публикации за последние 20 лет, посвященные современным методам определения аминоспиртов как маркеров азотсодержащих токсичных химикатов. Акцентировано внимание на сочетании методов газовой и жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием для разделения и идентификации как интактных продуктов деструкции, так и, преимущественно, их силильных и ацильных производных. Обобщены данные по условиям реакций дериватизации, применяемым реагентам, условиям ГХ- и ВЭЖХ-определения аминоспиртов. Отмечены современные подходы к пробоподготовке воды, почвы, биопроб, включающие жидкофазную микроэкстракцию в полом волокне, твердофазную экстракцию (ТФЭ), твердофазную микроэкстракцию, магнитно-дисперсионную ТФЭ с использованием наночастиц, дисперсионную экстракцию с одновременной дериватизацией в матрице, дериватизацию на твердом сорбенте с термодесорбцией.

**Ключевые слова:** продукты деструкции, токсичные химикаты, аминоспирты, дериватизация, газовая хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрическое детектирование, капиллярный электрофорез, Конвенция о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия.

DOI: 10.31857/S0044450222070027

### АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ ТОКСИЧНЫЕ ХИМИКАТЫ

Азотистыми ипритами называют группу β-хлорзамещенных аминов, обладающих кожнонарывным и общеядовитым действием, близким к сернистому иприту (рис. 1). Наиболее токсичными представителями являются трис(β-хлорэтил)амин (NH3), N-метил-N,N-бис(β-хлорэтил)амин (NH2) и N-этил-N,N-бис(β-хлор-этил)амин (NH1). Краткий обзор данных по стабильности и реакционной способности разных ипритов приведен в работе [1]. При попадании в окружающую среду азотистые иприты постепенно гидролизуются с образованием соответствующих β-аминоспиртов [2, 3]. Согласно данным [4], в воде в следовых количествах уже через 3 ч после экспозиции NH1 детектируется продукт деструкции N-этилдиэтаноламин (ЭДЭА), N-метилдиэтаноламин (МДЭА) (продукт деструкции NH2) определяется через 2.5 ч, а триэтаноламин (**ТЭА**) (продукт деструкции NH3) – через 72 ч после заражения. Аналогичные продукты трансформации могут наблюдаться и в живых организмах. Так, МДЭА, ЭДЭА и ТЭА (при условии экспозиции NH1, NH2, NH3) детектируются в моче крыс через 24–48 ч [5]. При этом стоит иметь в виду, что содержание ТЭА в моче человека может быть фоновым и достигать 6500 нг/мл [5].

Соединения класса V-газов (фосфорилтиохолины) – токсичные химикаты (ТХ) нервно-паралитического действия, способные необратимо связывать и инактивировать ацетилхолинэстеразу фермент, регулирующий процесс передачи нервных импульсов. Известны несколько случаев применения одного из самых токсичных представителей данного класса - S-(2-N, N-диизопропиламиноэтил)-О-этилметилфосфонотиолата  $(\mathbf{VX})$ террористическими группами (1994, 1995, 2017 гг.). В результате гидролиза соединений класса V-газов в слабощелочной среде по связи S-C образуются соответствующие β-N, N-диалкилэтаноламины, которые также являются прекурсорами при синтезе V-газов [6-8] (схема 1):



 $R^1$ ,  $R^3 = -CH_3$ ;  $-C_2H_5$ ;  $-C_3H_7$ ;  $-i-C_3H_7$ ;  $R^2 = H$  или  $C_1-C_{10}$  (алкил, циклоалкил) Схема 1. Гидролиз V-газов в слабощелочной среде.

Инкапаситирующий агент хинуклидил-3-бензилат (**BZ**) представляет собой антихолинергическое соединение, которое действует как на периферическую, так и центральную нервную систему [9]. В объектах окружающей среды BZ под воздействием влаги постепенно гидролизуется до исходных соединений — бензиловой кислоты и 3хинуклидинола [10]. Авторами работы [11] 3-хинуклидинол обнаружен в моче животных, подвергшихся воздействию BZ.

# МАРКЕРЫ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ТОКСИЧНЫХ ХИМИКАТОВ

Поскольку токсичные химикаты в большинстве случаев относятся к нестойким органическим соединениям, необходимо создавать и совершенствовать лабораторные методы определения в различных объектах долгоживущих продуктов деструкции ТХ и их реакционных продуктов, получивших общее название "маркеров" ТХ [12]. Маркерами азотсодержащих токсичных химикатов (V-газов, азотистых ипритов и BZ) являются аминоспирты – прекурсоры и продукты их трансформации, способные сохраняться в объектах окружающей среды в неизменном виде продолжительное время. В связи с этим задача их идентификации важна при проведении химикоаналитических исследований по выявлению и расследованию случаев нелегальной деятельности в области производства, применения и хранения ТХ.

Вместе с тем аминоспирты — это исходные материалы в производстве гербицидов, эмульгаторов, детергентов, бактерицидных и косметических средств [13]. Водные растворы аминоспиртов используются в нефтегазовой промышленности для нейтрализации токсичных уровней серосодержащих соединений, таких как сероводород и сероуглерод, образующихся после конденсации природного газа [14]. Неэффективное удаление и/или ненадлежащая утилизация аминоспиртов может стать причиной неблагоприятного влияния на окружающую среду и здоровье человека. Таким образом, загрязнение аминоспиртами в результате антропогенной деятельности человека делает необходимым контроль их содержания в объектах окружающей среды.

В Приложение по химикатам Конвенции о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении (далее Конвенция) [15] включены 11 аминоспиртов (рис. 2), подлежащих контролю (Списки 2.В и 3.В). На рис. 2 приведены структурные формулы β-аминоспиртов, включенных в Приложение по химикатам Конвенции.

Газовая хроматография в сочетании с массспектрометрическим детектированием (ГХ-МС) широко применяется для определения β-аминоспиртов, поскольку позволяет эффективно разделять многокомпонентные смеси, а также обеспечивает надежную идентификацию аналитов с использованием библиотек масс-спектров. При этом в пробоподготовке продуктов деструкции азотсодержащих ТХ используется множество традиционных методов и современных подходов: жидкостно-жидкостная экстракция [16], жидкофазная микроэкстракция (ЖФМЭ) в полом во-



Рис. 1. Структурные формулы азотсодержащих токсичных химикатов.

ЖУРНАЛ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 77 № 7 2022



**Рис. 2.** Структурные формулы  $\beta$ -аминоспиртов – прекурсоров и продуктов деструкции азотсодержащих токсичных химикатов.

локне [17, 18], твердофазная экстракция (**ТФЭ**) [19], твердофазная микроэкстракция (**ТФМЭ**) [17], магнитно-дисперсионная **ТФЭ** [20, 21], дисперсионная экстракция с одновременной дериватизацией в матрице [22], дериватизация на твердом сорбенте с термодесорбцией [23].

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ β-АМИНОСПИРТОВ МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

В процессе подготовки образцов воды, почвы, биоматериалов и др. необходимо перевести определяемые компоненты в среду органического растворителя, добиться максимальной эффективности извлечения аминоспиртов и исключения мешающего влияния матрицы. Согласно рекомендованным операционным процедурам [6], ТХ и продукты их деструкции основного характера предлагается извлекать дихлорметаном из проб воды после подщелачивания до рН 11 добавкой триэтиламина или раствора аммиака. Стоит отметить, что дихлорметан является одним из наиболее распространенных экстрагентов, используемых для извлечения ТХ, их прекурсоров и продуктов деструкции в экологическом анализе [24, 25]. Известно, что дихлорметан может взаимодействовать с некоторыми аминами [26, 27], причем реакция проходит быстро и при комнатной температуре. В работе [28] представлены два препаративных способа получения хлорида 1-

**№** 7

2022

CH<sub>2</sub>

(хлорметил)-3-хинуклидинола обработкой 3-хинуклидинола дихлорметаном в присутствии карбоната калия в течение 2.5–3.0 ч или выдерживанием в абсолютном дихлорметане 3 сут по схеме 2 (с выходом 78–85%):



Схема 2. Реакция 3-хинуклидинола с дихлорметаном.

Поскольку большинство аминоспиртов представляет собой полярные соединения с основными свойствами, варьирование кислотности среды может сушественно влиять на эффективность экстракции соединений. Так, в работе [29] при определении МДЭА и ЭДЭА в моче показано, что при подкислении пробы соляной кислотой до конечной концентрации 10-150 мМ степень извлечения варьировалась в интервале 10-100%. В работе [30] оказалось достаточным добавление 1 мМ HCl в мочу, при этом достигнуты степени извлечения МДЭА, ЭДЭА и ТЭА 72-100%. Добавление кислоты способствует образованию соответствующих нелетучих гидрохлоридов В-аминоспиртов (аммонийных солей), не препятствуя их дальнейшей дериватизации.

Высокая полярность, термолабильность и низкие значения молекулярных масс затрудняют определение микроколичеств β-аминоспиртов методами высокоэффективной жидкостной хроматографии (**BЭЖХ**) и ГХ-МС. Одним из способов эффективного решения проблем в таком случае является химическая модификация — дериватизация целевых соединений с получением легко хроматографируемых веществ.

Основными требованиями к реакциям дериватизации являются простота в экспериментальном исполнении, быстрота протекания и селективность; высокая степень превращения аналитов; устойчивость образующихся дериватов при хранении, их термическая стабильность, хорошие хроматографические свойства и однозначное соответствие исходному соединению при интерпретации [31]. Время удерживания деривата должно отличаться от времени удерживания примесей, содержащихся в матрице пробы, а используемый для реакции реагент должен быть не токсичным, не взрывоопасным и коммерчески доступным. Различные способы дериватизации ТХ и продуктов их деструкции представлены в обзорах [32-34]. Для химической модификации β-аминоспиртов в большинстве случаев применяют реакции силилирования или ацилирования исходных соединений [31]. При этом эффективным и простым в исполнении способом подготовки водных проб является выпаривание досуха, что позволяет сконцентрировать аналиты, а также создать условия для проведения дериватизации, так как большинство используемых реагентов чувствительны к влаге.

Дериватизация силилирующими реагентами. Преимуществами силилирующих реагентов являются их доступность и разнообразие, легкость проведения реакции, термическая стабильность и хорошие хроматографические характеристики образующихся производных. Силилирование β-аминоспиртов основано на замене подвижного атома водорода в гидроксильной группе на алкилсилильную группу. Для ретроспективного определения азотсодержащих ТХ в пробах объектов окружающей среды и биопробах используют следующие силилирующие реагенты: N,Oбис(триметилсилил)трифторацетамид (БСТФА) [17, 19, 21, 29, 35], N-метил-N-(*трет*-бутилдиметилсилил)трифторацетамид (МТБСТФА) [17, 30], диметилфенилхлорсилан [36], гексаметилдисилазан [20, 37], N-триметилсилилимидазол [38, 39] (табл. 1).

В рекомендованных процедурах [6] дериватизацию полярных продуктов трансформации ТХ реагентом БСТФА предлагается проводить с предварительным упариванием пробы досуха, растворением остатка в ацетонитриле и заключительным силилированием при 60°С в течение 30 мин. Эти условия реакции считаются универсальными и используются в большинстве случаев с незначительными вариациями. Важным является тот факт, что образующийся в реакции летучий побочный продукт N-триметилсилилтрифторацетамид не создает помех при хромато-массспектрометрическом определении целевых соединений вследствие раннего элюирования совместно с растворителем.

В связи с тем, что реакционная среда может в значительной степени влиять на процесс дериватизации, авторы работы [35] оценили эффективность реакции БСТФА с аминоспиртами, извлеченными из пробы мочи, в среде различных растворителей: этилацетата, тетрагидрофурана, дихлорметана, диэтилового эфира, гексана, ацетонитрила и диметилсульфоксида. Лучшие результаты наблюдались в случае полярных растворителей ацетонитрила и диметилсульфоксида [35]. Отмечалась стабильность полученных производных в течение двух суток при хранении при температуре 4°С.

Для определения BZ и его биомаркера 3-хинуклидинола в образцах мочи методом ГХ-МС применяли дериватизацию N-метил-N-триметилсилилтрифторацетамидом [11]. Пробы после подщелачивания пропускали через сорбционный патрон, а элюирование целевых соединений проводили концентрированным раствором аммиака с последующим упариванием досуха и дериватизацией. Максимальный выход триметилсилилового эфира 3-хинуклидинола получен при нагревании реакционной смеси до 70°С в течение

620
-----

Таблица 1. Силилирующие реагенты и условия получения производных β-аминоспиртов

Силилирующий реагент	Аналит*	Условия реакции (температура, время, растворитель)	Литера- тура
N,O-Бис(триметилсилил)три- фторацетамид (БСТФА)	ДИПЭА, МДЭА, ТЭА, ЭДЭА	Комнатная температура, 15 мин, CHCl <sub>3</sub>	[17]
F <sub>3</sub> C OSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	ЭПЭА, ДПЭА, МДЭА, ЭДЭА, ТЭА, ДИПЭА	70°С, 1 ч, CH <sub>3</sub> CN	[19]
(H <sub>3</sub> C) <sub>3</sub> SiN	ДИПЭА, ДЭЭА, ТЭА, 3-Хин	60°С, 1 ч, CH <sub>3</sub> CN	[21]
	МДЭА, ЭДЭА, ТЭА	60°С, 30 мин, CH <sub>3</sub> CN	[29, 35]
	Частично гидролизованные HN1–3	70°С, 30 мин, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	[40]
N-Метил-N-триметилсилил- трифторацетамид	3-Хин	70°С, 15 мин, CH <sub>3</sub> CN	[11]
O N Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CF <sub>3</sub>			
Гексаметилдисилазан	ЭДЭА, ТЭАЭ, 3-Хин, ДИПЭА	70°С, 45 мин, CH <sub>3</sub> CN	[20]
HN Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	ДЭЭА, ДИПЭА, ТЭА, ЭДЭА	40°С, 45 мин, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> с 0.01% иода	[37]
N-Триметилсилилимидазол	ДИПЭА, МДЭА, ТЭА, ЭДЭА,	80°С, 30 мин, C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	[38]
	ТЭА	70°С, 30 мин, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	[39]
Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		в присутствии (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> SiCl	
N-( <i>трет</i> -Бутилдиметилсилил)- N-метилтрифторацетамид	ДИПЭА, МДЭА, ЭДЭА, ТЭА	60°С, 30 мин, CHCl <sub>3</sub>	[17]
(МТБСТФА)	МДЭА, ЭДЭА, ТЭА	60°С, 1 ч, CH <sub>3</sub> CN	[30]
F <sub>2</sub> C N /	Частично гидролизованные HN1–3	100°С, 60 мин, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	[40]
Si X	МПЭА, МИЭА, ЭПЭА, ЭИЭА, ПИЭА,	80°С, 30 мин, CH <sub>3</sub> CN	[41]
0 / <	ДПЭА, ДИПЭА, МДЭА, ТЭА, ЭДЭА, 3-Хин	в присутствии N-метилимидазола	
Диметилфенилхлорсилан	ДПЭА, МДЭА, ЭДЭА,	24°С, 1 ч, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	[36]
Si Cl	ПИПЭА, ДИПЭА	в присутствии N-метилимидазола	

\* ДПЭА – N,N-дипропилэтаноламин, ДИПЭА – N,N-диизопропилэтаноламин, ДЭЭА – N,N-диэтилэтаноламин, МДЭА – N-метилдиэтаноламин, ПИПЭА – N-пропил-N-изопропилэтаноламин, ТЭА – триэтаноламин, ЭДЭА – N-этилдиэтаноламин, ЭПЭА – N-этил-N-пропилэтаноламин, 3-хин – 3-хинуклидинол.

15 мин. Данные о пробоподготовке, условиях определения силильных производных  $\beta$ -аминоспиртов методом ГХ, значения пределов обнаружения (**ПрО**) обобщены в табл. 2.

В работе [19] реагент БСТФА использовали для дериватизации шести β-аминоспиртов, извлеченных из образцов воды и плазмы крови с помощью катионообменных сорбционных картриджей. Необходимым шагом подготовки плазмы крови является депротеинизация, которая осуществлялась добавлением ацетона и выдерживанием образца при –20°С. Показано, что извлечение ЭПЭА, N,N-дипропилэтаноламина (ДПЭА), N,N-диизопропилэтаноламина (ДИПЭА), МДЭА, ЭДЭА, ТЭА после осаждения белков увеличивалось с 10–20 до 50–80%. Целевые соединения элюировали с сорбента раствором аммиака в метаноле с последующим анализом методом ГХ-МС. Пределы обнаружения соединений варьировались в пределах 5—500 нг/мл в зависимости от соединения и режима сканирования сигнала ГХ (табл. 2).

Для сокращения продолжительности и числа операций пробоподготовки с помощью БСТФА провели дериватизацию непосредственно в слое сорбента TenaxTA с последующей термодесорбцией и ГХ-МС-определением [23]. Стоит отметить, что для анализа требуется не более 10 мкл водной пробы при определении МДЭА в концентрациях 0.5-10 мг/л с погрешностью 10-26%. После внесения в сорбционную трубку аликвоты, содержащей МДЭА в смеси с продуктами деструкции фосфорорганических ТХ и сернистого иприта, проводили дериватизацию 3 мкл БСТФА с нагревом трубки до 50°С в течение 2 мин. Требуемое время реакции оказалось значительно меньше по сравнению со стандартными условиями реакции с БСТФА (60-70°С, 30 мин). Найдено, что выход деривата МДЭА зависит от рН и достигает наибольших значений в слабощелочной или нейтральной средах (pH 10; pH 6); тогда как в подкисленных образцах (рН 1.5) выход ниже. Аналогичный способ дериватизации в слое сорбента применен для ТЭА, сконцентрированного из воздуха на трубку ORBO 53 [39]. В качестве реагента в работе использовали N-триметилсилилимидазол с добавкой триметилсилилхлорсилана с последующей термодесорбцией производного потоком инертного газа и анализом методом ГХ-МС.

Недостатком триметилсилильных производных является высокая склонность к гидролизу на воздухе и неустойчивость при хранении, вследствие чего их обычно получают непосредственно перед анализом. Гидролитически более стабильными являются *трет*-бутилдиметилсилиловые эфиры, получаемые при взаимодействии веществ с МТБСТФА. Сравнение реагентов БСТФА и МТБСТФА в отношении полярных соединений проведено в работе [46]. Дериватизация с помощью МТБСТФА продуктов гидролиза азотистых ипритов в образцах воды, мочи и крови с последующим определением методом ГХ-МС позволила достичь ПрО для МДЭА и ЭДЭА 2.5 нг/мл, а для ТЭА – 10 нг/мл [30]. Исследуемые пробы подкисляли соляной кислотой (до конечной концентрации 1 мМ) и упаривали досуха. Установлено, что добавка кислоты позволяет значительно снизить потери при упаривании и не мешает дериватизации целевых соединений. Полученные массспектры для всех аналитов характеризовались наличием интенсивного пика фрагментного иона состава  $[M - (CH_3)_3CSi(CH_3)_2OCH_2]^+$ . При работе с образцами плазмы крови отмечается невысокая степень извлечения (7-37%) аминоспиртов, что, в первую очередь, можно объяснить их нахождением в связанном состоянии, например, с белками, и необходимостью ферментативного расшепления адлуктов. В другом исследовании после осаждения белков и ТФЭ-концентрирования достигнуты степени извлечения МДЭА и ЭД-ЭА 60 и 75% соответственно [19].

Применение МТБСТФА имеет ограничения при силилировании соединений с объемными и разветвленными структурами вследствие возможных стерических затруднений как со стороны реагента, так и аминоспиртов. В работе [17] авторы отмечали сложности с получением трет-бутилдиметилсилильного производного 3-хинуклидинола, имеющего объемный радикал, тогда как при использовании БСТФА таких трудностей не возникало. При определении продуктов гидролиза азотистых ипритов в воде методом ГХ-МС сравнивали процедуры пробоподготовки с использованием ЖФМЭ в полом волокне и ТФМЭ с пятью типами микрофибры в варианте *in situ* и дериватизацией с помощью МТБСТФА и БСТФА [17]. На стадии пробоподготовки волокно Accurel Q3/2 заполняли раствором силилирующего реагента в хлороформе, погружали в водный образец объемом 3 мл и выдерживали в течение 15 мин. Показано, что наиболее полно целевые соединения извлекаются при рН 12 и добавлении в водный образец высаливающего агента (30%-ного раствора хлорида натрия). В режиме сканирования по полному ионному току в ГХ-МС достигнуты низкие значения ПрО ДИПЭА, 3-хинуклидинола, МДЭА, ЭДЭА и ТЭА в водных растворах в диапазоне от 0.04 до 0.36 нг/мл [17]. Достоинствами сочетания ЖФМЭ и ГХ-МС являются простота и удобство исполнения, а также минимальный расход дериватизирующего реагента и органических растворителей.

Другой силилирующий реагент — гексаметилдисилазан — позволил провести реакцию с  $\beta$ -аминоспиртами в более мягких условиях (40°C) [37]. При этом в качестве побочного продукта образуется аммиак, который не мешает определению дериватов методом ГХ-МС, а на хроматограммах отмечается незначительное количество артефактов, что выгодно отличает гексаметилдисилазан от БСТФА и МТБСТФА [47].

Процедуре дериватизации, как правило, предшествует выделение целевых компонентов из матрицы. Для сокращения времени обработки пробы и повышения эффективности в ряде работ предложено проводить дериватизацию непосредственно в матрице до извлечения аналитов, либо совмещать эти процедуры. Так, предложено проводить дериватизацию азотсодержащих продуктов деструкции ТХ, добавляя реагент или раствор реагента, например, непосредственно в почву [37, 44]. Это позволило уже в матрице получить менее полярные дериваты, чем исходные вещества, взаимодействие которых с компонентами почвы слабее по сравнению с этаноламинами, что упрощает дальнейшее извлечение соединений. Например, проведена дериватизация N,N-диэтилэтаноламина (ДЭЭА), ДИПЭА, ЭДЭА, ТЭА с помощью 5%-ного раствора гексаметилдисилазана

Аналит	Матрица	Пробоподготовка	Метод анализа	Предел обнаружения, нг/мл	Литература
ДИПЭА, ТЭА, 3-Хин, МДЭА, ЭДЭА	Вода	ЖФМЭ и ТФМЭ, сили- лирование БСТФА, МТБСТФА	ГХ-МС-ЭИ	0.04–0.36	[17]
ЭПЭА, ДПЭА, ДИПЭА, ТЭА МДЭА, ЭДЭА	Вода, плазма крови	ТФЭ на катионообмен- ном (SCX) или полимер- ном (MCX) сорбенте, дериватизация БСТФА	ГХ-МС-ЭИ	SIM: 5–50 (SCX), 10–50 (MCX); TIC: 50–200 (SCX), 100–500 (MCX)	[19]
ДИПЭА, ТЭА, ЭДЭА, 3-Хин	Вода	Магнитная катионооб- менная ТФЭ, деривати- зация ГМДС	ГХ-МС-ЭИ	SIM: 2 (ЭДЭА); 3 (ДИПЭА); 6 (ТЭА)	[20]
ДИПЭА, ТЭА, ДЭЭА, 3-Хин	Вода	Магнитная катионооб- менная ТФЭ, деривати- зация БСТФА	ГХ-МС-ЭИ	SIM: 23–54	[21]
ДИПЭА, ТЭА, ЭДЭА	Вода	Дисперсионная экстрак- ция с дериватизацией ГФБИ	ГХ-МС-ЭИ ГХ-МС/МС-ХИ (CH <sub>4</sub> )	ТІС: 10 (ДИПЭА); 10 (ЭДЭА); 100 (ТЭА)	[22]
МДЭА	Вода	Сорбция на TenaxTA, дериватизация БСТФА, термодесорбция	ГХ-МС-ЭИ	Нет данных	[23]
ЭДЭА, МДЭА	Моча крыс	Упаривание досуха, дериватизация БСТФА	ГХ-МС-ЭИ	SIM: 2.5 (ЭДЭА); 1.6 (МДЭА)	[29]
МДЭА, ТЭА, ЭДЭА	Вода, моча, плазма крови	Упаривание досуха, дериватизация МТБСТФА	ГХ-МС-ЭИ ГХ-МС-ХИ (метан)	ТІС: 2.5 (ЭДЭА); 2.5 (МДЭА); 10 (ТЭА)	[30]
ЭДЭА, МДЭА	Моча	Упаривание досуха, дериватизация БСТФА	ГХ-МС-ЭИ	SIM: 0.5 (ЭДЭА); 0.4 (МДЭА)	[35]
ДМЭА, ДЭЭА, ДИПЭА, МДЭА ЭДЭА, ДПЭА, ПИПЭА	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Дериватизация диметил- фенилхлорсиланом в присутствии N-метили- мидазола	ГХ-МС-ЭИ	Нет данных	[36]
ДЭЭА, ЭДЭА, ДИПЭА, ТЭА	Почва	Экстракция раствором ГМДС в CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> с 0.01% иода	ГХ-МС-ЭИ	SIM: 665(ТЭА); 21 (ДЭЭА); 21 (ДИПЭА); 69 (ЭДЭА)	[37]
ДИПЭА, ТЭА, ДМЭА, ДЭЭА	Вода	Катионообменная ТФЭ, дериватизация ГФБИ	ГХ-ИК Фурье	10—15 нг	[38]
ТЭА	Воздух	Сорбция на трубку ORBO 53, дериватизация TMCИ с 10% (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> SiCl	ГХ-МС-ЭИ	SIM: 1–2 пг	[39]
Частично гид- ролизованные HN1–3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Дериватизация БСТФА и МТБСТФА	ГХ-МС-ЭИ, ГХ-МС/МС-ХИ (метан)	Нет данных	[40]

Таблица 2. Условия пробоподготовки и газохроматографического определения продуктов деструкции азотсодержащих токсичных химикатов

Аналит	Матрица	Пробоподготовка	Метод анализа	Предел обнаружения, нг/мл	Литература
МПЭА, 3-Хин, МИЭА, ЭПЭА, ЭИЭА, ПИЭА, ДПЭА, ДИЭА, МДЭА, ЭДЭА, ТЭА	Почва	Экстракция водой, ТФЭ с катионным обменом, дериватизация МТБСТФА в присут- ствии N-метилимидазола	ГХ-МС-ЭИ	ТІС: 50 (3-Хин), 20–25 (МПЭА, МИЭА, ЭПЭА, ЭИЭА, ИПЭА, ДПЭА, ДИЭА); 5–20 (МДЭА, ЭДЭА, ТЭА)	[41]
МДЭА, ЭДЭА, ТЭА	CH <sub>3</sub> CN	Дериватизация ТФАИ и N-трифторбензимидазо- лом	ГХ-МС-ЭИ, ГХ-МС-ХИ	TIC: 5 нг; TIC: 100 нг (S/N 10:1)	[42]
ДМЭА, ДЭЭА, ДЭЭА, ДПЭА, ДИПЭА, 3-Хин	CH <sub>3</sub> CN	Дериватизация с <i>п</i> -толи- лизоцианатом	ГХ-МС-ЭИ, ГХ-МС-ХИ (CH <sub>4</sub> , <i>i</i> -C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> )	Нет данных	[43]
МДЭА, ЭДЭА, ТЭА	Почва	Экстракция раствором ТФАИ	ГХ-МС-ЭИ	Диапазон линейности 1–12 мкг/мл	[44]
Частично гид- ролизованные HN1–3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Дериватизация ТФАИ и ГФБИ	ГХ-МС-ЭИ, ГХ-МС/МС-ХИ (CH <sub>4</sub> )	Нет данных	[45]

#### Таблица 2. Окончание

\*SIM — режим детектирования сканирование по выделенным ионам, TIC — режим детектирования сканирование полного ионного тока, ГМДС — гексаметилдисилазан, ГФБИ — N-гептафторбутирилимидазол, ДПЭА — N,N-дипропилэтаноламин, ДИПЭА — N,N-диизопропилэтаноламин, ДЭЭА — N,N-диэтилэтаноламин, ЖФМЭ — жидкофазная микроэкстракция, МДЭА — N-метилдиэтаноламин, МТБСТФА — N-метил-N-(*трет*-бутилдиметилсилил)трифторацетамид, ПИПЭА — N-пропилэтаноламин, ТМСИ — N-триметилсилил)трифторацетамид, ПИПЭА — N-пропил-N-изопропилэтаноламин, ТМСИ — N-триметилсилилимидазол, ТФАИ — N-трифторацетилимидазол, ТЭА — триэтаноламин, ЭДЭА — N-триметилсилилимидазол, ТФАИ — N-трифторацетилимидазол, ТЭА — триэтаноламин, ЭДЭА — N-этилдиэтаноламин, ЗИ — электронная ионизация, ЭПЭА — N-этил-N-пропилэтаноламин, ХИ — химическая ионизация, 3-Хин — 3-хинуклидинол.

в дихлорметане с добавкой иода в качестве катализатора [37], увеличивающего реакционную способность гексаметилдисилазана за счет поляризации связи Si–N [48]. Степени извлечения аминоспиртов из разных типов почв лежали в диапазоне 38–85%. Наибольшее затруднение представлял ТЭА, ПрО которого был более чем на порядок выше ПрО других соединений и составил 665 нг/мл (табл. 2).

Другой дериватизирующий реагент — N-трифторацетилимидазол также использовали для ацилирования непосредственно в почве продуктов гидролиза азотистых и сернистых ипритов [44]. Смесь выдерживали пять минут и по завершении реакции полученные производные экстрагировали ацетонитрилом. Сравнение со стандартным протоколом определения аминоспиртов в почве показало преимущество подхода дериватизации в матрице с достижением степеней извлечения МДЭА, ЭДЭА и ТЭА 79–88% для концентраций на уровне мг/кг.

Используемые варианты подготовки проб, такие как жидкостная экстракция, ТФЭ, ТФМЭ, имеют ряд недостатков, среди которых отмечается применение большого количества органических растворителей, образование эмульсий, ограничения в кинетике процессов сорбции, невысо-

кие скорости массообмена и низкие емкости волокон. Перспективными представляются развитие и адаптация современных подходов к пробоподготовке, в том числе применительно к аминоспиртам, включающих применение наночастиц, в частности, обладающих магнитными свойствами. Новые возможности сочетания магнитно-дисперсионной ТФЭ для одновременного извлечения и дериватизации продуктов деструкции TX с использованием наночастиц оксида железа Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> или магнитного графена изучены в работах [20, 21, 49, 50]. При синтезе магнитных наночастиц необходима их стабилизация, которую осушествляют, как правило, путем покрытия их полимерами с последующей функционализацией поверхности. Для этих целей, например, использовали стирол-дивинилбензол и вещества, содержащие сульфогруппы [20].

Показано, что для извлечения ДИПЭА, ЭДЭА, ТЭА, 3-хинуклидинола, присутствующих в водной пробе в концентрациях на уровне 2 мг/мл, достаточно 10 мг модифицированных наночастиц оксида железа  $Fe_3O_4$  [20]. Необходимое количество сорбента оказалось меньше, чем используемое в патронах ТФЭ (500 мг), а процесс отделения от общей массы матрицы с помощью магнита проще. Отмечено, что для относительно гидро-

#### АЛЕКСЕНКО и др.

фобных аминоспиртов ДИПЭА и ЭДЭА время извлечения меньше (15 мин), чем в случае полярных ТЭА и 3-хинуклидинола (30 мин). Дальнейшее силилирование гексаметиллисилазаном (70°С, 45 мин) проводили непосредственно в объеме сорбента [20]. При этом мешающее влияние большого количества катионов металлов, особенно двухзарядных, (например, при анализе сточных вод) в варианте катионообменной ТФЭ с магнитными наночастицами можно частично преодолеть, увеличив количество сорбента [20, 21]. Помимо оксида железа, для экстракции аминоспиртов из воды со степенью извлечения 70-81% апробирован нанокомпозит на основе магнитного графена, защищенного полистиролом с сульфогруппами [21]. Отмечена высокая катионообменная емкость сорбента — 2 ммоль/г. Показано, что для работы достаточно его небольшого количества — 3 мг для идентификации 3-хинуклидинола и ТЭА методом ГХ-МС в пробе объемом 1 мл при концентрации веществ на уровне 1 мг/л.

Ускорению реакции силилирования спиртов способствует добавление в реакционную среду азотистых оснований [36, 51]. Последние выступают в роли активирующих агентов, образуя реакционноспособный силилимидазольный интермедиат, который затем реагирует с гидроксильной группой спирта [36] (схема 3):



Схема 3. Активация силилхлорида имидазолом с последующим силилированием спирта [36].

Кроме того, реакция не требует нагревания. Важным моментом является тот факт, что азотистое основание связывает образующуюся в ходе реакции хлороводородную кислоту, которая негативно влияет на хроматографическую колонку и основные узлы хромато-масс-спектрометра. При сравнении азотистых оснований на примере силилирования N,N-диалкиламиноэтанолов и N-алкилдиэтаноламинов диметилфенилхлорсиланом показано, что в присутствии N-метилимидазола реакция идет в 3—6 раз эффективнее, чем с пиридином [36]. Авторы объясняли это более выраженными основными свойствами N-метилимидазола (р $K_a = 7.05$ ) по сравнению с пиридином (р $K_a = 5.25$ ). В результате взаимодействия аминоспиртов получали диметилфенилсилильные производные (схема 4):



Схема 4. Реакция силилирования N, N-диалкилэтаноламинов диметилфенилхлорсиланом.

Индексы удерживания дериватов лежали в диапазоне от 1424 до 2223 (у исходных аминоспиртов – 780–1152) [52], что позволило значительно снизить вероятность соэлюирования целевых соединений и легколетучих компонентов проб. В полученных масс-спектрах наиболее интенсивные пики соответствовали ионам [М-CH<sub>2</sub>OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)]<sup>+</sup> и [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)]<sup>+</sup>. Также были зарегистрированы малоинтенсивные пики ионов [М]<sup>+</sup> и [М-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

В работе [41] предложен способ совместного определения одиннадцати β-аминоспиртов в почве методом ГХ-МС. Целевые соединения экстрагировали водой с последующим концентрированием на катионообменном сорбенте. Установлено, что добавление азотистых оснований (пиридина и N-метилимидазола) при силилировании реагентом МТБСТФА практически не влияет на выход третбутилдиметилсилильных производных диалкиламиноэтанолов и алкилдиэтаноламинов, но значительно увеличивает выход производного 3-хинуклидинола, масс-спектр которого представлен на рис. 3. В присутствии пиридина площадь пика Отретбутилдиметилсилил-3-хинуклидинола воз-



Рис. 3. Масс-спектр электронной ионизации О-трет-бутилдиметилсилил-3-хинуклидинола [41].

растала в ~1.5 раза, а при добавлении N-метилимидазола в ~116 раз.

Стоит отметить, что силилирующие реагенты являются групповыми; их действие распространяется на соединения, содержащие как карбоксильные, так и спиртовые группы.

Дериватизация ацилирующими реагентами. Анилирование – эффективный альтернативный способ химической модификации полярных соединений. Причем получение ацильных производных спиртов – один из первых способов дериватизации, применяемой для исследования полярных соединений методом хромато-массспектрометрии [53]. Ацилирующие реагенты имеют ряд преимуществ по сравнению с силилирующими. Они более избирательны, не реагируют с кислотами, но взаимодействуют со спиртами, тиолами и аминами. Селективность массспектрометрического детектирования ацильных производных обеспечивается присутствием в масс-спектре как молекулярного иона, так и характерных фрагментов молекул дериватов. Реакции, как правило, не требуют нагрева и протекают достаточно быстро. Кроме того, получаемые ацильные производные устойчивы к гидролизу, стабильны при хранении и позволяют увеличить чувствительность определения аналитов. Используемые ацилирующие реагенты для дериватизации аминоспиртов и условия реакций приведены в табл. 3.

В ранних работах в качестве ацилирующих реагентов использовали ангидриды и хлорангидриды кислот. Так, для ацилирования аминоспиртов при определении их микроколичеств в воде, воздухе и битумно-солевых массах, образующихся в процессе детоксикации ТХ, применяли уксусный ангидрид с последующим анализом методом ГХ в сочетании с термоионным детектированием [54]. Однако существенным недостатком применения подобных реагентов является образование в ходе реакции кислоты, негативно влияющей на хроматографическую колонку и основные узлы прибора.

Более перспективно использование ациламидных реагентов, таких как N-перфторацилимидазолы или N-метил-бис(трифторацетамид), не образующих побочных кислых продуктов. Так, в случае перфторированных ацилимидазольных реагентов реакция протекает количественно, в мягких условиях с образованием в качестве побочного продукта 1,3-имидазола (схема 5):



Схема 5. Реакция ацилирования спирта N-перфторацилимидазолом.

В процессе трифторацилирования более высокую эффективность дериватизации продуктов гидролиза азотистых ипритов показали имидазольные реагенты по сравнению с триазольным соединением [42]. В первом случае дериваты Nтрифторацетилимидазола и N-трифторацетилбензимидазола получены в мягких условиях (5 мин, 15°С), тогда как ацилирование N-трифторацетилбензотриазолом идет при длительном нагреве (70°С, 120 мин) с выходом продуктов менее 10%. Такое различие реакционной способности связывается авторами работы [42] с меньшей ос-

Таолица 3. Ацилиру	ующие реагенты	и условия пол	учения произв	одных В-амино(	спиртов
--------------------	----------------	---------------	---------------	----------------	---------

Inorman of a manappromate pour on	in forentin norif roman npononogram	p ummioemiprob	
Ацилирующий реагент	Аналит*	Условия реакции (температура, время, растворитель)	Литера- тура
Уксусный ангидрид ООС Н <sub>3</sub> С ОСН <sub>3</sub>	ДМЭА, ДЭЭА	Комнатная температура, 5 мин	[54]
N-Трифторацетилимидазол	ДИПЭА, МДЭА, ЭДЭА, ТЭА	80°С, 30 мин, C <sub>7</sub> H <sub>16</sub>	[38]
F <sub>3</sub> C N	МДЭА, ЭДЭА, ТЭА	Комнатная температура, 5 мин, CH <sub>3</sub> CN	[42, 44]
N	МПЭА, ДИПЭА, ТЭА, МИЭА, ЭПЭА, ЭИЭА, ПИЭА, ДПЭА, МДЭА, ЭДЭА, 3-Хин	60°С, 15 мин, толуол	[55]
N-Трифторацетилбензимидазол F <sub>3</sub> C — О N — — — — — — — — — — — — — — — — — — —	МДЭА, ЭДЭА, ТЭА	Комнатная температура, 5 мин, C <sub>7</sub> H <sub>16</sub>	[42]
N-Гептафторбутирилимидазол О	ДИПЭА, ЭДЭА, ТЭА	Комнатная температура, CH <sub>3</sub> CN	[22]
C <sub>3</sub> F <sub>7</sub> N	ДИПЭА, МДЭА, ЭДЭА, ТЭА	80°С, 30 мин, C <sub>7</sub> H <sub>16</sub>	[38]
N	Частично гидролизованные HN1-3	Комнатная температура, 5 мин, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	[45]
	МПЭА, МИЭА, ЭПЭА, ЭИЭА, ПИЭА, ДПЭА, ДИПЭА, МДЭА, ЭДЭА, ТЭА, 3-Хин	60°С, 30 мин, толуол	[55]
N-Метил-бис(трифторацетамид) $F_3C \xrightarrow{O}_{L} N \xrightarrow{CF_3}_{CH_3} CF_3$	МПЭА, МИЭА, ЭПЭА, ЭИЭА, ПИЭА, ДПЭА, ДИПЭА, МДЭА, ЭДЭА, ТЭА	60°С, 30 мин, толуол	[55]
<i>п</i> -Толилизоцианат о <sup>∉C<sup>−</sup>N</sup> СН <sub>3</sub>	ДМЭА, ДЭЭА, ДПЭА, ДИПЭА, 3-Хин	60°С, 15 мин, CH <sub>3</sub> CN	[43]
Бензоилхлорид О	ЭДЭА, ТЭА	<i>In situ</i> в источнике иониза- ции (метод анализа ВЭЖХ)	[56]
Cl	ДИПЭА, ТЭА	80°С, 3 ч, С <sub>6</sub> Н <sub>14</sub> (метод анализа ВЭЖХ)	[57]

\* ДМЭА – N,N-диметилэтаноламин, ДЭЭА – N,N-диэтилэтаноламин, ДИПЭА – N,N-диизопропилэтаноламин, ДПЭА – N,N-дипропилэтаноламин, 3-Хин – 3-хинуклидинол.

новностью имидазольного кольца ( $pK_a$  7.03) по сравнению с триазольным ( $pK_a$  8.3). Показано, что растворитель (гексан, гептан, дихлорметан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир и ацетонитрил) не оказывает влияние на выход ацильных продуктов. Однако в гептане образующиеся в ходе реакции азотистые основания плохо растворимы. Удаление их из реакционной среды позволит избежать соэлюирования с целевыми соединениями. Кроме того, наличие в анализируемой смеси большого количества аминов загрязняет источник ионизации, создает повышенный фоновый сигнал в масс-спектрометре и снижает чувствительность детектирования.

Ацилирование продуктов гидролиза азотистых и сернистых ипритов, как и силилирование [37], также проводили непосредственно в образцах почвы [44]. После добавления реагента N-трифторацетилимидазола смесь выдерживали пять минут и по завершении реакции полученные производные экстрагировали ацетонитрилом и анализировали методом ГХ-МС. В качестве характеристичных выбрали ионы [M-113]<sup>+</sup> и [M-127]<sup>+</sup>, образующиеся в результате элиминирования [CF<sub>3</sub>COO]<sup>•</sup> и [CF<sub>3</sub>COOCH<sub>2</sub>]<sup>•</sup> соответственно. Как недостаток отмечается высокий расход реагента, особенно при высоком содержании влаги и полярных примесей в почве.

Объединение процессов дисперсионной жидкостно-жидкостной экстракции и дериватизации полярных продуктов деструкции ТХ предложено в работе [22]. К пробе воды, содержащей ДИПЭА, ЭДЭА и ТЭА, добавляли диспергатор (ацетонитрил) и карбонат натрия, а сам реагент N-гептафторбутирилимидазол в дихлорметане вводили порционно с интенсивным перемешиванием до образования эмульсии. В работе отмечается, что при использовании гептафтормасляного ангидрида реакция идет только с ДИПЭА. Пределы обнаружения в режиме сканирования по полному ионному току для ДИПЭА, ЭДЭА составили 10 нг/мл, для ТЭА – 100 нг/мл.

Идентификация триэтаноламина в объектах окружающей среды может свидетельствовать как о несанкционированном применении азотистого иприта HN3, так и о загрязнениях, связанных с промышленной деятельностью при производстве косметических продуктов, лекарств и др. [13, 58]. В то же время наличие частично гидролизованных азотистых ипритов в экологических и техногенных пробах однозначно указывает на запрещенную Конвенцией деятельность. Идентификацию таких продуктов неполного гидролиза в виде дериватов с силилирующими (БСТФА, МТБСТФА) [40] и перфторацилирующими (N-трифторацетил- и N-гептафторбутирил-имидазол) реагентами выполняли методами ГХ-МС и ГХ-МС/МС с химической и электронной видами ионизации [45]. При ацилировании реализуются более мягкие условия дериватизации (5 мин, комнатная температура) по сравнению с силилированием (70°С, 30 мин) и формируются более "чистые" хроматограммы. Масс-спектры электронной ионизации силильных дериватов содержат единственный интенсивный фрагментный ион состава  $[M-RNCH_2CH_2Cl]^+$ . В то же время масс-спектры перфторацильных производных более информативны, поскольку в них, наряду с молекулярным ионом, присутствуют интенсивные фрагментные ионы  $[M-C_nF_mCOOCH_2]^+$ ,  $[M-CH_2Cl]^+$  и [M-RNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl]<sup>+</sup>, что позволяет повысить достоверность идентификации целевых соединений в сложных матрицах.

Помимо МС-детектора в ГХ для высокочувствительного определения N,N-диалкиламиноэтанолов и продуктов гидролиза азотистых ипритов использовали детектирование методом инфракрасной спектроскопии с Фурье-преобразованием [38]. Из трех производных имидазола (N-триметилсилил-, N-трифторацетил- и N-гептафторбутирилимидазол) самые низкие ПрО наблюдались для гептафторбутирильных производных аминоспиртов (10–15 нг), что связано с увеличением количества связей С–F, обладающих высокой поглощающей способностью в инфракрасной области. Дериватизация позволила увеличить чувствительность в 60–125 раз по сравнению с интактными аналитами.

Несмотря на успешное применение дериватизирующего реагента N-метил-бис(трифторацетамида) при трифторацилировании молекул аминов, спиртов и тиолов [59], для дериватизации βаминоспиртов его практически не использовали. В работе [55] оценивали эффективность ацилирования одиннадцати В-аминоспиртов реагентами N-метил-бис(трифторацетамидом), N-трифторацетилимидазолом, N-пентафторпропионилимидазолом и N-гептафторбутирилимидазолом. При проведении реакции с N-метил-бис(трифторацетамидом) не удалось получить трифторацильное производное 3-хинуклидинола. При этом максимальные выходы дериватов получены в случае реагентов N-пентафторпропионилимидазола и N-гептафторбутирилимидазола при нагревании реакционной смеси до 60°С в течение 30 мин. Авторами отмечена эффективность использования толуола в качестве растворителя - он не взаимодействует с целевыми соединениями, позволяет эффективно удалять из реакционной среды образующийся

1,3-имидазол и удобен для хромато-масс-спектрометрических определений.

Активными электрофильными реагентами, взаимодействующими с первичными и вторичными аминами, тиолами и спиртами, также являются изоцианаты. Первоначально *n*-толилизоцианат был адаптирован для химической модификации пинаколилового спирта [60], а впоследствии применен для дериватизации β-аминоспиртов и других полярных продуктов гидролиза ТХ [43]. Реакция дериватизации с *n*-толилизоцианатом приведена на схеме 6:



Схема 6. Реакция ацилирования спирта *п*-толилизоцианатом.

Среди преимуществ его применения для дериватизации полярных продуктов деструкции ТХ можно выделить быстрое протекание реакции и гидролитическую устойчивость дериватов. При этом отмечаются особенности хроматографирования получаемых соединений: на неполярной колонке элюируются производные диалкиламиноэтанолов, 3-хинуклидинола, диалкиламиноэтанол-N-оксидов. Дериваты N-алкилдиэтаноламинов и ТЭА детектируются только в виде монопроизводных, а при протекании реакции *n*толилизоцианата со всеми гидроксигруппами алкиламиноэтантиолы не элюируются вовсе. Это объясняется полярностью образующихся ди- и тризамещенных продуктов и их высокими температурами кипения [43]. Большие значения индексов удерживания (2036–2356) производных N, N-диалкиламиноэтанолов и 3-хинуклидинола значительно снижают возможность соэлюирования целевых соединений и примесей в сложной смеси.

Необходимым условием быстрой идентификации целевых соединений является наличие их масс-спектров в специализированных базах данных. В масс-спектрометрических библиотеках наиболее полно представлены силильные производные β-аминоспиртов. Данные по масс-спектрам ацильных производных β-аминоспиртов в основном представлены гептафторбутирильными дериватами. Отметим, что в специализированных электронных библиотеках NIST. OCAD 20 и OPCW Validation Group Working Database [52, 61, 62] не представлены масс-спектры гептафторбутирильных эфиров N,N-дипропилэтаноламина и N-изопропил-N-пропилэтаноламина. Масс-спектральные характеристики трифторацильных производных доступны только для N,N-диизопропилэтаноламина, триэтаноламина и N-алкилированных диэтаноламинов. Среди пентафторпропионильных дериватов имеются данные лишь для N-этилдиэтаноламина.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ β-АМИНОСПИРТОВ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Несомненным преимуществом ВЭЖХ по сравнению с ГХ является возможность опрелеления малолетучих и полярных соединений. био(макро)молекул без трудоемких и времязатратных процедур подготовки проб. Подобный подход минимизирует время анализа и позволяет сохранить ТХ и продукты их деструкции без изменений их химических форм, что повышает достоверность идентификации и дает возможность изучать процессы трансформации ТХ. Согласно критериям, принятым ОЗХО и предъявляемым к илентификации вешеств, при доказательстве их принадлежности к Спискам Приложения по химикатам Конвенции необходимо использовать, как минимум. два независимых спектральных метода [63]. При этом преимущество отдается методу ГХ-МС. ВЭЖХ применяют несколько реже, в том числе и при определении В-аминоспиртов, что не в последнюю очередь связано с отсутствием масс-спектральных электронных библиотек. Трудность создания последних связана с особенностью ВЭЖХ, проявляющейся в большей вариабельности параметров при оптимизации условий определения и, как следствие, с проблемой их стандартизации. Среди различных видов детектирования аминоспиртов в ВЭЖХ используют МС/МС [13, 64-66], МС с послеколоночной дериватизацией [56], хемилюминесцентное [67], флуоресцентное с послеколоночной дериватизацией [68] и спектрофотометрическое с предколоночной дериватизацией соединений [57].

Одно из первых применений методов ВЭЖХ-МС и ВЭЖХ с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) для идентификации продуктов деструкции токсичных химикатов описано более 20 лет назад [3, 69]. Авторам при скрининге продуктов трансформации различных ТХ в водных образцах, собранных в курдском поселении, удалось идентифицировать 19 веществ. При этом трудности при разделении аминоспиртов каса-

Лите- ратура	[3]	[4]	[5]	[13]	[14]	[56]	[57]
Предел обнаружения, нг/мл	0.2 нг	Нет данных	0.4 (ЭДЭА); 0.8 (МДЭА); 3.0 (ТЭА)	2.00 (МЭА); 0.49 (ДЭА); 0.49 (ТЭА)	0.02 ppm	Нет данных	ПрО мкг/мл: 18 (ДМЭА); 23 (ДЭЭА); 25 (ДИПЭА); 32 (ТЭА)
Метод анализа	ВЭЖХ-МС-ХИАД, ВЭЖХ-МС/МС-ХИАД	ВЭЖХ-МС-ИЭР, ВЭЖХ-МС/МС	ВЭЖХ-МС/МС-ХИАД	ВЭЖХ-МС/МС-ИЭР	ВЭЖХ-МС-ИЭР, ВЭЖХ-МС/МС-ИЭР	ВЭЖХ-МС-ХИАД	ВЭЖХ-УФ, 237 нм
Условия хроматографического разделения	Нісһгот RPB C <sub>8</sub> /C <sub>18</sub> ПФ: 0.05% ТФУК в Н <sub>2</sub> О и в CH <sub>3</sub> CN, гради- ентное элюирование	Primesep 100 ПФ: 0.1% ТФУК в H <sub>2</sub> O (60%) и смесь CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O (95 : 5) (40%)	BDS Hypersil® Cyano, ПФ: 10 мМ NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> (20%) и CH <sub>3</sub> OH (80%)	НІLIC ПФ: CH <sub>3</sub> CN (88%) и 5 мМ НСООNH <sub>4</sub> /H <sub>2</sub> O (12%)	Отпі-Рас РАХ-500; ПФ: 0.5% NaOH в смеси H <sub>2</sub> O/CH <sub>3</sub> CN (200 : 3)	Zorbax Eclipse XDB-C18 IIФ: 0.001–0.05 M CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> /H <sub>2</sub> O	Zorbax Extend C18 ПФ: Н <sub>2</sub> О, CH <sub>3</sub> OH, градиентное элюирование
Пробоподготовка		Экстракция СН <sub>3</sub> CN. Отбор водной и орга- нической фракций. Вода – без пробопод- готовки	Катионообменная ТФЭ, упаривание досуха, растворение в 10%-ном растворе NH4HCO <sub>3</sub>	Экстракция CH <sub>3</sub> CN	Гомогенизация или дробление в жидком N <sub>2</sub> , экстракция H <sub>2</sub> O, центрифугирование	Послеколоночная дериватизация бензо- илхлоридом в источ- нике ионизации масс- спектрометра	Катионообменная ТФЭ, дериватизация бензоилхлоридом
Матрица	Вода	Дегазирующий рас- твор. Вода	Моча	Косметические про- дукты (лосьон, крем, очищающее средство)	Растения (корни, стебли, листья, плоды)	Вода	Вода (примеси поли- этиленгликоля)
Аналит	ТЭА, МДЭА, ЭДЭА, 3-Хин, ДИПЭА	МДЭА, ЭДЭА, ТЭА	МДЭА, ЭДЭА, ТЭА	МЭА, ДЭА, ТЭА	МДЭА, ДИПЭА, МЭА, ДЭА, ТЭА	эдэА, ТЭА, ЭДЭА	ДМЭА, ДЭЭА, ДИПЭА, ТЭА

Таблица 4. Условия пробоподготовки и ВЭЖХ-определения продуктов деструкции азотсодержащих токсичных химикатов

ЖУРНАЛ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Nº 7

2022

том 77

АМИНОСПИРТЫ

Аналит	Матрица	Пробоподготовка	Условия хроматографического разделения	Метод анализа	Предел обнаружения, нг/мл	Лите- ратура
мдэа, эдэа	Моча	ТФЭ, растворение в 10 мМ растворе NH4HCO <sub>3</sub>	Luna CN ПФ: 10 мМ NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> (10%), CH <sub>3</sub> OH (90%)	вэжх-мс/мс-иэр	Нет данных	[64]
Соли пиперазина HN1–2	Вода		Aquasil C18, ПФ: 0.1% НСООН/Н <sub>2</sub> О	ВЭЖХ-МС ВЭЖХ-МС/МС	2 мкг/мл 10 нг/мл	[70]
, Адэа, Дэд	Моча	Катионообменная ТФЭ, промывание СН <sub>3</sub> СN, элюирование смесью СН <sub>3</sub> CN: NH4OH (98 : 2), выпа- ривание досуха (Tur- boVap), 70°С, 10–15 psi, растворение в 3 мМ растворе NH <sub>3</sub>	Xterra RP <sub>18</sub> ; ПФ: 3 мМ раствор NH <sub>3</sub> с рН 10.5 (73%) и CH <sub>3</sub> OH (27%)	вэжх-мс/мс-иэр	;(АЄДЄ) 4.0 (МДЭА) 1.0 (МДЭА)	[71]
МДЭА, ДЭЭА, ТЭА, АЭЭА	Сточные воды с высо- ким солевым фоном после биореактора, биомасса	Фильтрование пробы, разбавление СН <sub>3</sub> СN	Колонка: Inertsil ODS-3 ПФ: для ТЭА, МДЭА: Н <sub>2</sub> O / CH <sub>3</sub> CN (98 : 2); для АЭЭА: H <sub>2</sub> O/CH <sub>3</sub> OH (50 : 50) с добавкой 5 мМ НСООNH <sub>4</sub> ; для ДЭЭА: H <sub>2</sub> O / CH <sub>3</sub> OH (30 : 70) с добавкой 5 мМ НСООNH <sub>4</sub>	вэжх-мс/мс-иэр	3 и 7% солевые р- ры: 4.3 и 7.4 (ТЭА); 4.2 и 11.2 (МДЭА); 2.7 и 2.2 (ДЭЭА); 74 и 85 (АЭЭА)	[72]
мдэа, эдэа, тэа, дипэа	Вода	Микрожидкостная электромембранная экстракция в полом полипропиленовом волокне Accurel Q 3/2	Zorbax Extend C18 ПФ: СН <sub>3</sub> ОН и 10 мМ NH <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O; градиентное элюирование	Ультра-ВЭЖХ-МС/ МС (QTOF)-ИЭР	20 (МДЭА); 10 (ЭДЭА); 10 (ТЭА); 2 (ДИПЭА)	[73]
<ul> <li>* ТФУК – трифторуксусі моноэтаноламин, 3-Хин - метрическое детектирова</li> </ul>	ая кислота, ПФ – подвил - 3-хинуклидинол, ХИАД ние (ультрафиолетовый ди	кная фаза, АЭЭА – N-(2-а – химическая ионизация п аапазон спектра).	ииноэтил)этаноламин, ДЭЭ ри атмосферном давлении,	А – N,N-диэтилэтанолами ИЭР – ионизация электрој	ин, ДЭА – диэтанолами распылением, УФ – спен	н, МЭА – строфото-

630

Таблица 4. Окончание

## АЛЕКСЕНКО и др.

ЖУРНАЛ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 77 № 7 202

<sup>2022</sup> 

631

лись ТЭА и МДЭА. В работе достигнуты низкие ПрО: ТЭА – 10 нг/мл, ДИПЭА, МДЭА, ЭДЭА и 3-хинуклидинола – менее 10 нг/мл (табл. 4).

Неуклонная тенденция к миниатюризации проявляется и в современных системах пробополготовки и анализа продуктов деструкции ТХ. В работе [73] объем водной пробы, в которой определяли аминоспирты (МДЭА, ЭДЭА, ТЭА и ДИПЭА), составил 10 мкл. Для извлечения предложен модифицированный подход микрожидкостной микроэлектромембранной экстракции, реализованный в стеклянном капилляре, с последующим определением веществ методом ультра-ВЭЖХ-МС. Преимуществом электромембранной экстракции по сравнению с экстракцией в полом волокне является значительное сокращение продолжительности процесса (с 20-60 до 3-5 мин) за счет ускорения транспорта частиц под действием напряжения. Ранее показано, что для экстракции веществ с основными свойствами в качестве органического растворителя эффективно использование ароматических нитросоединений [74, 75]. При этом полярные аналиты  $(\lg P < 1)$  вызывают определенную сложность при

извлечении, поэтому для обеспечения их транспорта требуется добавка ион-парного реагента [76]. В результате для высокополярных (lg P от -2.5 до 1.4) продуктов деструкции азотистых ипритов и VX с основными свойствами авторами выбрана жидкостная мембрана в полом волокне на основе раствора ди(2-этилгексил)фосфата в 2нитрофенилоктиловом эфире, позволяющая извлекать вещества с эффективностью 15.7–99.7% в зависимости от их полярности и достигать ПрО 10–20 нг/мл [73].

Для повышения чувствительности определения спиртов в ВЭЖХ-УФ, как правило, проводят реакции с реагентами, имеющими в своей структуре хромофорные фрагменты, например, с бензоилхлоридом или 3,5-динитробензоилхлоридом. Однако для осуществления взаимодействия требуется безводная среда и нагрев до 60–100°С. В связи с этим на примере ЭДЭА и ТЭА рассмотрена возможность постколоночной дериватизации в ВЭЖХ-МС с бензоилхлоридом непосредственно в источнике ионизации масс-спектрометра [56] по схеме 7:



Схема 7. Реакция ацилирования N-этилдиэтаноламина бензоилхлоридом.

При этом попытка получить сигнал деривата с другим реагентом 3,5-динитробензоилхлоридом не дала результатов. Стоит отметить, что реализация постколоночной дериватизации в ВЭЖХ намного проще по сравнению с ГХ-методом и требует только введения реагента в поток подвижной фазы без дополнительных этапов работы и аппаратуры, а получаемые производные с большей молекулярной массой способствуют повышению селективности детектирования целевых соединений. Однако подавление ионизации, загрязнение источника ионов добавляемым реагентом, высокий уровень фонового сигнала требуют поиска других реагентов и условий определения.

Онлайн сочетание методов разделения, очистки и идентификации ВЭЖХ-УФ-ТФЭ-ЯМР с реакцией предколоночного ацилирования бензоилхлоридом N,N-диметилэтаноламина (ДМЭА), ДЭЭА, ДИПЭА и ТЭА реализовано в работе [57]. Избыток реагента удаляли из реакционной среды до хроматографического определения промывкой гексанового слоя 10%-ным водным раствором бикарбоната натрия. Однако использование ЯМР-спектрометра для идентификации ограничивает предложенный подход концентрациями веществ на уровне десятков мг/л и выше. Одной из трудностей при определении МДЭА, ДЭЭА, N-(2-аминоэтил)этаноламина (АЭЭА) и ТЭА методом ВЭЖХ-МС/МС в промышленных сточных водах с высоким содержанием солей (3 и 7%) является подавление ионизации присутствующими солями [72]. Для снижения эффекта ионной супрессии применяли 10-кратное разбавление анализируемых образцов ацетонитрилом, позволившее проводить определение в диапазоне от 10 до 1000 мкг/л.

Методом ВЭЖХ-МС проведено сравнительное изучение гидролиза HN1, HN2 и HN3 в дегазирующем растворе (эмульсии) и в воде [4]. Показано, что для разделения 12 аминосоединений эффективна не октадецилсилановая неподвижная фаза С<sub>18</sub>, а фаза, позволяющая реализовать смешанные гидрофобные и ион-парные взаимодействия. Всего было идентифицировано 21 соединение, причем МДЭА, ЭДЭА, ТЭА первые трое суток не являлись основными продуктами гидролиза азотистых ипритов в водной среде. Показано, что образование этаноламинов из азотистых ипритов идет с различной скоростью через промежуточную стадию формирования устойчивого катиона азиридиния. В процессе экстракции целевых компонентов из дегазирующего раствора для расслоения эмульсии более всего подходил ацетонитрил, тогда как изопропанол и дихлорметан вызывали выпадение осадка на границе раздела фаз.

Изучение процесса гидролиза и промежуточных продуктов деструкции азотистых ипритов методами ВЭЖХ-МС и ЯМР <sup>1</sup>Н также описано в работе [70]. При образовании димерных продуктов трасформации – солей пиперазина – важным фактором является стабильность промежуточных соединений – ионов азиридиния в растворе. На процесс формирования солей влияет как исходная концентрация HN2 и HN1, так и растворитель. Выявлено, что при концентрации HN2 менее 0.001 М в воде в процессе гидролиза доминирует МДЭА, а выше 0.01 М основным продуктом деструкции является соль пиперазина. В то же время при гидролизе HN1 даже в концентрациях выше 0.06 М в растворе преобладает N-этил(2хлорэтил)этаноламин. а соли пиперазина присутствуют в следовых количествах; HN3 в воде димерных соединений вообще не образует. Данное исследование позволяет по выявленным продуктам гидролиза не только идентифицировать исходные азотистые иприты, но и оценить уровень их экспозиции. Пределы обнаружения солей в ВЭЖХ-МС в режиме полного ионного тока составили 2 мкг/мл [70].

Помимо преобладающего использования в анализе аминоспиртов колонок с неподвижной фазой на основе C<sub>18</sub> (табл. 4), известны работы, где применяли фазы с привитыми цианогруппами [5, 64], а также колонки с реализуемыми гидрофильными взаимодействиями (HILIC) [13, 77]. В последнем случае оптимизированы условия определения моно-, ди- и триэтаноламинов в гидрофильно-связанной хроматографии (HILIC) MC/MC с ПрО в интервале 15–20 нг/мл [77].

Для эффективного определения аминоспиртов продемонстрирована возможность использования ионообменной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрическим детектированием [14]. Авторы идентифицировали МДЭА и ТЭА методом ВЭЖХ-МС/МС в образцах болотной растительности после заражения грунтовых вод. Пробы экстрагировали водой и хроматографировали в режиме изократического элюирования на катионообменной колонке. Идентификацию соединений проводили по временам удерживания, а также по соотнесению молекулярных ионов [M+H]<sup>+</sup> при детектировании в режиме MC и ионов-продуктов [M + H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> в варианте MC/MC. Пределы обнаружения составили 20 нг/мл. При идентификации аминоспиртов методом ВЭЖХ-МС/МС отмечаются трудности в извлечении ЭДЭА и МДЭА из биологических матриц, связанные с полярной природой, малыми размерами молекул, а также высокими значениями р*K*<sub>a</sub> [71].

Метод ВЭЖХ в сочетании с тандемной массспектрометрией эффективно используется для определения в биомедицинских пробах маркеров азотистых ипритов [5, 64, 66, 71, 77], которые могут присутствовать в виде метаболитов в моче и образовывать белковые и ДНК-аддукты. Впервые подход к количественному определению несвязанных МДЭА, ЭДЭА в образцах мочи человека продемонстрирован в работе [71]. Данные вещества не образуют аддуктов, что подтверждено результатами оценки их концентрации до и после обработки мочи β-глюкуронидазой: количество МДЭА и ЭДЭА в последнем случае не увеличилось. Это указывает на возможность использования МДЭА и ЭДЭА не только в качестве маркеров ТХ в объектах окружающей среды, но и биомаркеров для установления факта воздействия на человека и животных. При этом пробоподготовка мочи не требовала дериватизации и включала этап ТФЭ, позволяющий удалить мешающие полярные компоненты матрицы и сконцентрировать аналиты. Достигнуты ПрО ЭДЭА – 0.4 нг/мл и МДЭА – 1.0 нг/мл (табл. 4). В последующих работах процедура ТФЭ была автоматизирована и методом ВЭЖХ-МС/МС после воздействия азотистыми ипритами определены три компонента (МДЭА, ЭДЭА и ТЭА) с ПрО в интервале 0.4-3.0 нг/мл [5]. Авторами работы [64] отмечена высокая производительность извлечения ЭДЭА и МДЭА из мочи с использованием установки для автоматической ТФЭ и планшета на 96 ячеек. Для повышения точности определения аминоспиртов применяли изотопно-меченные внутренние стандарты.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ β-АМИНОСПИРТОВ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА

Альтернативой хроматографическим методам анализа является капиллярный электрофорез (**КЭ**), основанный на разделении в кварцевом капилляре под действием приложенного электрического поля. Для определения 3-хинуклидинола и его N-алкилпроизводных предложен метод КЭ с MC-детектированием в режиме ионизации электрораспылением [78] и КЭ с косвенным ультрафиолетовым детектированием (210 нм) [79].

В качестве буферного раствора использовали 10 мМ раствор ацетата аммония (pH 4) [78]. Идентификацию аналитов проводили тандемной масс-спектрометрией. Предел обнаружения для 3-хинуклидинола составил 0.1 мг/мл, а для его четвертичных аммонийных солей – 0.05 мг/мл. При определении 3-хинуклидинола и его N-алкилпроизводных в водных растворах с косвенным ультрафиолетовым детектированием (210 нм) достигнут ПрО 1 мкмоль/л с использованием фонового электролита на основе буферного раствора ацетата имидазола с pH 4 и добавками β-циклодекстрина или полиэтиленгликоля-2000 [79]. Помимо стационарных систем КЭ, для определения МДЭА, ЭДЭА и ТЭА протестировано портативное устройство с бесконтактным кондуктометрическим детектором с перспективой использования для on-site анализа [80]. Во избежание сорбции веществ поверхность капилляра модифицировали поли(1-винилпирролидон-2-диметиламинометилметакрилатом). При использовании фонового электролита на основе 2-(N-морфолино)этансульфоновой кислоты с добавкой гистидина в пробах воды вещества определили на уровне 5 мкмоль/л.

Несмотря на изучение возможностей метода при определении аминосодержащих спиртов, он не получил такое распространение, как ГХ и ВЭЖХ. Основными ограничениями метода КЭ являются невысокая концентрационная чувствительность и отсутствие надежного сопряжения с МС-детектором, что не позволяет идентифицировать компоненты сложных смесей в следовых количествах.

## МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ В ИДЕНТИФИКАЦИИ АМИНОСПИРТОВ

Методом тандемной масс-спектрометрии в режиме ионизации электрораспылением изучена фрагментация N,N-диалкилэтаноламинов [81, 82], N,N-диалкилэтилхлоридов [82, 83], N-оксидов аминоспиртов и N-оксидов аминоэтилхлоридов [84, 85]. Азотистые иприты легко подвергаются трансформации с образованием трехчленного гетероциклического интермедиата катиона азиридиния, который медленнее реагирует с образованием моногидрокси- и дигидроксипроизводных (рис. 4) [1].

По сути, данные циклические продукты могут быть рассмотрены в качестве маркеров ипритов в объектах окружающей среды в течение первых дней после применения до гидролитического превращения в β-аминоспирты. В процессе трансформации возможно образование димерных продуктов, например, 1,4-диалкилпиперазина (рис. 4) и нециклических конденсированных соединений, чему способствует полярная среда (метанол, диметилсульфоксид) растворителя [1, 70]. Димеризованные продукты могут существовать в виде *иис*- и *транс*-изомеров. Для NH2 характерен цис-изомер, но с удлинением углеводородного радикала молекулы вероятность димеризации уменьшается вследствие стерических затруднений [1]. Неполярные растворители (четыреххлористый углерод. диоксан) стабилизируют мономерные продукты деструкции. Растворы с буферными свойствами (бикарбонаты) приводят к ускорению гидролиза по сравнению с растворами, не обладающими буферными свойствами.

Помимо циклизации, азотсодержащие ТХ могут подвергаться окислению в объектах окружающей среды с образованием N-оксидов, идентификация которых может служить подтверждением несанкционированного применения азотистых ипритов или прекурсоров VX. При скрининге методом тандемной масс-спектрометрии с ионизашией электрораспылением показано, что N-оксиды аминоспиртов и аминоэтилхлоридов легко образуют молекулярный ион [М + Н]<sup>+</sup>. Дальнейшая регистрация отщепления характерных нейтральных частиц (OH + CH<sub>2</sub>OH) и (OH + CH<sub>2</sub>Cl) и использование режима мониторинга множественных реакций в МС/МС позволяет избежать ошибок идентификации при совместном присутствии N-оксидов N,N-диалкиламиноспиртов и N,N-диалкиламиноэтантиолов [84, 85]. Предложенный подход позволяет определять N-оксиды на уровне 500 мкг/л в присутствии маскирующих агентов без сложных процедур пробоподготовки и использования хроматографических метолов. Отмечается, что в ВЭЖХ-МС/МС обеспечиваются разделение изомеров N-оксидов и подтверждение их структуры, в то время как применение ГХ затруднено вследствие термической нестабильности аналитов. Сравнение тандемной массспектрометрии и масс-спектрометрии высокого разрешения в определении метаболитов VX, наряду с другими токсичными химикатами нервнопаралитического действия, в моче показало сопоставимость двух методов в отношении правильности, точности и чувствительности определения с небольшим преимуществом и дополнительными возможностями МС высокого разрешения [86].

Таким образом, β-аминоспирты, как продукты трансформации ТХ, являются важной составляющей частью исследования объектов окружаюшей и техногенной среды, а также биомедицинских образцов. На сегодня задача поиска высокохарактеристичных маркеров, включая биомаркеры азотистых ипритов, ВZ и V-газов, с целью достоверной идентификации и однозначности вывода о несанкционированном применении ТХ остается актуальной. Важным направлением исследований является поиск эффективных дериватизирующих реагентов для селективного взаимодействия с целевыми компонентами и высокочувствительного определения полученных производных в разных матрицах. Несмотря на разнообразие существующих современных подходов к определению β-аминоспиртов, сохраняется тенденция к миниатюризации, ускорению и упрощению процедур пробоподготовки, чему способствует, в том числе, и внедрение нанотехнологий. Снижение границ определяемых концентраций, повышение достоверности результатов на фоне усложнения матриц становится возможным с применением аппаратуры последнего поколения на основе тандемной масс-спектро-

\* \* \*



Рис. 4. Схема гидролиза азотистого иприта HN2 [1].

метрии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Вклад химиков-аналитиков в дальнейшее развитие и совершенствование подходов к определению продуктов деструкции и прекурсоров азотистых ипритов является важной частью общей задачи обеспечения контроля за нераспространением химического оружия.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Wang Q.-Q., Begum R.A., Day V.W., Bowman-James K. Sulfur, oxygen, and nitrogen mustards: Stability and reactivity // Org. Biomol. Chem. 2012. V. 10. P. 8786.
- Munro N.B., Talmage S.S., Griffin G.D., Waters L.C., Watson A.P., King J.F., Hauschild V. The sources, fate, and toxicity of Chemical Warfare Agent degradation products // Environ. Health Persp. 1999. V. 107. № 12. P. 933.
- 3. *Black R.M., Read R.W.* Application of liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry, and tandem mass spectrometry, to the analysis and identification of degradation products of chemical warfare agents // J. Chromatogr. A. 1997. V. 759. P. 79.
- Chua H.C., Lee H.S., Sng M.T. Screening of nitrogen mustards and their degradation products in water and decontamination solution by liquid chromatographymass spectrometry // J. Chromatogr. A. 2006. V. 1102. P. 214.

- Lemire S.W., Barr J.R., Ashley D.L., Olson C.T., Hayes T.L. Quantitation of biomarkers of exposure to nitrogen mustards in urine from rats dosed with nitrogen mustards and from an unexposed human population // J. Anal. Toxicol. 2004. V. 28. P. 320.
- Recommended Operating Procedures for Analysis in the Verification of Chemical Disarmament / Ed. Vanninen P. Helsinki: The Ministry for Foreign Affairs of Finland, 2017. 809 p. http://www.helsinki.fi/verifin/bluebook (12.12.2019).
- Epstein J., Callahan J.J., Bauer V.E. The kinetics and mechanisms of hydrolysis of phosphonothiolates in dilute aqueous solution // Phosphorus. 1974. V. 4. P. 157.
- Yang Y.C., Szafraniec L.L., Beaudry W.T., Rohrbaugh D.K. Oxidative detoxification of phosphonothiolates // J. Am. Chem. Soc. 1990. V. 112. P. 6621.
- 9. *Misik J.* Military incapacitating agent BZ (3-quinuclidinylbenzilate) – Past, present and future // Military Med. Sci. Lett. 2013. V.82. № 3. P. 115.
- Hull L.A., Rosenblatt D.H., Epstein J. 3-Quinuclidinyl benzilate hydrolysis in dilute aqueous solution // J. Pharm. Sci. 1979. V. 69. P. 856.
- Byrd G.D., Paule R.C., Sander L.C., Sniegoski L.T., Bausum H.T. Determination of 3-quinuclidinyl benzilate (QNB) and its major metabolites in urine by isotope dilution gas chromatography/mass spectrometry // J. Anal. Toxicol. 1992. V. 16. P. 182.
- Рыбальченко И.В., Байгильдиев Т.М., Родин И.А. Хромато-масс-спектрометрические методы определения маркеров и биомаркеров отравляющих веществ // Журн. аналит. химии. 2021. Т. 76. № 1.

C. 32. (*Rybal'chenko I.V., Baigil'diev T., Rodin I.A.* Chromatography–mass spectrometry analysis for the determination of the markers and biomarkers of chemical warfare agents // J. Anal. Chem. 2021. V. 76. № 1. P. 26.)

- 13. Shin O.K., Lee Y.M. Simultaneous analysis of mono-, di-, and tri-ethanolamine in cosmetic products using liquid chromatography coupled tandem mass spectrometry // Archiv. Pharm. Res. 2016. V. 39. № 1. P. 66.
- Headley J.V., Peru K.M., Dickson L.C. Ion-exchange electrospray ionization liquid chromatography mass spectrometry and tandem mass spectrometry of alkanolamines in wetland vegetation exposed to Sour-gas contaminated ground-water // Rapid Commun. Mass Spectrom. 1999. V. 13. P. 730.
- 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).
- Loconto P.R., Pan Y., Kamdem D. Isolation and recovery of 2-aminoethanol, N-methyl-2-aminoethanol, and N,N-dimethyl-2-aminoethanol from a copper amine aqueous matrix and from amine-treated sawdust using liquid-liquid extraction combined with capillary gas chromatography-ion trap mass spectrometry // J. Chromatogr. Sci. 1998. V. 36. P. 299.
- 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 derivatisation followed by gas chromatography-mass spectrometry // J. Chromatogr. A. 2008. V. 1196–1197. P. 125.
- Lee H.S.N., Sng M.T., Basheer C., Lee H.K. Determination of degradation products of chemical warfare agents in water using hollow fiber-protected liquidphase microextraction with in-situ derivatization followed by gas chromatography-mass spectrometry // J. Chromatogr. A. 2007. V. 1148. P. 8.
- 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.
- 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.
- 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.
- Terzic O. Screening of degradation products, impurities and precursors of chemical warfare agents in water and wet or dry organic liquid samples by in-sorbent tube silylation followed by thermal desorption-gas chromatography-mass spectrometry // J. Chromatogr. A. 2010. V. 1217. P. 4987.

- 24. *Kuitunen M.L.* Sample preparation for analysis of chemicals related to the Chemical Weapons Convention in an off-site laboratory / Chemical Weapons Convention Chemical Analysis. Sample Collection, Preparation and Analytical Methods / Ed. Mesilaakso M. Chichester: Wiley, 2005. p. 163.
- 25. *Pragney D., Saradhi U.V.R.V.* Sample-preparation techniques for the analysis of chemical-warfare agents and related degradation products // Trends Anal. Chem. 2012. V. 37. P. 73.
- 26. *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.
- 27. 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.
- Кондратьев В.А., Юдина И.А., Куткин А.В., Новикова И.В., Новиков Р.И., Смирнова Ж.В. Препаративный метод синтеза галогенидов 1-(галогенметил)-(±)-3-хинуклидинолов // Журн. общей 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)-(±)-3-quinuclidinol halides // Russ. J. General Chem. 2016. V. 86. № 9. Р. 2135.)
- 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.
- Blau K. Handbook of derivatives for chromatography / Ed. Blau K., Halket J. John Wiley & Sons Ltd, 1993. 369 p.
- 32. *Black R.M., Muir B.* Derivatisation reactions in the chromatographic analysis of chemical warfare agents and their degradation products // J. Chromatogr. A. 2003. V. 1000. P. 253.
- 33. Valdez C.A., Leif R.N., Hok S., Hart B. 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. Nº 1.

https://doi.org/10.1515/revac-2017-0007

- 34. 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.
- 35. *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.
- Valdez C.A., Leif R.N., Hart B.R. Rapid and mild silylation of β-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.
- Chinthakindi S., Purohit A., Singh V., Dubey D.K., Pardsani D. On-matrix derivatization extraction of chemical weapons convention relevant alcohols from soil // J. Chromatogr. A. 2013. V. 1311. P. 170.

- Garg P., Purohit A., Tak V.K., Dubey D.K. Enhanced detectability of fluorinated derivatives of N, N-dialkylaminoalcohols 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.
- Giachetti C. Determination of triethanolamine in air samples by gas chromatography-mass spectrometry // Chromatographia. 1998. V. 48. № 5. P. 443.
- 40. Chandra B., Roy K.S., 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
- Новикова И.В., Смирнова Ж.В., Новиков Р.И., Курыгина Л.П. Определение β-аминоспиртов в почве методом газовой хромато-масс-спектрометрии // Химия и технология органических веществ. 2020. № 2. С. 57. (Novikova I.V., Smirnova Zh.V, Novikov R.I., Kurygina L.P. Determination of β-aminoalcohols in soil by gas chromatography-mass spectrometry // Chem. Technol. Org. Substanc. 2020. № 2. Р. 57.)
- 42. Pardasani D., Palit M., Gupta A.K., Kanaujia P.K., Dubey D.K. Gas chromatography-mass spectrometry analysis of trifluoroacetyl derivatives of precursors of nitrogen and sulfur mustards for verification of chemical weapons convention // J. Chromatogr. A. 2004. V. 1059. P. 157.
- 43. Karthikraj R., Sridhar L., Murty M.R.V.S., Raju N.P., Vairamani M., Prabhakar S. p-Tolyl isocyanate derivatization for analysis of CWC-related polar degradation products by mass spectrometry // Anal. Bioanal. Chem. 2014. V. 406. P. 5093.
- 44. Dubey D.K., Pardasani D., Palit M., Gupta A.K., Jain R. On-matrix derivatisation–extraction of precursors of nitrogen- and sulfur-mustards for verification of chemical weapons convention // J. Chromatogr. A. 2005. V. 1076. P. 27.
- 45. 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. № 12. https://doi.org/10.1002/rcm.8777
- 46. Schummer C., Delhomme O., Appenzeller B.W., Wennig R., Millet M. Comparison of MTBSTFA and BSTFA in derivatization reaction of polar compounds prior to GC/MS analysis // Talanta. 2009. V. 77. № 4. P. 1473.
- Little J.L. Artifacts in trimethylsilyl derivatization reactions and ways to avoid them // J. Chromatogr. A. 1999. V. 844. P. 1.
- 48. *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.
- Chinthakindi S., Purohit A., Singh V., Tak V., Goud D.R., Dubey D.K., Pardasani D. Iron oxide functionalized graphene nano-composite for dispersive solid phase extraction of chemical warfare agents from aqueous samples // J. Chromatogr. A. 2015. V. 1394. P. 9.
- 50. Pardasani D., Kanaujia P.K., Purohit A., Shrivastava A.R., Dubey D.K. Magnetic multi-walled carbon nanotubes assisted dispersive solid phase extraction of nerve

agents and their markers from muddy water // Talanta. 2011. V. 86. P. 248.

- 51. Corey E.J., Venkateswarlu A. Protection of hydroxyl groups as *tert*-butyldimethylsilyl derivatives // J. Am. Chem. Soc. 1972. V. 94. № 17. P. 6190.
- 52. NIST Mass Spectral Search Program for the NIST / EPA / NIH Mass Spectral Library. Version 2.3, 2017.
- Zaikin V.G., Halket J.M. Derivatization in mass spectrometry 2. Acylation // Eur. J. Mass Spectrom. 2003. V. 9. P. 421.
- 54. Станьков И.Н., Сергеева А.А., Тарасов С.Н. Газохроматографическое определение микроколичеств аминоспиртов в воде, воздухе и битумно-солевой массе, образующейся в процессе детоксикации отравляющих веществ // Журн. аналит. химии. 2000. Т. 55. № 2. С. 170. (*Stan'kov I.N., Sergeeva A.A., Tarasov S.N.* Gas-Chromatographic determination of trace amino alcohols in water, air and bitumen-salt masses forming in the detoxication of Chemical Warfare Agents // J. Anal. Chem. 2000. V. 55. № 2. P. 170.)
- 55. Новикова И.В., Смирнова Ж.В., Петрунин В.А., Новиков Р.И., Курыгина Л.П. Перфторацилирование β-аминоспиртов для их анализа методом газовой хромато-масс-спектрометрии // Химия и технология органических веществ. 2019. № 3. С. 55. (Novikova I.V., Smirnova Zh.V., Petrunin V.A., Novikov R.I., Kurygina L.P. Perfluoroacylation of β-aminoalcohols for their analysis by gas chromatography-mass spectrometry // Chem. Technol. Org. Substanc. 2019. № 3. Р. 55.)
- Creasy W.R. Post-column derivatization liquid chromatography/mass-spectrometry for detection of chemical weapons related compounds // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 1999. V. 10. P. 440.
- 57. 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.
- Cummings J., MacLellan A., Smyth J.F., Farmer P.B. Determination of reactive nitrogen mustard anticancer drugs in plasma by high-performance liquid chromatography using derivatization // Anal. Chem. 1991. V. 63. № 15. P. 1514.
- 59. *Donike M.* Acylierung mit bis(acylamiden)N-methylbis(trifluoracetamid) und bis(trifluoracetamid), zwei neue reagenzien zur trifluoracetylierung // J. Chromatogr. 1973. V. 78. P. 273.
- 60. *Murty M.R.V.S., Raju N.P., Prabhakar S., Vairamani M.* Chemical ionization mass spectral analysis of pinacolyl alcohol and development of derivatization method using p-tolyl isocyanate // Anal. Method. 2010. V. 2. № 10. P. 1599.
- 61. OPCW Central Analytical Database, e-OCAD V.23\_2021, Technical Secretariat of the Organization for the OPCW, Heulweg, The Netherlands, 2021. Available from the OPCW Laboratory: proficiency@opcw.org (29.04.2021).
- 62. OPCW Validation Group Working Database, VGWD\_2021, Technical Secretariat of the Organization for the OPCW, Heulweg, The Netherlands, 2021. Available from the OPCW Laboratory: proficiency@opcw.org (29.04.2021).

- 63. OPCW Quality Management System Documents No.: QDOC/LAB/WI/PT04. 11 March 2019. Available from the OPCW Laboratory: proficiency@opcw.org (22.04.2020).
- 64. Reddy M.K., Millsa G., Nixona C. High-throughput sample preparation and simultaneous column regeneration liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for determination of nitrogen mustard metabolites in human urine // J. Chromatogr. B. 2011. V. 879. P. 2383.
- Henriks-Eckerman M.L., Souronen K., Jolanki R., Riala R., Tuomi T. Determination of occupational exposure to alkanolamines in metal-working fluids // Ann. Occup. Hyg. 2007. V. 51. P. 153.
- 66. Yeo T.-H., Ho M.-L., Loke W.-K. Development of liquid chromatography-multiple reaction monitoring procedure for concurrent verification of exposure to different forms of mustard agents // J. Anal. Toxicol. 2008. V. 32. P. 51.
- 67. Niina N., Kodamatani H., Uozumi K., Kokufu Y., Saito K., Yamazaki S. Simultaneous detection of monoethanolamine, diethanolamine and triethanolamine by HPLC with a chemiluminescence reaction and on-line derivatization to tertiary amine // Anal. Sci. 2005. V. 21. P. 497.
- Takeuchi A., Kitade T., Jukurogi A., Hendricks W., Kaifuku Y., Shibayama K., Natsumeda S., Ota H., Yamada S., Sumino K., Namera A., Kanno S. Determination method for monoethanolamine and diethanolamine in workplace air by high-performance liquid chromatography // J. Occup. Health. 2012. V. 54. P. 340.
- 69. Read R.W., Black R.M. Rapid screening procedures for the hydrolysis products of chemical warfare agents using positive and negative ion liquid chromatographymass spectrometry with atmospheric pressure chemical ionization // J. Chromatogr. A. 1999. V. 862. P. 169.
- Lee J.Y., Lee Y.H., Byun Y.G. Characterization and study of piperazinium salts, degradation products of nitrogen mustards by nuclear magnetic resonance spectroscopy and liquid chromatography-mass spectrometry // J. Chromatogr. A. 2012. V. 1227. P. 163.
- Lemire S.W., Ashley D.L., Calafat A.M. Quantitative determination of the hydrolysis products of nitrogen mustards in human urine by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry // J. Anal. Toxicol. 2003. V. 27. P. 1.
- Campo P., Suidan M.T., Chai Y., Davis J. A liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry study of ethanolamines in high salinity industrial wastewaters // Talanta. 2010. V. 80. P. 1110.
- Tak V., Kabra A., Pardasani D., Goud D.R. A glass capillary based microfluidic electromembrane extraction of basic degradation products of nitrogen mustard and Vx from water // J. Chromatogr. A. 2015. V. 1426. P. 16.
- 74. Gjelstad A., Rasmussen K.E., Pedersen-Bjergaard S. Electromembrane extraction of basic drugs from untreated human plasma and whole blood under physiological pH conditions // Anal. Bioanal. Chem. 2009. V. 393. P. 921.

79. Bednář P., Barták P., Lemr K., Ševčík J., Stránský Z.
Analysis of 3-quinuclidinol derivatives by capillary electrophoresis // J. Sep. Sci. 2003. V. 26. P. 709.

Spectrom. 2002. V. 37. P. 1213.

V. 1217. P. 5050.

P. 199.

 Sáiz Mai T.D., Hauser P., García-Ruiz C. Determination of nitrogen mustard degradation products in water samples using portable capillary electrophoresis instrument // Electrophoresis. 2013. V. 34. P. 2078.

75. Eibak L.E.E., Gjelstad A., Rasmussen K.E., Pedersen-

76. Marothu V.K., Gorrepati M., Vusa R. Electromembrane

77. Otsuka M., Miyaguchi H., Uchiyama M. Analysis of

78. Bednář P., Lemr K., Barták P., Ševčík J., Hlaváč J.,

J. Chromatogr. Sci. 2013. V. 51. P. 619.

Bjergaard S. Kinetic electromembrane extraction under

stagnant conditions - Fast isolation of drugs from un-

treated human plasma // J. Chromatogr. A. 2010.

extraction - A novel extraction technique for pharmaceu-

tical, chemical, clinical and environmental analysis //

degradation products of nitrogen mustards via hydro-

philic interaction liquid chromatography-tandem mass

spectrometry // J. Chromatogr. A. 2019. V. 1602.

Stýskala J., Wiedermannová I., Stránský Z. Capillary

electrophoresis/mass spectrometry: promising tool for

the control of some physiologically hazardous com-

pounds. I – Derivatives of 3-quinuclidinol // J. Mass

- Reddy T.J., Mirza S. P., Saradhi U.V.R.V., Rao V.J., Vairamani M. Mass spectral studies of N,N-dialkylaminoethane-2-ols // Rapid Commun. Mass Spectrom. 2003. V. 17. P. 746.
- Papoušková B., Bednář P., Fryšová I., Stýskala J., Hlaváč J., Barták P., Ulrichová J., Jirkovský J., Lemr K. Mass spectrometric study of selected precursors and degradation products of chemical warfare agents // J. Mass Spectrom. 2007. V. 42. P. 1550.
- Reddy T.J., Prabhakar S., Kumar M.R., Saradhi U.V.R.V., Vairamani M. Mass spectral studies of a series of N,Ndialkylaminoethyl-2-chlorides and trimethylsilyl ethers of N,N-dialkylaminoethane-2-ols under electron impact conditions // J. Mass Spectrom. 2006. V. 41. P. 59.
- Sridhar L., Karthikraj R., Murty M.R.V.S., Raju N.P., Vairamani M., Prabhakar S. Mass spectral analysis of N-oxides of Chemical Weapons Convention related aminoethanols under electrospray ionization conditions // Rapid Commun. Mass Spectrom. 2011. V. 25. P. 533.
- Sridhar L., Karthikraj R., Lakshmi V.V.S., Raju N.P., Prabhakar S. Rapid screening of N-oxides of chemical warfare agents degradation products by ESI-tandem mass spectrometry // Anal. Bioanal. Chem. 2014. V. 406. P. 5235.
- Hamelin E.I., Bragg W., Shaner R.L., Swaim L.L., Johnson R.C. Comparison of high-resolution and tandem mass spectrometry for the analysis of nerve agent metabolites in urine // Rapid Commun. Mass Spectrom. 2013. V. 27. P. 1697.