

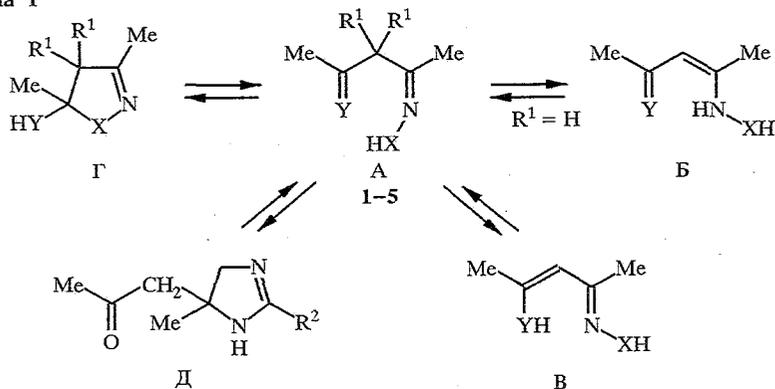
П. Б. Терентьев, А. Г. Каландаришвили, К. Н. Зеленин,  
О. В. Солод, В. К. Шевцов

**ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ  
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ТАУТОМЕРНЫХ ФОРМ  
АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИКАРБОНИЛЬНЫХ  
СОЕДИНЕНИЙ\***

Методом хромато-масс-спектрометрии проведена количественная оценка содержания в газовой фазе различных таутомерных форм монооксима, моно- и ди-ацетилгидразонов, а также моноамидразоацетилацетона. Идентифицированы, в частности, индивидуальные таутомерные формы этих соединений — соответственно 5-гидроксиизоксазолин, 5-гидрокси- и 5-гидроксиламинопиразолин, 5-ацетилгидразинилипиразолин, а также 5-ацетонил-1,3,4-триазаолин.

За последние годы внимание исследователей привлекают ранее казалось бы хорошо изученные азотистые производные карбонильных, а также 1,3-дикарбонильных соединений (оксимы, замещенные гидразоны, семикарбазоны, тиосемикарбазоны), у которых обнаружена склонность не только к кето-енольной (А—В) или имин-енаминной (А—Б), но и к кольчато-цепной таутомерии (А—Г) [1—4] (схема 1). Однако эти исследования проводились в растворах, причем было показано, что преобладание той или иной таутомерной формы сильно зависит от полярности растворителя. В газовой фазе в отсутствие растворителя при масс-спектральных исследованиях были идентифицированы как циклические, так и линейные таутомерные формы [5—8]; при этом достоверная интерпретация характеристических ионов не всегда была достаточно уверенной.

Схема 1



2 R<sup>2</sup> = NH<sub>2</sub>, 3 R<sup>2</sup> = Me; 1—4 R<sup>1</sup> = H; 5 R<sup>1</sup> = Me; 1 X = O; 2 XH = N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>;  
3 XH = N=CMeNH<sub>2</sub>; 4 X = NCOMe; 5 X = NMe; 1—3 Y = O; 4 Y = N—NHCOMe;  
5 Y = N—OH

Некоторые из таутомерных форм при определенных условиях могут быть выделены в индивидуальном виде. Так, методом ВЭЖХ были разделены таутомерные смеси кетонных и енольных таутомеров ацетоуксусного эфира и ацетилацетона [9], а также 4-аминоизоксазолилфтахинона-1,2 [10].

\* Памяти И. Н. Гончаровой посвящаем.

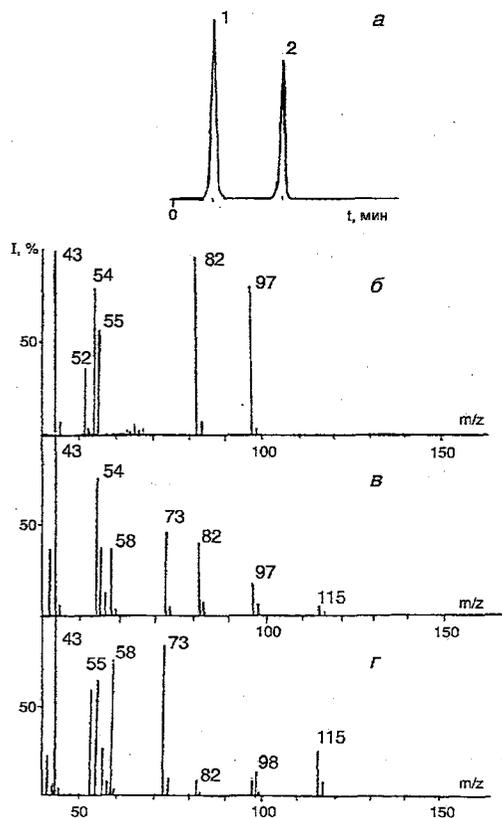


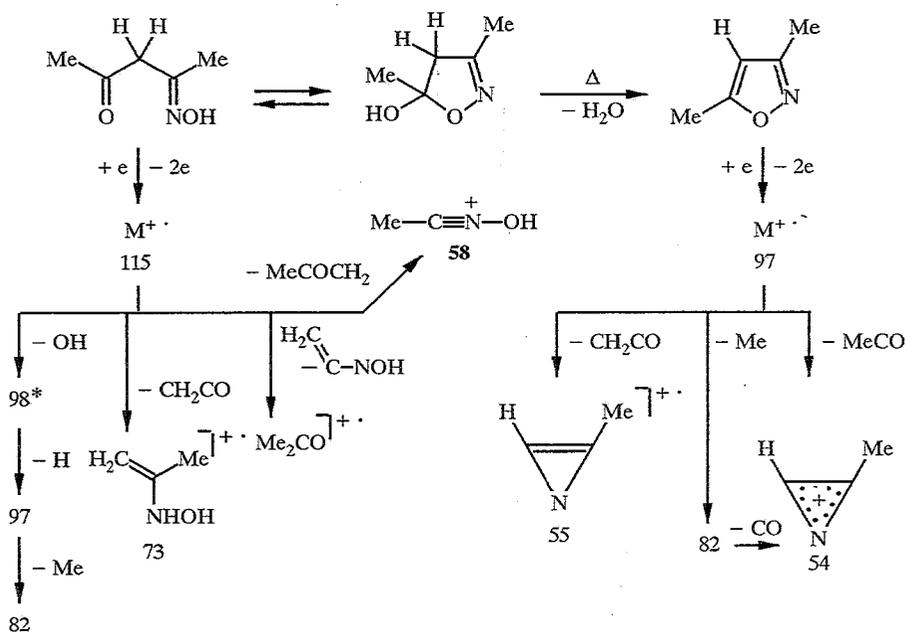
Рис. 1. Результаты хромото-масс-спектрального анализа смеси таутомеров соединения 1: а — хромотограмма смеси; б — масс-спектр таутомера А (пик 2); в — масс-спектр таутомера В (пик 1); г — масс-спектр соединения 1, снятый методом прямого ввода

Было показано [11], что для разделения и идентификации индивидуальных кето-енольных форм 1,3-дикарбонильных соединений может быть использован метод хромото-масс-спектрометрии, однако исследования этим методом соединений, способных к проявлению кольчато-цепной таутомерии, в литературе отсутствовали. В связи с этим мы изучили хромото-масс-спектральное поведение некоторых моно- и диазотистых производных ацетилацетона (1—5).

При введении в хромотограф раствора монооксима ацетилацетона 1 в метаноле фиксировалось только два четких хромотографических пика с соотношением площадей 3 : 1 (рис. 1, а), причем масс-спектры соединений каждого из пиков резко различались между собой (рис. 1, б, в). Так, в масс-спектре первого из них (рис. 1, б) ион с максимальной массой соответствовал потере исходным монооксимом молекулы воды, а фрагментация такого молекулярного иона соответствовала процессу диссоциативной ионизации 3,5-диметилизоксазола [12] (схема 2). Таким образом, первый пик на хромотограмме соответствует циклической форме Г анализируемого монооксима, термически теряющего воду, вероятно, еще в инжекторе. Низкая термическая стабильность таких гидроксизоксазолинов хорошо известна [13].

В масс-спектре соединения второго пика молекулярный ион присутствовал, а характерные пути его распада были связаны с потерей молекулы кетена или ацетонильного фрагмента, что типично для заведомых линейных форм ацетилацетона и его замещенных [14, 15] (схема 2). Отметим, что при введении соединения 1 в систему прямого ввода масс-спектрометра был получен спектр, являющийся суммой масс-спектров двух упомянутых таутомеров (рис. 1, г).

Схема 2



Два хроматографических пика (соотношение площадей 1 : 5,5) получены при введении в инжектор хроматографа моноамидразона ацетилацетона 2 (рис. 2, а). Анализ масс-спектра минорного компонента смеси (рис. 2, б)

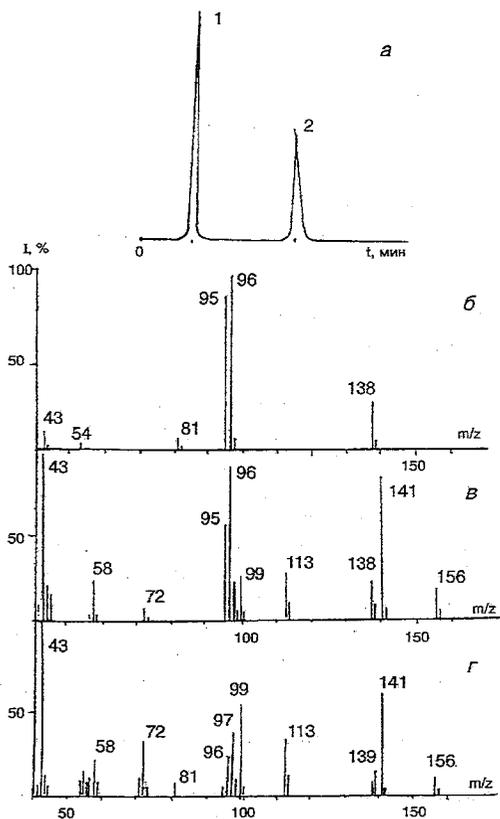
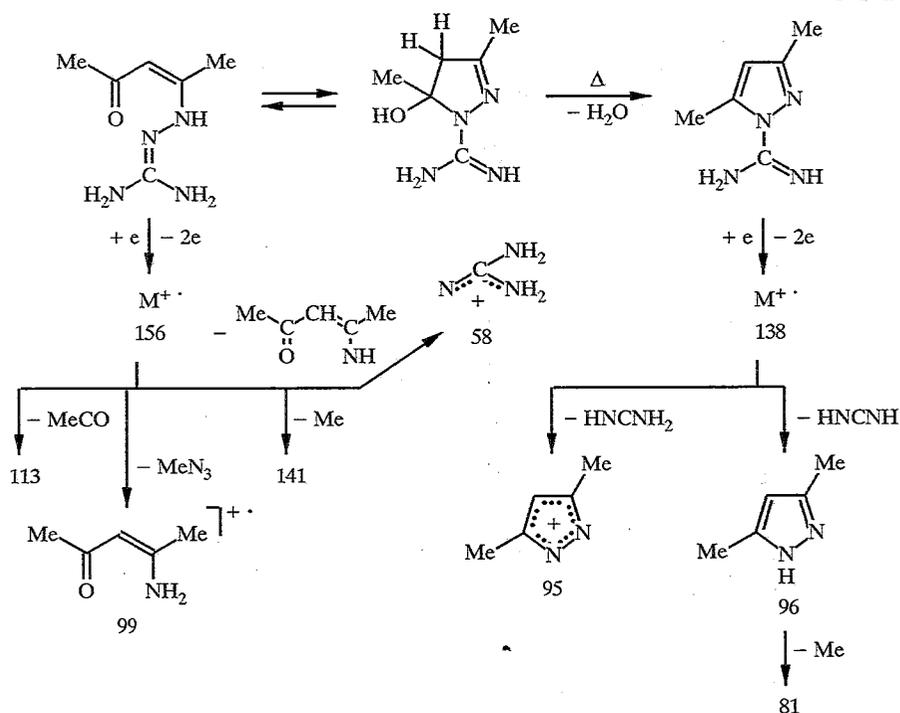


Рис. 2. Результаты хромото-масс-спектрального анализа смеси таутомеров соединения 2: а — хроматограмма смеси; б — масс-спектр таутомера Г (пик 1); в — масс-спектр таутомера Б (пик 2); г — масс-спектр соединения 2, снятый методом прямого ввода

показал, что это соединение имеет структуру 3,5-диметил-1-амидино-пиразола, образовавшегося, как и в первом случае, в результате термической дегидратации оксипиразолиновой таутомерной формы. Молекулярный ион этого пиразола элиминирует или амидиногруппу ( $m/z$  95), или молекулу цианамиды (ион  $m/z$  96) (схема 3). В масс-спектре мажорного компонента (рис. 2, в) наблюдался интенсивный пик молекулярного иона, теряющего метильную, ацетильную группы или фрагмент  $\text{MeN}_3$  (схема 3). Такой характер фрагментации указывает на линейную кетоенгидразинную таутомерную структуру соединения [14]. Сложение масс-спектров этих двух соединений совпадает с масс-спектром исходного амидразона 2 (рис. 2, г), полученного при прямом вводе вещества в ионный источник, а предложенная схема фрагментации подтверждена анализом масс-спектра дейтеромеченного соединения. По данным ИК и ПМР спектров, соединение 2 в твердой фазе, а также в растворах хлороформа и ДМСО имеет линейную энгидразинную структуру и лишь при подкислении (HCl) более стабильной становится циклическая пиразолиновая форма [1, 5].

Схема 3



Наиболее сложная хроматограмма получена в случае соединения 3 (рис. 3, а). Согласно данным ГЖХ, исследуемое соединение в газовой фазе существует в четырех таутомерных формах (соотношение площадей пиков 2,3 : 1 : 5,4 : 2,3) — кетогидразонной А (пик 3), кетоенгидразинной Б (пик 4) и в двух циклических формах — гидроксипиразолиновой Г (пик 2) и форме 2,5-диметил-5-ацетонилтриазинола-1,3,4 Д (пик 1). Этот таутомер образовался в результате атаки концевой аминогруппы на связь  $\text{C}=\text{N}$  гидразонной части молекулы. Такой тип таутомерной циклизации описан в ряду тиосемикарбазонов монокарбонильных соединений [16]. Структуры этих соединений установлены на основании анализа их масс-спектров (рис. 3, б, в, г, д). В первом из них пик с наибольшей массой отвечал потере молекулярным ионом ацетонильного фрагмента, что может быть лишь в случае таутомерной триазинолиновой структуры Д (схема 4).

В масс-спектре более высококипящего соединения (пик 2) молекулярный ион также отсутствовал, а ион с наибольшей массой соответствовал

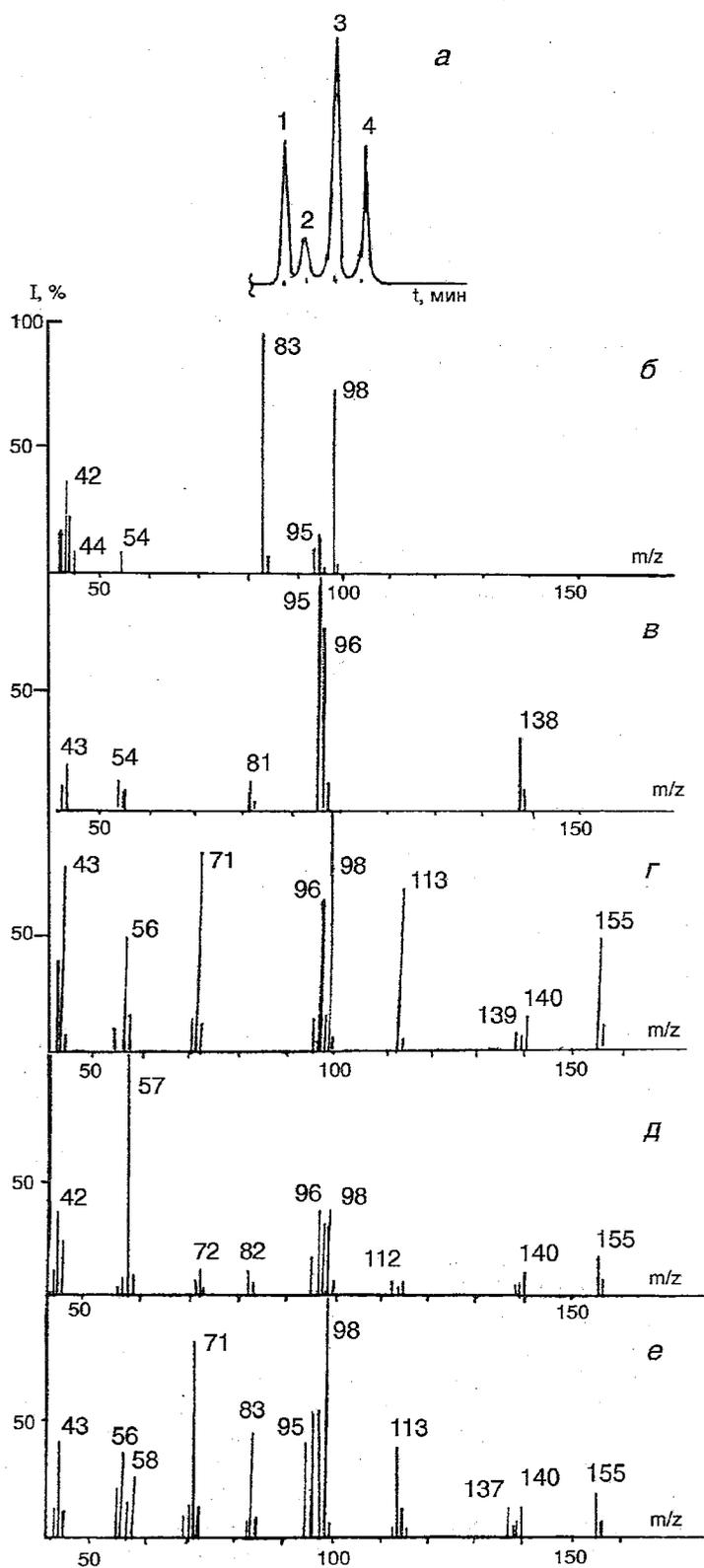
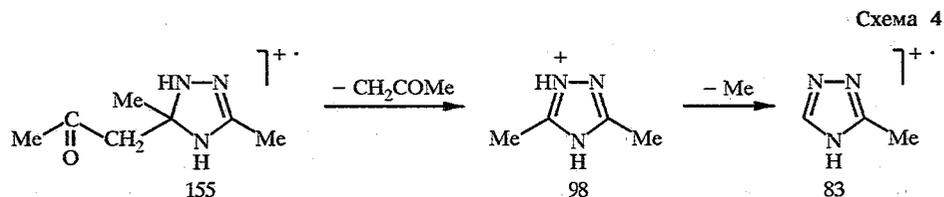
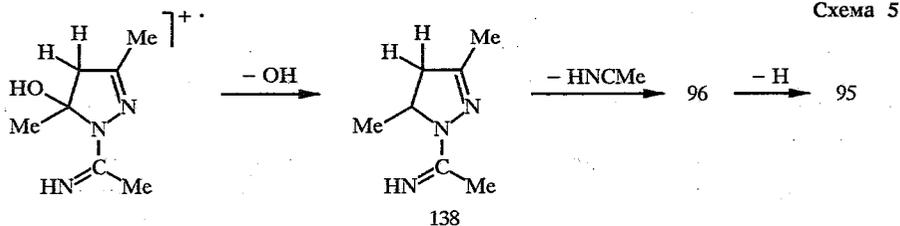


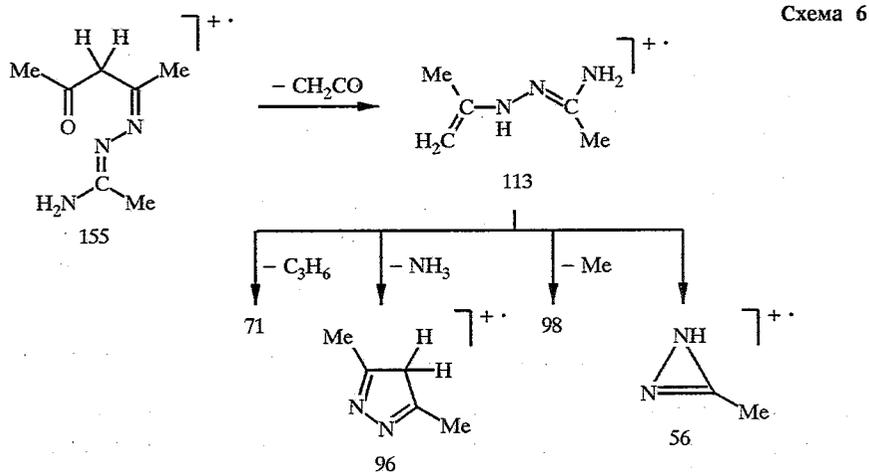
Рис. 3. Результаты хромото-масс-спектрального анализа смеси таутомеров соединения 3: а — хромотограмма смеси; б — масс-спектр таутомера Д (пик 1); в — масс-спектр таутомера А (пик 3); д — масс-спектр таутомера Б (пик 4); е — масс-спектр соединения 3, снятый методом прямого ввода



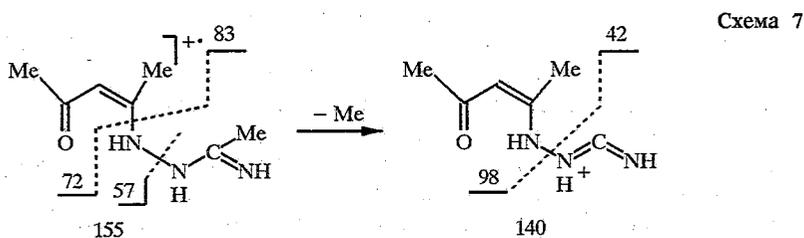
отщеплению от молекулярного иона гидроксильной группы. Образовавшийся при этом пиразолилкатинон элиминирует последовательно метилиминогруппу и радикал водорода (ионы  $m/z$  96 и 95) (схема 5).



В масс-спектрах обеих таутомерных форм с линейной структурой (пики 3 и 4) наблюдались молекулярные ионы заметной интенсивности, однако характер их фрагментации был различен (рис. 3, *з*, *д*). Так, ион-радикал кетогидразона подобно другим производным ацетилацетона [14] легко отщеплял молекулу кетена с образованием иона  $m/z$  113, который терял метильную группу ( $m/z$  98), или молекулы аммиака ( $m/z$  96), пропилена ( $m/z$  71) и аминопропена ( $m/z$  56) (схема 6). Диссоциативная ионизация молекулярного иона энгидразина протекала с преимущественным расщеплением «аллильной» связи N—N и локализацией заряда на азотсодержащем фрагменте с  $m/z$  57 (схема 7).

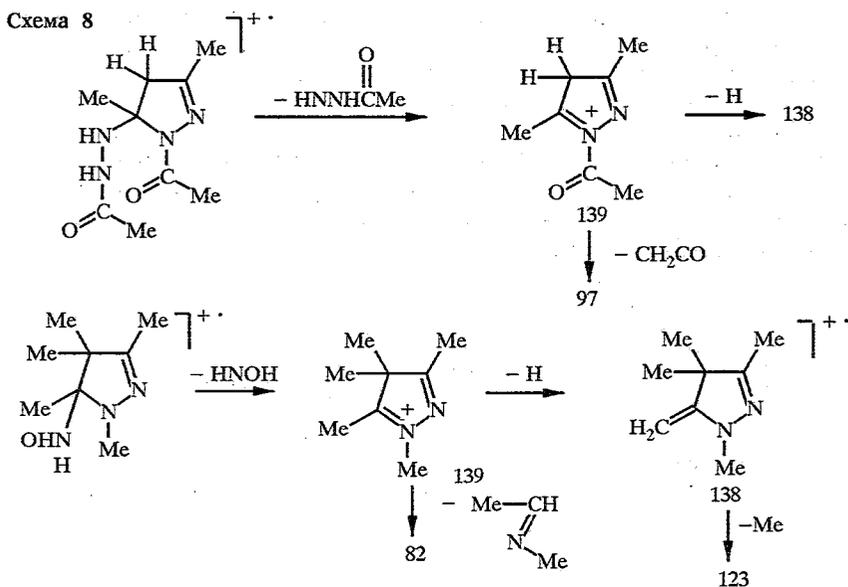


Как и во всех предыдущих случаях масс-спектр, полученный при введении соединения 3 в систему прямого ввода, содержал пики ионов всех четырех компонентов (рис. 3, *е*). Аналогично соединению 2 данные спектра ПМР позволяют утверждать, что в растворах полярных или слабополярных



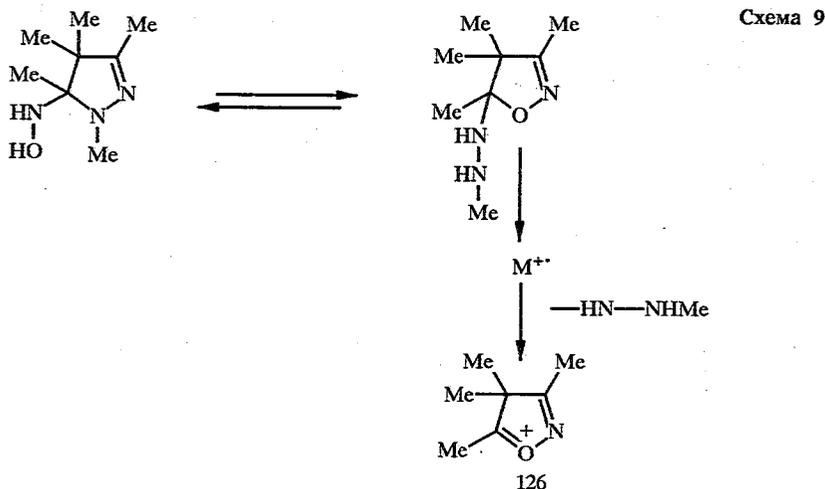
растворителей исследованное соединение 3 существует преимущественно в двух линейных формах А и Б [1, 5].

Хромато-масс-спектральное исследование диаззамещенных производных ацетилацетона 4 и 3,3-диметилацетилацетона 5 однозначно доказало, что в газовой фазе они находятся только в одной циклической таутомерной форме — соответственно 1-ацетил-5-ацетилгидразино-3,5-диметилпиразолина и 1,3,4,4,5-пентаметил-5-гидроксиламинопиразолина. Их масс-спектры были во многом похожи, поскольку не содержали молекулярных ионов, а ион с максимальной массой соответствовал потере  $M^+$ -ионом гидроксаминильной или соответственно ацетилгидразильной групп. Образовавшиеся при этом изобарные ионы — 1-ацетил-3,5-диметилпиразолия и 1,3,4,4,5-пентаметилпиразолия ( $m/z$  139) теряют молекулу кетена (соединение 4, ион  $m/z$  97) или последовательно радикал водорода и метильную группу (ионы  $m/z$  138 и 123). В связи с отсутствием в спектрах этих соединений молекулярных ионов мы сняли их масс-спектры с химической ионизацией, в которых наблюдались интенсивные пики ионов ( $M + H$ ), подтверждая тем самым структуру исходных молекул. В масс-спектрах химической ионизации наиболее интенсивными (помимо протонированного молекулярного иона) были фрагменты с  $m/z$  139, 138 и 123 (схема 8).



По данным спектров ПМР [17, 18], соединения 4 и 5 в кристаллическом состоянии находятся исключительно в пиразолиновой форме, тогда как в растворах ДМСО, хлороформа или пиридина для соединения 5 устанавливается равновесие между двумя циклическими формами — пиразолиновой и 5-метилгидразиноизоксазолиновой (схема 9). При этом в растворах обоих соединений не были обнаружены даже следы каких-либо линейных таутомерных форм, что позволило высказать предположение о проявлении в этом случае кольчато-кольчатой таутомерии [19].

При исследовании соединения 5 методом вторично-ионной масс-спектрометрии в матрице тиоглицерина помимо пиков протонированного молекулярного иона и характеристических ионов  $m/z$  139 и 123 в спектре наблюдался ион  $m/z$  126, соответствующий потере молекулярным ионом метилгидразинильного остатка. Это доказывало присутствие в газовой фазе ионизационной камеры изоксазолиновой формы, образовавшейся в полярной среде матрицы тиоглицерина. Такие результаты позволяют утверждать, что после ионизации в молекулярном ионе не протекают, по крайней мере в заметной степени, процессы таутомерной изомеризации. В таком случае



наблюдаемый масс-спектр является «ионизированным отпечатком» таутомерного равновесия, установившегося в газовой фазе до ионизации.

Таким образом, хромато-масс-спектрометрия оказалась высокоинформативным и чувствительным методом исследования как прототропных, так и кольчато-цепных таутомерных систем, позволяя в ряде случаев обнаружить в газовой фазе в отсутствие влияния растворителей и внешней среды некоторые не наблюдающиеся в растворах новые таутомерные формы.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все исследованные в работе вещества были синтезированы на кафедре органической химии Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге по методикам [4, 13, 18, 19]. Хромато-масс-спектральные исследования проводились на приборах Varian MAT-111 с прямым вводом вещества в ионный источник при энергии ионизации 80 эВ, а также с использованием газовой хроматографической ввода (набивная колонка длиной 1,5 м, содержащая 15% фазы SE-30 на поропакке), с программированным подъемом температуры от 50 до 250 °С (со скоростью 10 °С/мин), а также на хромато-масс-спектрометре Finnigan-4615 с использованием капиллярной колонки длиной 25 м с жидкой фазой SE-54 или OV-101 с программированным подъемом температуры. На этом же приборе были получены масс-спектры с химической ионизацией (газ-реагент аммиак). Съемка масс-спектров осуществлена на приборе Hitachi M-80 А с использованием пучка бомбардирующих ионов  $\text{Xe}^+$  с энергиями 5...10 кэВ (за что выражаем благодарность канд. хим. наук В. Л. Садовской). Приведены  $m/z$  (относительная интенсивность, %) 10 наиболее интенсивных пиков. Соединение 4: 139(28), 116(3), 97(100), 96(4), 95(4), 74(20), 57(5), 56(12), 43(65), 41(17). Соединение 5: 139(43), 138(31), 137(21), 123(100), 82(12), 67(10), 56(28), 55(17), 51(16), 42(43).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зеленин К. Н., Алексеев В. В. // ХГС. — 1988. — № 1. — С. 3.
2. Зеленин К. Н., Малов М. Ю., Якимович С. И. // ЖОрХ. — 1987. — Т. 23. — С. 701.
3. Зеленин К. Н., Малов М. Ю., Якимович С. И. // ЖОрХ. — 1986. — Т. 22. — С. 1096.
4. Хрусталев В. А., Солод О. В., Зеленин К. Н. // ЖОрХ. — 1986. — Т. 22. — С. 500.
5. Зеленин К. Н., Малов М. Ю., Еришов А. Ю., Терентьев П. Б., Каландаршвили А. Г., Якимович С. И., Каденцев В. И. // ХГС. — 1989. — № 7. — С. 927.
6. Зеленин К. Н., Солод О. В., Алексеев В. В., Пехт Т. И., Кузнецова О. Б., Терентьев П. Б., Каландаршвили А. Г. // ХГС. — 1990. — № 9. — С. 1260.
7. Каландаршвили А. Г., Терентьев П. Б., Афанасьева С. В., Свиридова Л. А., Разаков Р. Р., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1986. — № 10. — С. 1334.
8. Зеленин К. Н., Малов М. Ю., Зерова И. В., Терентьев П. Б., Каландаршвили А. Г. // ХГС. — 1987. — № 9. — С. 1210.
9. Mosataka V., Atsuki K., Yohei H. // Chem. Lett. — 1984. — N 7. — P. 1181.
10. Fernandez A., de Dertorterele M. M., Longhi M. R. // J. Liquid Chromatogr. — 1984. — Vol. 7. — P. 2203.

11. Masur M., Grutzmacher H. F., Budzikiewicz H. // *Org. Mass Spectrom.* — 1987. — Vol. 22. — P. 493.
12. Жигулев К. К., Хмельницкий Р. А., Соколов С. Д. // *ХГС.* — 1974. — № 6. — С. 755.
13. Escale R., Petus F., Verducci Y. // *Bull. Soc. Chim. Fr.*—1974. — N 3—4. — P. 725.
14. Maquestiau A., Flammang R. // *Mass Spectrom. Rev.* — 1982. — Vol. 1. — P. 237.
15. Shamp N., Vandervalle M. // *Bull. Soc. Chim. Belg.* — 1967. — Vol. 76. — P. 528.
16. Овчаренко В. В., Лашин В. В., Терентьев П. Б. // *ХГС.* — 1993. — № 7. — С. 844.
17. Зеленин К. Н., Еришов А. Ю., Малов М. Ю., Якимович С. И. // *ДАН.* — 1986. — Т. 289. — С. 1132.
18. Зеленин К. Н., Еришов А. Ю., Бежан И. Г. // *ХГС.* — 1985. — № 6. — С. 855.
19. Зеленин К. Н., Алексеев В. В. // *ХГС.* — 1992. — № 6. — С. 851.

*Московский государственный университет  
им. М. В. Ломоносова,  
Москва 119899*

*Поступило в редакцию 28.04.97*

*Военно-медицинская академия,  
Санкт-Петербург 194175*