

ЕҢБЕК ҚЫЗЫЛ ТУ ОРДЕНДІ
«Ә. Б. БЕКТҰРОВ АТЫНДАҒЫ
ХИМИЯ ҒЫЛЫМДАРЫ ИНСТИТУТЫ»
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ

ҚАЗАҚСТАННЫҢ ХИМИЯ ЖУРНАЛЫ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ КАЗАХСТАНА

CHEMICAL JOURNAL of KAZAKHSTAN

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
«ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКИХ НАУК
им. А. Б. БЕКТУРОВА»

2 (70)

АПРЕЛЬ – ИЮНЬ 2020 г.
ИЗДАЕТСЯ С ОКТЯБРЯ 2003 ГОДА
ВЫХОДИТ 4 РАЗА В ГОД

АЛМАТЫ
2020

*М. С. МУКАНОВА, Е. А. ТУСУПКАЛИЕВ, С. Ж. ЖУМАГАЛИЕВ,
М. Н. БАИМБЕТОВ, Ы. А. АУЕЗОВА*

АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова»,
Алматы, Республика Казахстан

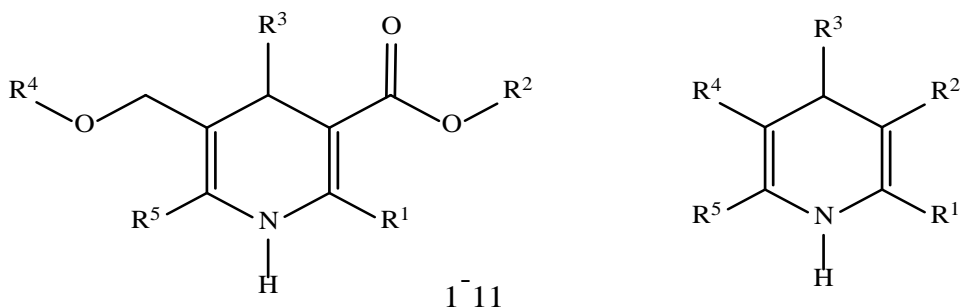
МАСС-СПЕКТРЫ И ОСОБЕННОСТИ ФРАГМЕНТАЦИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ИОНОВ НЕКОТОРЫХ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Аннотация. Проведен сравнительный анализ масс-спектров производных дигидропиридинкарбоксилатов, а также лекарственных препаратов диметил-1,4-дигидро-2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-3,5-пиридиндикарбоксилата (нифедипин) и 3-этил-5-метил-2 [(2-аминоэтокс)метил]-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилат (амлодипин). Охарактеризованы и представлены особенности фрагментации изученных молекулярных ионов дигидропиридинкарбоксилатов. Установлено, что в условиях масс-спектрометрии ионизации электронами для производных дигидропиридинкарбоксилатов общим является выброс заместителя из положения С⁴ пиридинового кольца.

Ключевые слова: масс-спектр, фрагментация, молекулярный ион, ионизация электронами, катион-радикал, нифедипин, амлодипин.

Изучение строения является одним из важнейших этапов идентификации органических соединений. Установление структуры новых соединений способствует поиску синтетических аналогов с ценными биологическими свойствами. Среди соединений, имеющих в структуре 1,4-дигидропиридиндикарбоксилатный фрагмент, известны такие лекарственные препараты, как диметил-1,4-дигидро-2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-3,5-пиридиндикарбоксилат (нифедипин) и 3-этил-5-метил-2[(2-аминоэтокс)метил]-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилат (амлодипин).

В работе [1] изучены масс-спектры производных дигидропиридинкарбоксилатов (3-11) и гипотензивных препаратов на их основе (нифедипин (1) и амлодипин (2)) с целью установления особенностей фрагментации молекулярных ионов (МИ) в зависимости от природы заместителя в дигидропиридиновом цикле. Данные масс-спектров электронной ионизации (ЭИ) изученных соединений (1-11) приведены в таблице 1.



$R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = -CH_3$, $R^3 = -C_6H_4NO_2$ (1); $R^1 = R^2 = -CH_3$, $R^3 = -C_6H_4Cl$,
 $R^4 = -C_2H_5$, $R^5 = -CH_2O(CH_2)_2NH_2$, (2); $R^1 = -OC_2H_5$, $R^2 = -CN$, $R^3 = C_6H_5$,
 $R^4 = -COOH$, $R^5 = -CH_3$, (3); $R^1 = R^5 = -H$, $R^2 = R^4 = -CH_3$, $R^3 = -C_{10}H_7$, (4);
 $R^1 = R^5 = -H$, $R^2 = R^4 = -CH_3$, $R^3 = -C_6H_3(OCH_3)_2$, (5); $R^1 = R^5 = -H$,
 $R^2 = R^4 = -CH_3$, $R^3 = -C_6H_2O_2 > Cl$ (6); $R^1 = -C_6H_4Cl$, $R^2 = R^4 = -C_2H_5$,
 $R^3 = -CH=CH-C_6H_5$, $R^5 = -CH_3$, (7); $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = -C_2H_5$, $R^3 = -CH=CH-C_6H_5$,
 $R^5 = -CH_3$ (8); $R^1 = -C_6H_4NO_2$, $R^2 = R^4 = -C_2H_5$, $R^3 = -CH=CH-C_6H_5$, $R^4 = -CH_2C_6H_5$,
 $R^5 = -CH_3$, (9); $R^1 = -C_6H_5$, $R^2 = -CH_2C_6H_5$, $R^3 = -CH=CH-C_6H_5$,
 $R^4 = -C_2H_5$, $R^5 = -CH_3$, (10); $R^1 = -C_6H_5$, $R^2 = -CH_2C_6H_5$, $R^3 = -CH=CH-C_6H_4NO_2$,
 $R^4 = -C_2H_5$, $R^5 = -CH_3$, (11)

Таблица 1 – Данные масс-спектров гипотензивных препаратов и производных дигидропиридинкарбоксилатов (1-11)

№ п.п.	Название	Масс-спектр: m/z (I _{отн} ,%)
1	2	3
1	Диметил-4-(2-нитрофенил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат-(нифедипин)	347(1), M ⁺ 346 (6), 331(3), 330(18,5), 329(95), 315(4), 314(3), 298(3), 285(17), 284(100), 271(3), 270(17), 269(10), 268(48), 256(5), 255(8), 254(5), 253(10), 252(6), 240(3), 239(3), 236(3), 226(9), 225(12), 224(69), 223(8), 211(5), 210(5), 209(5), 208(6), 198(3), 197(5), 196(10), 195(11), 194(6), 193(5), 192(10), 183(4), 182(5), 181(7), 180(10), 179(3), 170(3), 169(5), 168(9), 167(8), 166(5), 165(5), 164(7), 160(6), 155(5), 154(9), 153(8), 152(11), 150(6), 149(11), 143(6), 141(6), 140(7), 139(11), 134(5), 132(5), 128(11), 127(12), 126(5), 121(5), 115(12), 104(5), 77(10), 76(6), 67(6), 63(6), 59(7), 42(11)
2	3-этил-5-метил-2[(2-аминоэтоксиметил) - 4 (2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилат (амлодипин)	M ⁺ 408(1), 377(2), 349(4), 347(11), 298(17), 297(100), 260(4), 255(3), 254(24), 240(3), 236(4), 209(8), 208(53), 181(4), 180(7), 178(3), 176(3), 167(3), 166(3), 165(12), 150(3), 149(3), 148(6), 139(4), 77(2), 59(2), 44(15), 42(2)

<i>Продолжение таблицы 1</i>		
1	2	3
3	5-циано -6-этокси -2-метил -4-фенил -1,4-дигидро -3-пиридинкарбоксилловая кислота	285(6), M ⁺ · 284(37), 256(6), 255(40), 239(10), 238(6), 211(18), 210(9), 209(6), 208(11), 207(98), 195(15), 194(7), 182(5), 181(5), 180(5), 179(50), 168(7), 167(70), 166(12), 162(12), 161(30), 155(6), 154(5), 153(5), 141(8), 140(20), 139(16), 134(11), 133(15), 131(6), 129(7), 128(16), 127(11), 115(16), 114(6), 113(7), 106(6), 105(21), 103(12), 102(14), 101(6), 91(8), 90(9), 89(8), 78(13), 77(55), 76(15), 75(10), 74(7), 67(19), 66(10), 65(10), 64(9), 63(17), 62(7), 53(7), 52(11), 51(55), 50(22), 45(10), 44(38), 43(100), 41(5), 40(5), 39(29), 38(7)
4	Диметил-4-нафталенил -1 -1,4-дигидропиридин-3,5 -дикарбоксилат	324(5), M ⁺ · 323(27), 308(6), 292(3), 264(2), 232(3), 204(7), 203(4), 202(2), 197(10), 196(100), 177(2), 176(6), 166(2), 152(2), 151(3), 137(4), 136(6), 128(13), 127(20), 126(6), 122(2), 77(2), 59(2)
5	Диметил-4 – (2,4-диметоксифенил) -1,4-дигидропиридин -3,5-дикарбоксилат	334(9), M ⁺ · 333(45), 332(5), 331(3), 319(16), 318(96), 303(5), 302(26), 301(20), 286(6), 275(5), 274(27), 272(5), 270(18), 259(5), 258(18), 244(7), 228(5), 216(6), 215(11), 214(65), 200(8), 198(3), 197(10), 196(100), 185(3), 166(3), 165(3), 164(4), 157(4), 138(17), 137(13), 136(11), 122(7), 107(5), 92(5), 78(3), 77(7), 53(3)
6	Диметил-4 – (6-хлорбензо [1,3]-диоксолил-5)-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилат	353(6), 352(3), M ⁺ · 351(17), 320(5), 316(9), 292(4), 199(2), 198(2), 197(11), 196(100), 158(7), 157(40), 156(21), 155(6), 137(4), 136(6), 122(2), 99(3), 53(2)
7	Диэтил-2-метил-6-(4-хлорфенил)-4[2-фенилэтенил]-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилат	453(4), 452(4), M ⁺ · 451(12), 424(11), 422(23), 408(3), 406(7), 381(5), 380(40), 379(7), 378(100), 351(6), 350(51), 348(80), 335(3), 334(26), 333(5), 332(64), 322(3), 320(8), 304(5), 294(7), 292(12), 274(5), 268(4), 230(4), 228(4), 226(3), 211(3), 202(3), 200(4), 167(9), 166(7), 165(8), 163(6), 152(6), 151(3), 148(7), 141(4), 140(4), 139(7), 138(3), 133(4), 127(7), 115(10), 113(4), 111(3), 105(8), 103(4), 102(5), 91(12), 86(3), 84(4), 78(3), 77(18), 67(5), 65(5), 63(4), 53(3), 49(5), 44(3), 43(14), 42(13)
8	Диэтил-2-метил-6-(4-нитрофенил)-4[2-фенилэтенил]-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилат	463(2), M ⁺ · 462(10), 461(4), 434(5), 433(20), 41799), 405(5), 390(19), 389(92), 388(5), 360(18), 359(74), 345(5), 344(17), 343(48), 331(15), 329(6), 327(5), 319(8), 318(6), 316(5), 315(16), 313(7), 303(17), 297(10), 285(6), 277(5), 268(8), 258(6), 257(30), 256(6), 254(6), 228(7), 227(6), 226(10), 215(9), 200(9), 196(5), 192(6), 168(6), 167(10), 166(9), 165(13), 157(6), 155(6), 154(7), 153(6), 152(8), 150(19), 144(6), 135(9), 131(5), 129(8), 128(13), 127(14), 126(10), 118(10), 117(5), 116(9), 115(40), 113(6), 107(8), 106(9), 105(33), 104(23), 103(22), 102(16), 92(7), 91(37), 89(7), 79(6), 78(7), 77(52), 76(16), 65(19), 63(14), 55(13), 51(19), 45(19), 44(16), 43(100), 42(40)

<i>Окончание таблицы 1</i>		
1	2	3
9	3-Бензил-5-этил-2-метил-6-фенил-4-[2-фенилэтинил]-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилат	M^+ 479(2), 406(22), 388(13), 376(19), 344(6), 316(3), 298(11), 270(4), 241(5), 213(4), 212(3), 196(3), 167(3), 127(3), 117(5), 115(9), 107(3), 105(23), 92(5), 91(100), 89(6), 79(8), 77(21), 65(14), 62(7), 51(9), 44(5), 43(7), 42(5)
10	5-Бензил-3-этил-2-метил-6-фенил-4-[2-фенилэтинил]-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилат	M^+ 479(1), 406(3), 388(6), 376(9), 344(12), 298(9), 196(4), 167(3), 165(3), 115(6), 105(25), 102(3), 9297), 91(100), 89(3), 77(20), 65(18), 63(4), 62(4), 51(7), 43(5), 42(4)
11	5-бензил-3-этил-2-метил -4-[2-(4-нитрофенил)этинил] -6-фенил -1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилат	M^+ 524(2), 451(4), 433(3), 390(4), 389(25), 377(3), 376(16), 343(7), 321(4), 290(6), 288(4), 277(6), 259(8), 215(7), 213(3), 196(3), 169(3), 168(4), 167(6), 166(29), 165(3), 154(5), 138(14), 127(3), 120(3), 11595), 105(6), 104(4), 102(3), 92(10), 91(100), 89(3), 77(9), 76(4), 75(3), 67(4), 65(15), 63(4), 61(6), 55(3), 51(5), 50(3), 45(8), 44(3), 43(47), 42(10)

Стабильность молекулярных ионов (W_{MI}) соединений (1-11) и интенсивность характеристических фрагментных ионов от полного ионного тока представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Стабильность молекулярных ионов к электронной ионизации (W_{MI}) и интенсивность характеристических фрагментных ионов от полного ионного тока

№ п.п.	W_{MI} %	m/z ($J_{пит.}$ %) F ₁ - F ₇						
		F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	F ₅	F ₆	F ₇
1	0,7	329(9,6)	284(10,1)	268(4,8)	224(7)	254(1,5)	—	—
2	0,4	377(0,5)	347(2,6)	334(0,7)	297(24,3)	254(5,8)	208(13)	—
3	3,5	255(3,2)/ 195(1,2)	239(0,8)	179(4)	207(8)	161(2,4)	77(4,5)/ 51(4,4)	43(8,1)
4	11,2	308(2)/ 248(0,5)	292(1)	264(0,7)	196(33,8)	204(2,3)	127(6,7)	—
5	7,6	318(2)/ 258(2,5)	302(3,6)	274(3,7)	196(33,8)	214(9,8)	138(2,3)	137(1, 8)
6	10,8	336(3,6)	320(2)	292(1,6)	196(40)	316(3,6)	156(8,4)	—
7	2,3	422(2,6)	406(0,8)	378(11,3)/ 332(7,2)	348(9,1)	320(0,9)	292(1,3)	77(2)
8	0,7	433(1,2)	417(0,5)	389(5,5)/ 343(3)	359(4,8)	331(0,9)	303(1)/ 257(1,8)	43(6)
9	0,5	406(5,2)	388(3)	344(1,4)	376(4,5)	298(2,6)	91(23,5)	77(5)
10	0,3	406(0,95)	388(2)	344(3,8)	376(2,85)	298(2,85)	91(31,7)	77(6,3)
11	0,4	389(4,6)	343(1,3)	451(0,7)	376(3)	166(5,4)	91(18,5)	43(8,7)

Отличительной особенностью масс-спектра нифедипина (1) является малая интенсивность МИ (M^+ 346, $I_{отн.}$ = 6%).

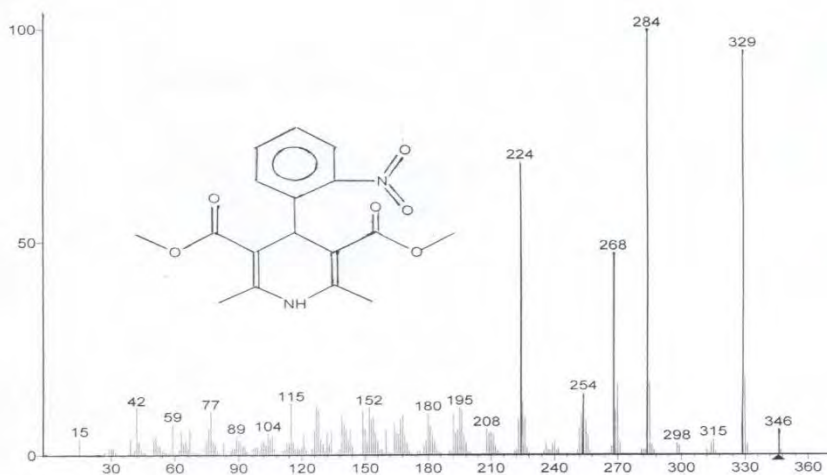


Рисунок 1 – Масс-спектр нифедипина (1)

Доминирующими процессами фрагментации являются выброс ОН группы, ведущий ко второму по интенсивности пику (m/z 329) и последовательное элиминирование CH_3OH (m/z 314) и CH_2O (m/z 284), которое приводит к максимальному пику иона $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{O}]^+$ с m/z 284. При элиминировании нитрофенила образуется интенсивный фрагментный ион F_4 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2]^+$) с m/z 224 [2,3].

В случае амлодипина (2) пик МИ (M^+ 408) в масс-спектре очень мал, а максимальный пик отвечает иону $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}]^+$ (F_4 , m/z 297).

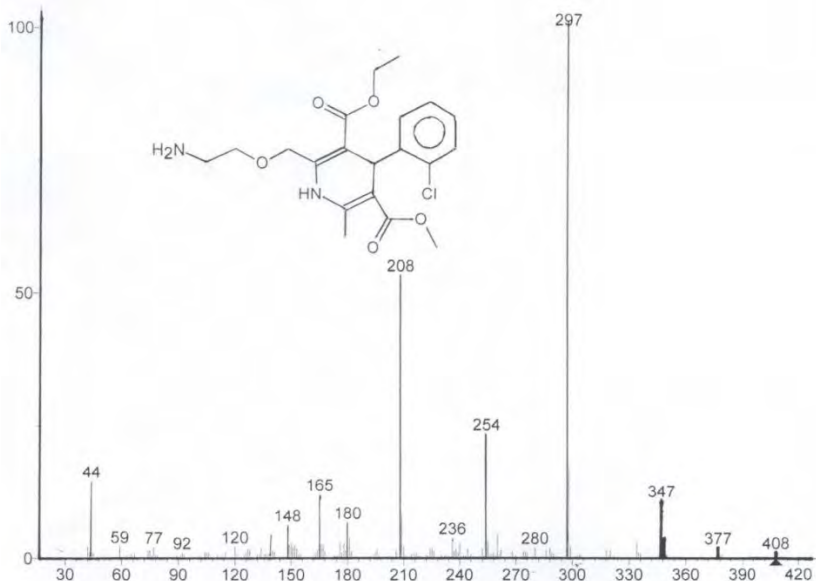


Рисунок 2 – Масс-спектр амлодипина (3-этил-5-метил-2-[(2-аминоэтокси)метил-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат] (2)

В масс-спектре 5-циано-6-этокси-2-метил-4-фенил-1,4-дигидро-3-пиридинкарбоксилевой кислоты (3) наблюдаются интенсивные пики МИ (M^+ 284), $[M-C_2H_5]^+$ с m/z 255, (F_1), $[M-C_6H_5]^+$ (F_4 , m/z 207), $[M-OC_2H_5-CH_3COOH]^+$ (F_3 , m/z 179) и $[O=C=NH]^+$ с m/z 43 (F_3). Второй по интенсивности характеристичный ион F_4 с m/z 207 проявляется при выбросе фенильного радикала из МИ (3), аналогично эфирам 1,2 из положения C^4 . В масс-спектре диметил-(4-нафталинил-1)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (4) стабильный МИ (M^+ 323) выбрасывает нафталинил из положения C^4 с образованием самого максимального пика $[M-C_{10}H_7]^+$ (F_4) с m/z 196, аналогично производным 1-3. Следует отметить, что ион F_4 с m/z 196 проявляется с максимальной интенсивностью и в масс-спектрах диметил-4-(2,4-диметоксифенил)-4-диметил-4-(6-хлорбензо[1,3]-диоксолил-5)-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилатов (5,6) при отщеплении диметоксифенила (в случае 5) и хлорбензо[1,3]диоксолила (в случае 6) и МИ (4-6).

Основные первичные процессы фрагментации эфира (7) протекают с расщеплением O-C связи (т.е. O-C₂H₅ или C(O)-O) с образованием ионов $[M-C_2H_5]^+$ (F_1 , m/z 422) и $[M-OC_2H_5]^+$ (F_2 , m/z 406). Затем нестабильный ион F_2 (m/z 406) отщепляет молекулу CO с образованием иона $[M-OC_2H_5-CO]^+$ в виде самого максимального пика с m/z 378 (F_3). Ион $[M-OC_2H_5-CO]^+$ может элиминироваться непосредственно из МИ (7). Второй по интенсивности пик в масс-спектре соединения 7 при m/z 348 принадлежит иону F_4 ($[M-C_6H_5C_2H_2]^+$), который образуется при выбросе заместителя из положения C^4 , аналогично соединениям 1-6.

В случае дикарбоксилата (8) все первичные фрагментные ионы F_1 (m/z 433), F_2 (m/z 417), F_3 (m/z 389) и F_4 (m/z 359) идентичны первичным ионам дикарбоксилата 7 (M^+ 451).

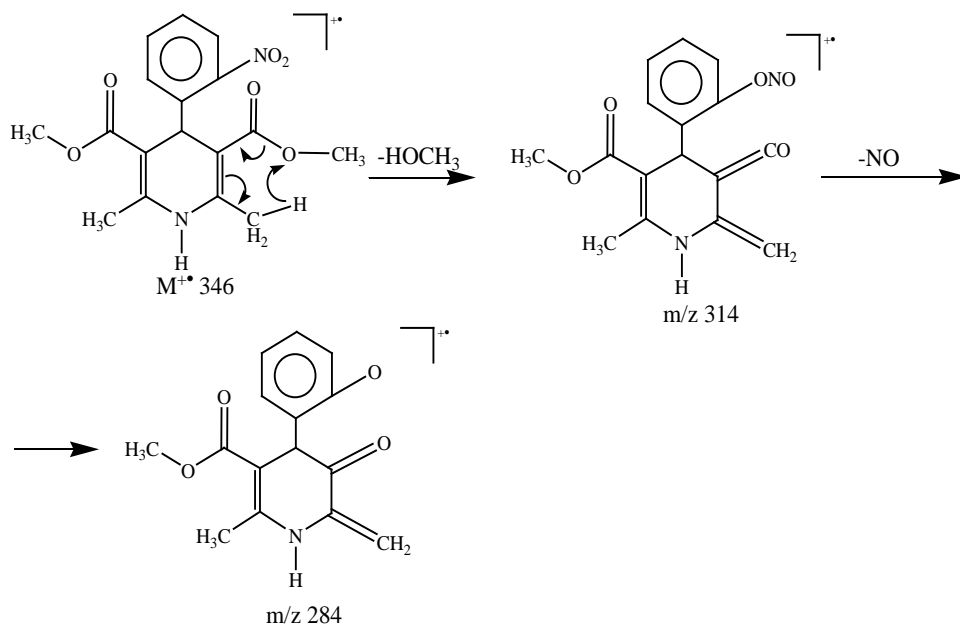
Изомерные 1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилаты (9,10) имеют одинаковые масс-спектры (табл. 1, 2), содержащие в основном три значительных пика с m/z : 406, 388, 376 и один максимальный пик с m/z 91, и два заметный МИ (M^+ 479).

Введение электроноакцепторной NO₂-группы в 2-фенилэтенильной части 1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилата (10) приводит к образованию интенсивного пика иона $[M-C_2H_2C_6H_4NO_2]^+$ с m/z 376 (F_4). Следует отметить, что, обладая сильными электроноакцепторными свойствами, нитрогруппа не обеспечивает стабилизацию заряда.

Диметил-4-(2-нитрофенил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат(нифедипин) (1). В масс-спектре имеются незначительный пик МИ (M^+ 346) (6%) и интенсивные пики ионов $[M-OH]^+$, (m/z 329, F_1), $[M-CH_3OH-NO]^+$ (m/z 284, F_2), $[M-CH_3OH-NO_2]^+$ (m/z 268, F_3) и $[M-C_6H_4-NO_2]^+$ (m/z 224, F_4).

Легкий выброс радикала OH из МИ (1) является основным характеристичным процессом фрагментации и образования иона F_1 ($[M-OH]^+$, m/z 329). В масс-спектре нифедипина (1) также присутствуют пики ионов с незначительной интенсивностью $[M-OCH_3]^+$ (m/z 315), $[M-NOCH_3]^+$ (m/z 314) и

$[M-OH-OCH_3]^+$ (m/z 288) (таблица 1). Максимальным по интенсивности является пик иона $[M-CH_3OH-NO]^+$ (m/z 284), образующийся одновременно по механизму миграции атома водорода через шестичленное переходное состояние (перегруппировка Мак-Лафферти) и скелетной перегруппировки M^+ в нитритную форму по следующей схеме:



Также в масс-спектре нифедипина (1) наблюдаются следующие пики с заметной интенсивностью m/z : 254, 208, 195, 180, 152, 115, 77, 59, 42 (таблица 1).

3-этил-5метил-2-[(2-аминоэтокси)метил-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилат (2)]. В масс-спектре присутствуют минимальный пик МИ (M^+ 408) и максимальный пик иона $[M-C_6H_4Cl]^+$ ($F_4, m/z$ 297). Другие наиболее интенсивные пики обусловлены ионами: $[M-OCH_3-CH_2NH_2]^+$ ($F_2, m/z$ 347), $[M-C_6H_4Cl-CH_2=CHNH_2]^+$ ($F_5, m/z$ 254), $[M-C_6H_4Cl-CH_2=CHNH_2-C_2H_5OH]^+$ ($F_6, m/z$ 208).

Последовательный выброс C_6H_4Cl , $CH_2=CHNH_2$ и C_2H_5OH из МИ является наиболее заметным направлением фрагментации молекулы амлодипина (2). Второе важное направление реакции распада МИ (2) заключается в α -разрыве, т.е. в элиминировании заместителя от α -C-атома в МИ (M^+ 408) с образованием аммониевых ионов $[M-CH_2O(CH_2)_2NH_2]^+$ с m/z 334 (F_3). Третий путь распада вызван последовательными выбросами радикалов OCH_3 и CH_2NH_2 из МИ (2) с образованием заметных ионов F_1 (m/z 377) и F_2 (m/z 347), пики которых в масс-спектре едва заметны (таблица 1).

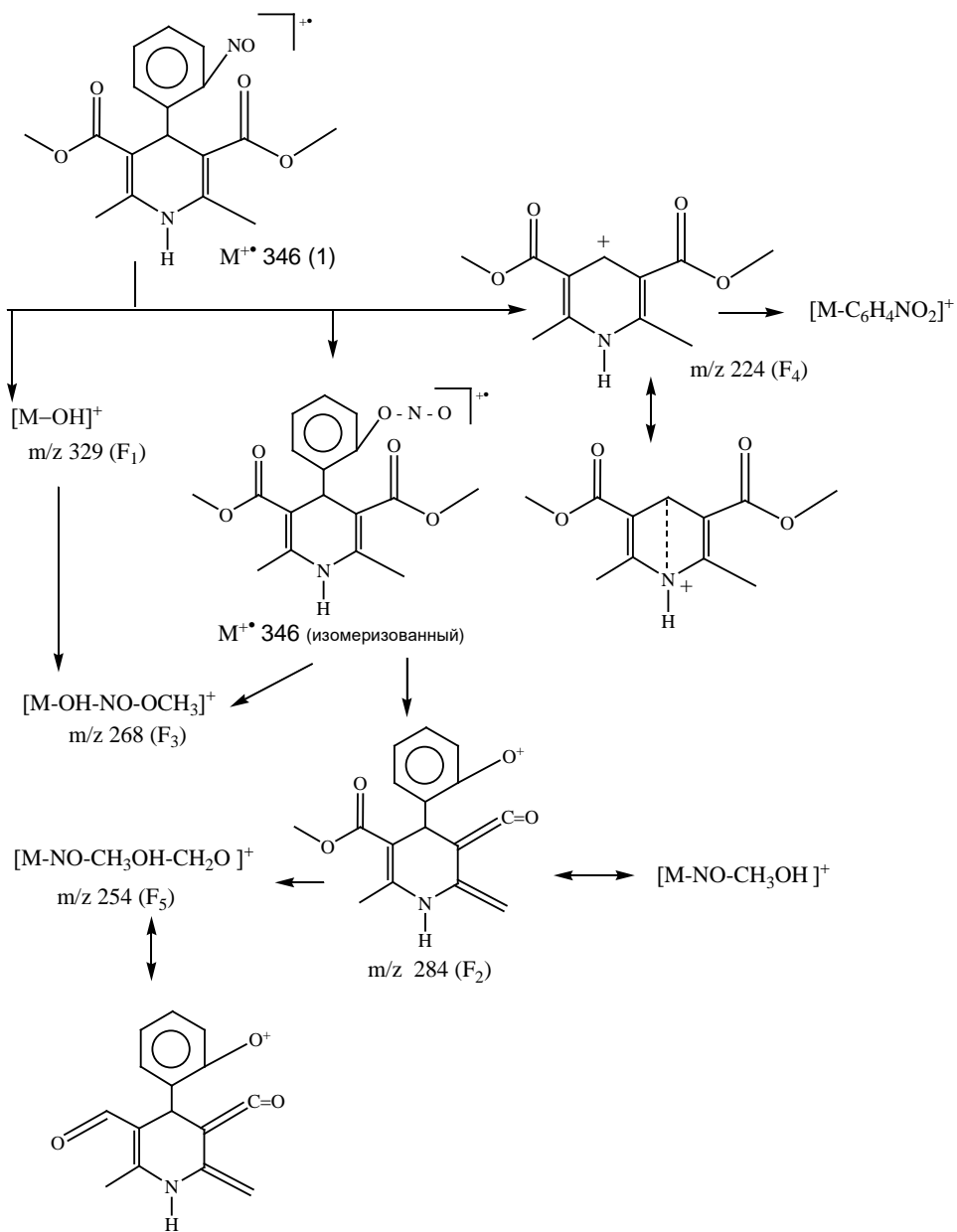


Схема 1 – Фрагментация МИ нифедипина (1)

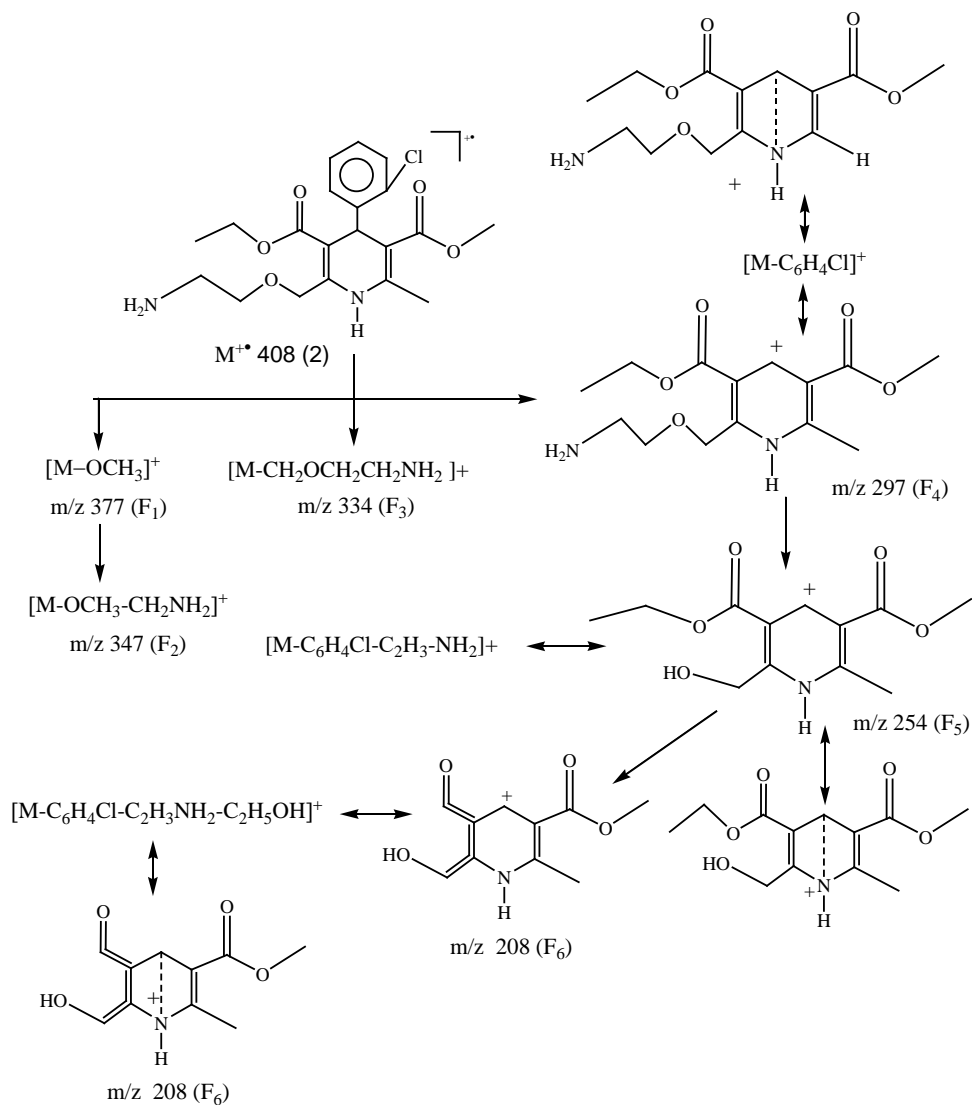


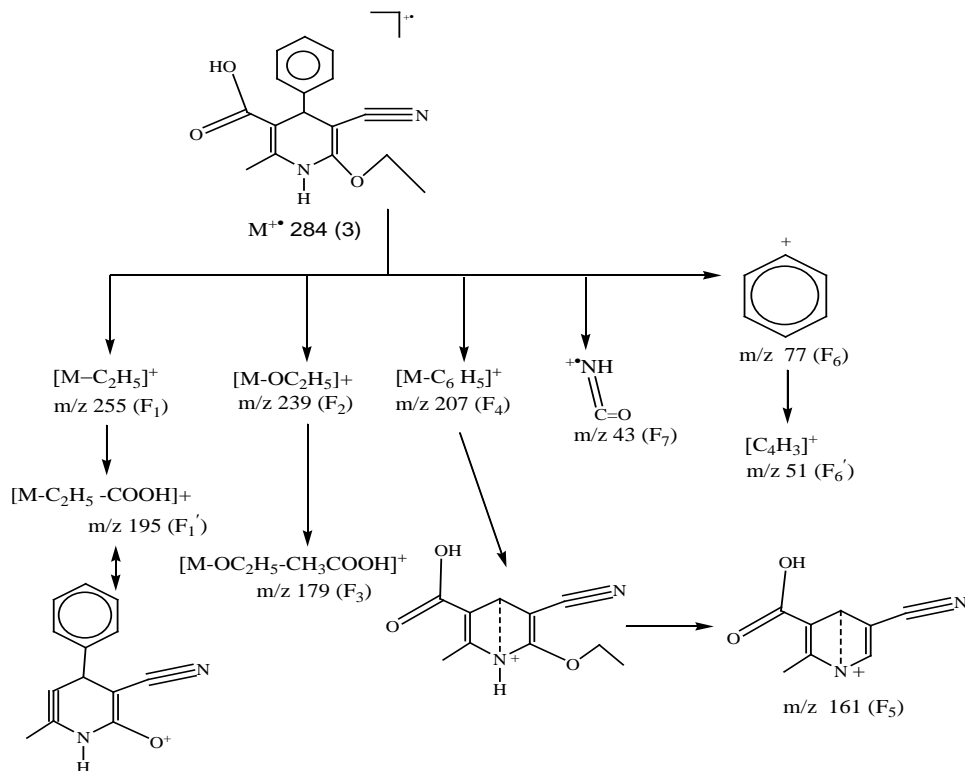
Схема 2 – Фрагментация МИ амлодипина (2)

Нужно отметить, что хлор существует в виде двух стабильных изотопов, распространенных в природе в соотношении $^{35}\text{Cl}:^{37}\text{Cl} \approx 3:1$. Следовательно, все ионы, в том числе МИ (2), содержащие наряду с обычными элементами (С, Н, О, N) атом Cl, проявляются в масс-спектре в виде двух пиков, различающихся на две массовые единицы в соотношении $\sim 3:1$ ($M^{+\bullet} 408, 410; 377, 379; 347, 349; 334, 336$).

5-циано-6-этокси-2-метил-4-фенил-1,4-дигидро-3-пиридинкарбоксилловая кислота (3). В масс-спектре соединения (3) доминирует интенсивный пик МИ (3), образующийся за счет выброса p -электронов атома азота ($M^{+\cdot}$ 284).

Основным процессом реакции распада является выброс фенильного радикала из положения C^4 стабильного МИ ($M^{+\cdot}$ 284, $W_{MI}=3,5\%$) с образованием иона F_4 с m/z 207, пик которого является вторым по интенсивности (таблицы 1, 2).

Наиболее важным первичным процессом фрагментации является элиминирование $-C_2H_5$ (F_1 , m/z 255), $-OC_2H_5$ (F_2 , m/z 239) и $-C_6H_5$ (F_4 , m/z 207). Самый максимальный пик в масс-спектре соединения (3) соответствует иону $O=C=N^+H$ с m/z 43. Далее интенсивный ион F_1 (m/z 255) принадлежит циклическому аммониевому иону (схема 3) и ион F_2 (m/z 239) способен легко выбрасывать молекулу CH_3COOH , при этом самый максимальный ион F_4 (m/z 207) теряет молекулу $HCOOH$ по следующей схеме:



Диметил-4-(нафталинил-1)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (4). В масс-спектре соединения (4) наблюдаются аналогичные направления фрагментации, в ходе которой самый стабильный МИ ($M^{+\cdot}$ 323) образует мало

интенсивных пиков характеристических ионов. Самый максимальный пик с m/z 196 (F_4), соответствующий иону $[M-C_{10}H_7]^+$ (F_4 , схема 4) проявляется при выбросе радикала нафталинила. В области высших массовых чисел наблюдаются два заметных пика с m/z 308, 292, которые отвечают ионам $[M-CH_3]^+$ (F_1) и $[M-C(O)OCH_3]^+$ (F_2), соответственно. В области низких массовых чисел имеется один интенсивный пик иона нафталинила ($[C_{10}H_7]^+$, F_6) с m/z 127.

Диметил-4-(2,4-диметоксифенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (5). В масс-спектре соединения (5) фрагментация стабильного МИ (5) ($M^+ 333$, $W_{MI}=7,6\%$) начинается с выброса метильного радикала (F_1 , m/z 318), после которого отщепляются группы OCH_3 (F_2 , m/z 302) и CH_3OH (F_3 , m/z 301).

Вслед за выбросами CH_3 и OCH_3 групп отщепляются $HC(O)OCH_3$ (F_1 , m/z 258) и CO (F_2 , m/z 274). Максимальную интенсивность имеет пик иона F_4 с m/z 196, аналогично масс-спектру соединения (4), при разрыве связи C-C между дигидропиридиновой и диметоксифенильной части молекулы (5). Заряд может сохраняться и на диметоксифенильном фрагменте (F_7 , m/z 127).

Следует отметить, что рядом с пиком с m/z 137 (F_7) в масс-спектре наблюдается значительный пик с m/z 138, который отвечает, по-видимому катион-радикалу диметоксифенила (F_6). Далее в масс-спектре наблюдаются заметные пики с m/z 107, 77, фрагменты распада иона F_6 с m/z 138. Достаточно высокую интенсивность имеет пик с m/z 214. Ион F_5 с m/z 214 образуется из фрагментного иона F_2 (m/z 274) с элиминированием $HC(O)OCH_3$ (схема 4).

Диметил-4 (6-хлорбензо [1.3] диоксолил-5) -1,4-дигидро -3,5-пиридиндикарбоксилат (6). Замена диметоксифенила в структуре молекулы диметил-4-(2,4-диметоксифенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (5) на хлорбензо [1.3] диоксолилу приводят к образованию диметил-4 (6-хлорбензо [1.3] диоксолил-5)-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилат (6), что существенно меняет картину масс-спектра. В масс-спектре 6 имеется значительный пик МИ ($M^+ 351$, таблицы 1, 2). Максимальную интенсивность имеют пики ионов F_4 с m/z 196, аналогично эфирам 4,5, образующийся за счет выброса хлорбензо [1.3] диоксолила из МИ (6). Основными направлениями фрагментации МИ ($M^+ 351$) являются элиминирования CH_3 ($[M-CH_3]^+$, m/z 196, F_1), OCH_3 ($[M-OCH_3]^+$, m/z 320, F_2) и Cl ($[M-Cl]^+$, m/z 316, F_5).

Последующее элиминирование CO из фрагментного иона F_2 (m/z 320) приводит к образованию иона F_3 с m/z 292 (таблицы 1, 2; схема 4). В области средних массовых чисел масс-спектра имеются пики ионов F_6 с m/z 156, 158. Для этого иона F_6 можно предложить структуру 6-хлорбензо [1.3] диоксола.

Дублет пиков: $M^+ 361, 363$; $F_1, 336, 338$; $F_2, 320, 322$; $F_3, 292, 294$; $F_6, 156, 158$ с соотношением пиков ионов 3:1 однозначно указывает на присутствие одного хлора в молекуле.

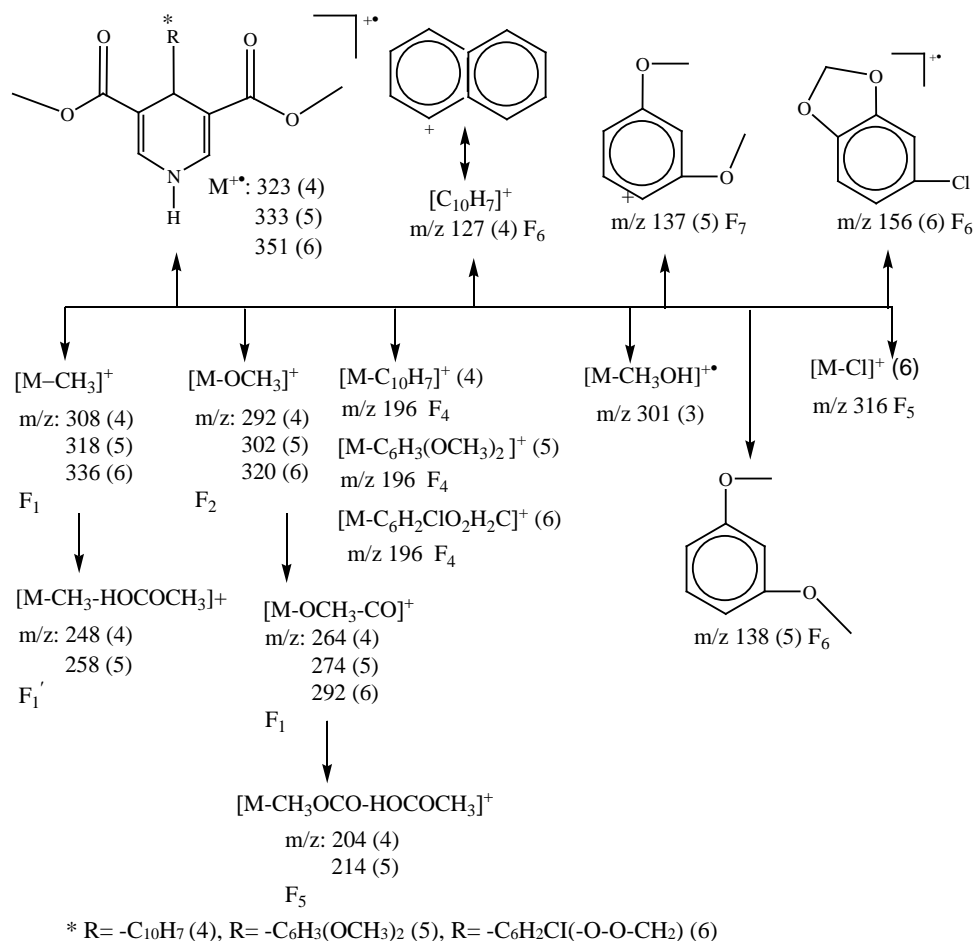
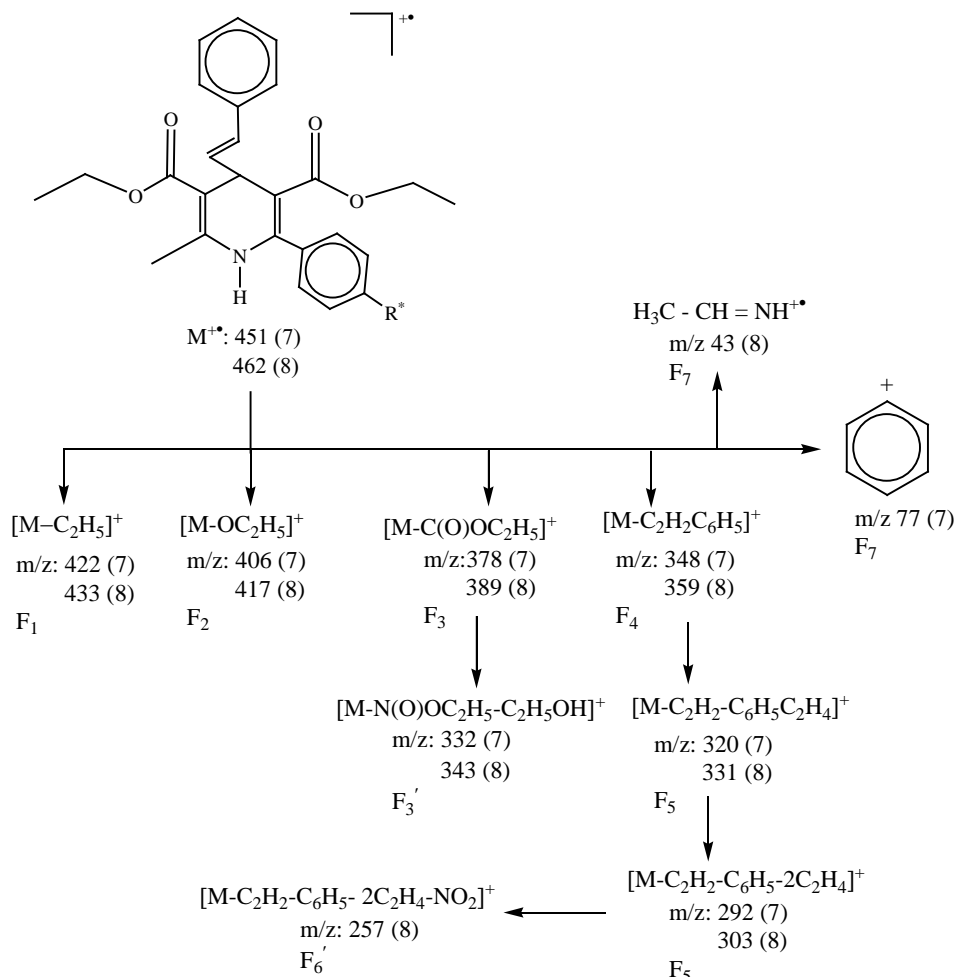


Схема 4 – Фрагментация МИ соединений 4-6

Диэтил-2-метил-6 (4-хлорфенил)-(2-метил)-4-(2-фенилэтинил)-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилат (7). В масс-спектре пик МИ ($M^{+\bullet}$ 451) значительный ($I_{отн}=12\%$). Самый максимальный пик с m/z 378 отвечает характеристичному иону $[M-C(O)OC_2H_5]^+$ ($I_{отн}=100\%$, таблицы 1, 2; схема 5).

МИ ($M^{+\bullet}$ 451) распадающийся несколькими путями, которые могут быть легко интерпретированы. Первый путь выброс C_2H_5 и образование интенсивного иона $[M-C_2H_5]^+$ с m/z 422 (F_1 , схема 5). Второй путь фрагментации связан с отщеплением этокси группы (OC_2H_5) из МИ (7) с образованием $[M-OC_2H_5]^+$ с m/z 406 (таблица. 1,2) заметной интенсивности (F_2), образование этого иона (F_2) возможно еще из фрагмента F_1 при потере O.

Доминирующим путем реакции распада МИ является элиминирование $C(O)OC_2H_5$ с образованием иона $[M-C(O)OC_2H_5]^+$ с m/z 378 (F_3), пик которого в масс-спектре самый максимальный.



* R = -Cl (7), R = -NO₂ (8)

Схема 5 – Фрагментация МИ соединений 7,8

Другое важное направление распада МИ ($M^{\bullet+}$ 451) заключается в разрыве связи C-C между дигидропиридиндикарбоксилатом и этилбензолом с локализацией заряда на дигидропиридиндикарбоксилатном фрагменте F₄ с m/z 348. Этот процесс характерен для всех 1,4-дигидропиридиндикарбоксилатов (1-11), содержащие в положении C⁴ заместитель фенил. Затем ион $[M - C(O)OC_2H_5]^+$ (F₃, m/z 378) легко теряет молекулу C₂H₅OH, за счет «орто эффекта» (схема 5) с образованием интенсивного иона F₅ с m/z 332.

Диэтил-2-метил-6-(4-нитрофенил)-4-(2-фенилэтилен)-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилат (8). Масс-спектр соединения (8) в области высших массовых чисел практически идентичен спектру соединения (8). Данным

спектрам свойственны очень интенсивные пики ионов $[M-C(O)OC_2H_5]^+(F_3)$, $[M-C_2H_2C_6H_5]^+(F_4)$ и $[M-C(O)OC_2H_5-C_2H_5OH]^+(F_5)$ (таблица 2). Заметной интенсивностью обладают пики ионов $[M-C_2H_5]^+(F_1)$, $[M-OC_2H_5]^+(F_2)$ и M^+ . Следует отметить, что для соединения (8) характерно образование иона $[M-C_2H_2C_6H_5]^+$ с m/z 359 (F_4), пик которого является вторым по интенсивности (таблицы 1, 2). Этот характерный процесс является практически единственным для всех изученных соединений 1-11, так как всем им свойственно элиминирование заместителя положения C^4 МИ.

Далее из иона F_3 (m/z 389) последовательно элиминируется этанол (F_3 , m/z 343), затем этен (F_5 , m/z 315). В результате последовательного элиминирования двух молекул этена и NO_2 из иона F_4 (m/z 359) образуются фрагментные ионы: $[M-C_2H_2C_6H_5-C_2H_4]^+$ (m/z 331), $[M-C_2H_2C_6H_5-2C_2H_4]^+$ (m/z 303) и $[M-C_2H_2C_6H_5-2C_2H_4-NO_2]^+$ с m/z 257 (F_4').

В отличие от производного (7) в масс-спектре соединения (8) в области низких массовых чисел имеются интенсивные пики с m/z 115, 105, 91, 71 и пик максимальной интенсивности с m/z 43 (схема 5).

3-Бензил-5-этил-, 5-бензил-3-этил-2-метил-6-фенил-4-(2-фенилэтенил)-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилат (9,10). Изомерные 1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилаты (9,10) имеют близкие масс-спектры, содержащие в основном три значительных пиков с m/z 406, 388, 376 и один максимальный пик с m/z 91 (таблицы 1, 2; схема 6).

Молекулярные ионы (M^+ 479) едва заметные, а также заметную интенсивность в масс-спектрах этих эфиров (9,10) имеют пики ионов $[M-C_6H_5CH_2OC(O)]^+$ с m/z 344 (F_3) и $[M-C(O)OC_2H_5-C_6H_5CH_2OH]^+$ с m/z 298 (F_5). Основной распад малостабильного МИ (9,10) связан с элиминированием $-C(O)-OC_2H_5$, образующийся при этом ион F_1 (m/z 406), далее выбрасывает молекулу $C_6H_5CH_2OH$ (F_5 , m/z 298).

Остальные направления фрагментации обусловлены образованием ионов $[M-C_2H_7]^+$ (m/z 388, F_2), $[M-C_2H_2C_6H_5]^+$ (m/z 376, F_4), $[M-C(O)OCH_2C_6H_5]^+$ (m/z 344, F_3). Максимальную интенсивность в масс-спектрах этих эфиров (9,10) имеют пики ионов тропилия F_6 $[M-C_7H_7]^+$ с m/z 91 (схема 6).

Следует отметить, что в масс-спектре в области низких массовых чисел имеются характерные для ароматических соединений значительные пики ионов $[C_6H_5]^+$ (m/z 77), $[C_5H_5]^+$ (m/z 65) и $[C_4H_3]^+$ (m/z 51).

В отличие от соединения 9 интенсивности пиков характеристических ионов F_1-F_4 (m/z : 406, 388, 376, 344) в масс-спектре 10 наблюдаются в меньшей степени (таблицы 1, 2). Таким образом, имеется ряд различий по интенсивности пиков основных ионов соединений (9,10), которые можно использовать в структурно-аналитических целях.

5-Бензил-3-этил-2-метил-4-[2-(4-нитрофенил)этенил]-6-фенил-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилат (11). Введение нитрогруппы (NO_2) в состав заместителя этенилфенила в молекуле эфира (10) не вносит неожиданных изменений в картину масс-спектра соединения (11). Как и в случае соединения (10), наиболее важным первичным процессом фрагментации,

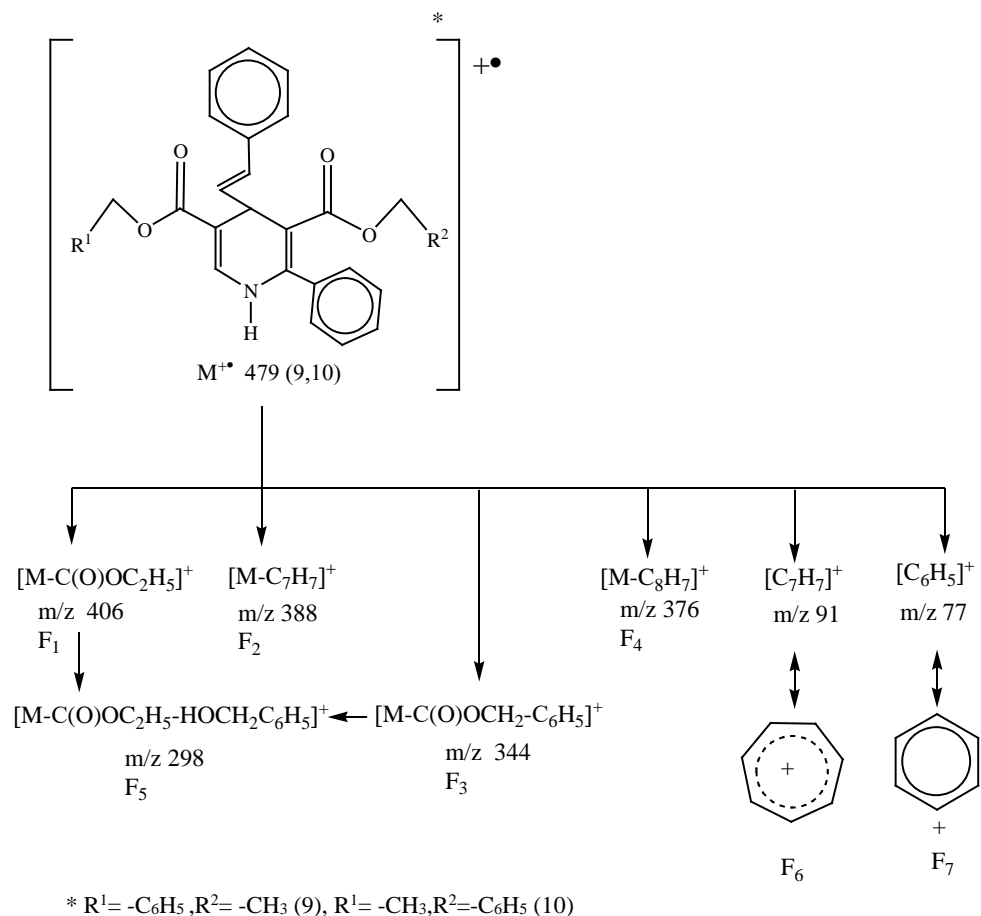


Схема 6 – Фрагментация МИ соединений 9,10

протекающим под действием электронной ионизации (ЭИ) в молекуле 11, является отщепление группы $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$. Этот процесс приводит к фрагменту F_3 с m/z 389. Вторым направлением фрагментации является элиминирование $-\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ из положения C^4 , приводящее к образованию характеристического иона F_4 с m/z 376. Заметную интенсивность имеют пики ионов F_2 (m/z 343), обусловленные выбросом молекулы этанола из основного иона F_1 (m/z 389).

Специфической особенностью фрагментации МИ (11) является образование иона F_5 с m/z 166, пик которого имеет среднюю интенсивность ($\approx 29\%$). Разрыв сложноэфирной связи с локализацией заряда на бензольном фрагменте является доминирующим путем распада МИ (11). Пик бензольного катиона F_6 является самым максимальным (схема 7, табл. 1,2).

В области высоких массовых чисел имеются незначительные пики с m/z : 479, 451, 433. Несмотря на низкую интенсивность пиков, их можно исполь-

зовать для установления строения соединения (11). Первый из них обусловлен ионами $[M-OC_2H_5]^+$ (m/z 479), а второй вызван ионами $[M-C(O)OC_2H_5]^+$ (F_3 , m/z 451) и наконец третий ионами $[M-C_7H_7]^+$ (F_2' , m/z 433).

Таким образом, анализ данных масс-спектров изученных соединений (1-11) показывает, что вероятность локализации положительного заряда на том или ином фрагменте зависит не от степени замещения рвущейся в данном процессе связи C-C, а от стабильности образующихся ионов. Наиболее характерной реакцией распада соединений 1-11 содержащих дигидропиридиндикарбоксилатовый фрагмент, является выброс заместителя из C^4 положения молекулы.

В масс-спектрах изученных соединений (1, 2, 9, 10, 11) пики МИ очень малы или практически отсутствуют, однако о их молекулярной массе и составе можно судить по ряду характеристических ионов $[M-OH]^+$, $[M-OCH_3]^+$ (1); $[M-OCH_3]^+$, $[M-OCH_3-CH_2NH_2]^+$ (2); $[M-C_2H_5]^+$, $[M-C(O)OC_2H_5]^+$, $[M-C_7H_7]^+$ (9,10); $[M-OC_2H_5]^+$, $[M-C(O)OC_2H_5]^+$ (11).

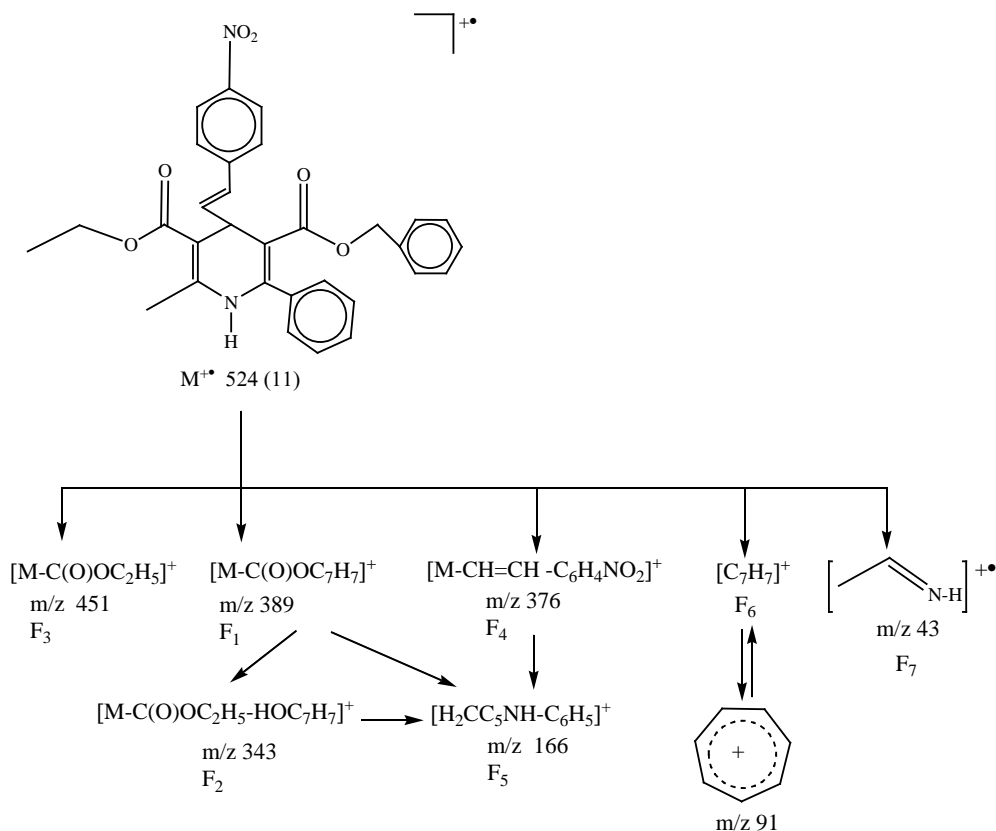


Схема 7 – Фрагментация МИ соединения 11

ЛИТЕРАТУРА

- [1] NIST MS Search v.2.2 – 2012.
[2] Wachowiak R., Strach B., Kopatka P. Analiza toksykologiczna wybranych pochodnych 1,4-dihydropirydyny w diagnostyce zatruc. Toxicological analysis of selected 1,4-dihydropyridine calcium channel blockers in the diagnosis of intoxications // Arch. Med. Sad. Krym. – 2005. – Vol. 55. – P. 47-54.
[3] Song S.M., Marriott P. Comprehensive two-dimensional gas chromatography-quadrupole mass spectrometric analysis of drugs // J. Chromatogr. A. – 2004. – Vol. 1058. – P. 223-232.

Резюме

*М. С. Мұқанова, Е. А. Түсіпқалиев, С. Ж. Жұмағалиев,
М. Н. Баимбетов, В. А. Әуезова*

КЕЙБІР ҚЫСЫМДЫ ТӨМЕНДЕТЕТІН ПРЕПАРАТТАР
ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ МОЛЕКУЛАЛЫҚ ИОНДАР
ФРАГМЕНТАЦИЯСЫНЫҢ МАСС-СПЕКТРЛЕРІ ЖӘНЕ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Дигидропиридинкарбоксилаттар туындыларының, сондай-ақ дәрілік препараттар диметил-1,4-дигидро-2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-3,5-пиридиндикарбоксилаттың (дәрілік препарат – нифедипин) және 3-этил-5-метил-2-[(2-аминоэтокси)метил]-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилаттың (дәрілік препарат – амлодипин) масс-спектрлерінің салыстырмалы талдаулары жүргізілді. Зерттелінген дигидропиридинкарбоксилаттардың молекулалық иондарының бөліну ерекшеліктері сипатталынған және көрсетілген.

Дигидропиридинкарбоксилаттар туындылары үшін масс-спектрометрдің электрондармен ионизациялау жағдайында пиридин сақинасының C⁴ орнынан молекуланың негізгі фрагментінің шығарылуы ортақ болып табылатыны анықталды.

Түйін сөздер: масс-спектр, фрагментация, молекулалық ион, электрондармен ионизациялау, катион-радикал, нифедипин, амлодипин.

Summary

*M. S. Mukanova, E. A. Tusipkaliev, S. Zh. Zhumagaliev,
M. N. Baimbetov, V. A. Auyezova*

MASS SPECTRA AND PECULIARITIES OF THE FRAGMENTATION
OF MOLECULAR IONS OF SOME HYPOTENSIVE DRUGS
AND THEIR DERIVATIVES

A comparative analysis of the mass spectra of dihydropyridine carboxylates derivatives and drugs dimethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate (nifedipine) and 3-ethyl-5-methyl-2-[(2-aminoethoxy) methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydro-3,5-pyridinedicarboxylate (amlodipine). The fragmentation features of the studied molecular ions of dihydropyridine carboxylates are characterized and presented. It was determined that the release of the substituent from the C⁴ position of the pyridine ring is common for dihydropyridine carboxylates derivatives under the conditions of electron ionization mass spectrometry.

Key words: mass spectrum, fragmentation, molecular ion, electron ionization, radical cation, nifedipine, amlodipine.