



УДК 547.859:543.51

МАСС-СПЕКТРЫ И ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАСПАДА НЕКОТОРЫХ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ 9-(*o*-ХЛОРБЕНЗИЛ)-8-АЗАГИПОКСАНТИНОВ

© 2004 г. К. В. Кулешов, А. В. Адамов, А. И. Белоконов,
О. Г. Родин, В. П. Перевалов, А. Р. Эльман[#]

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева,
125047, г. Москва, Миусская пл., 9

Поступила в редакцию 08.01.2003 г. Принята к печати 05.02.2003 г.

Изучены закономерности распада под электронным ударом ряда новых 8-азапуриновых соединений – 9-(*o*-хлорбензил)-8-азагипоксантинов, содержащих арилацетамидтиометильный заместитель во 2-положении. Основными направлениями распада являются отщепление ионов Ar-NH^+ , *o*-хлорбензильного катиона, а также разрыв C–S-связей, характерный для органических сульфидов. При распаде происходят перегруппировки, сопровождающиеся переносом подвижного α -водорода на отщепившийся ион. Распад 8-азапуринового фрагмента протекает в незначительной степени. В масс-спектрах всех соединений отчетливо видны пики молекулярных ионов.

Ключевые слова: масс-спектрометрия, 8-азапурины, 8-азагипоксантины.

ВВЕДЕНИЕ

Замещенные 8-азапуриновые соединения (в частности, 8-азагипоксантины) обладают широким спектром биологического действия, в том числе антивирусной, противоопухолевой, антимикробной активностью [1], и представляют интерес для поиска новых лекарственных средств. Недавно нами получен [2] ряд новых 9-(*o*-хлорбензил)-8-азагипоксантинов с массивным заместителем во втором положении азагипоксантинового фрагмента – 2-(*N*-арилацетамидтиометильные) производные. Для изучения свойств этих соединений представляло интерес рассмотреть процессы их распада под действием электронного удара. В литературе описаны масс-спектры подобных соединений [1, 3–7], которые позволяют сделать определенные выводы о путях распада 8-азапуринового фрагмента – ключевого с точки зрения биологической активности рассматриваемых молекул. Цель настоящей работы – установление основных путей распада новых замещенных 8-азагипоксантинов под действием электронного удара, а также влияния строения заместителя во втором положении 8-азапуринового фрагмента на закономерности его распада.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Масс-спектры соединений (I)–(X) приведены в “Эксперимент. части”; основные пути распада изученных соединений показаны на схеме 1.

[#] Автор для переписки (тел.: (095) 916-60-60, эл. почта: alexandr@spektr-tit.ru).

В спектрах соединений (I)–(IV) максимальными являются пики ионов Ar-NH^+ (схема 1) с m/z 106, 106, 120 и 134 соответственно. Эти ионы образуются в результате разрыва амидной связи C–N с локализацией заряда на фрагменте $(\text{M-RCO})^+$, что характерно для *N*-замещенных амидов [8]. В спектрах остальных соединений, кроме этоксипроизводного (VIII), максимальным является пик *o*-хлорбензильного катиона с m/z 125, отщепившегося от триазольного кольца 8-азагипоксантинового фрагмента. Преимущественный отрыв иона 9-заместителя с регистрацией максимального пика в спектре описан для 9-бензильного и 9-пропенильного производных 8-азагипоксантина [4, 6]. Таким образом, наличие только метильных заместителей в ароматическом кольце арилацетамидного фрагмента (соединения (I)–(IV)) обуславливает преимущественное образование иона Ar-NH^+ , тогда как для распада остальных рассматриваемых соединений (V)–(X) наиболее характерен отрыв 9-заместителя от азапуриновой структуры. Соединение (VIII) также распадается, в основном, с образованием *o*-хлорбензильного иона, однако максимальным в спектре является пик иона (m/z 108), образующегося в результате отрыва этильного радикала от фрагмента $4\text{-C}_2\text{H}_5\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2^{++}$ (т.е. Ar-NH_2^{++}), который в свою очередь образуется при разрыве амидной связи C–N и переносе подвижного α -водорода метиленовой группы на атом азота (схема 2, стадия (1)) [9]. Следует отметить, что пики ионов Ar-NH^+ и Ar-NH_2^{++} присутствуют в спектрах большинства ис-

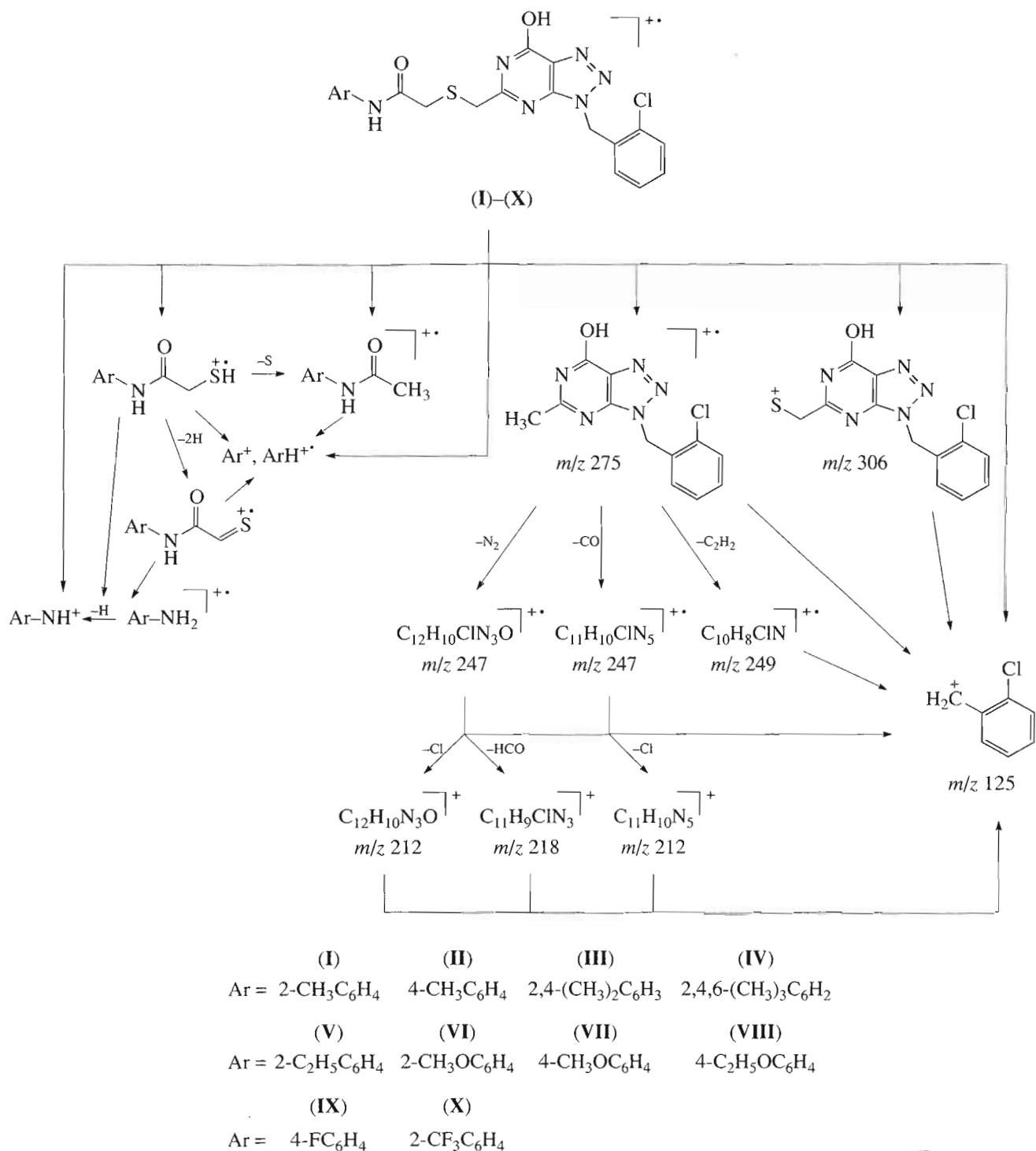


Схема 1. Основные пути распада под действием электронного удара 2-(*N*-арилацетамиддиметильных) производных 9-(*o*-хлорбензил)-8-азагипоксантинов.

следуемых соединений. Образование арильных ионов Ar⁺ и ArH⁺ с *m/z* 91, 91, 106, 120, 106, 108, 108 наблюдается для соединений (I)–(VII) соответственно (схема 1). При этом для полиметил-

этилзамещенного ионов (соединения (III)–(V)) этот процесс сопровождается миграцией водорода к ароматическому иону. Последующий распад алкилароматических ионов подчиняется извест-

ным закономерностям [8] и протекает, вероятно, через образование относительно стабильного тропилийкатиона $C_7H_7^+$ (m/z 91), в результате чего спектры соединений (I)–(V) содержат характерный набор достаточно интенсивных пиков ионов с m/z 91, 77, 65, 51 и 39.

Важным направлением распада рассматриваемых соединений является разрыв связей C–S (так называемый α -разрыв [8]), что характерно для органических сульфидов [9, 10]. В основном этот процесс протекает с образованием 2-метил-9-*o*-хлорбензил-8-азагипоксантинового иона с m/z 275, пик которого присутствует в спектрах всех рассматриваемых соединений, и интенсивность его достигает 60% интенсивности максимального пика.

Разрыв другой C–S-связи приводит к образованию арилацетамидных ионов $Ar-NH-CO-CH_3^{++}$ с m/z 149, 149, 163, 177, 163, 165, 165, 179 и 153 для соединений (I)–(IX) соответственно, т.е. характерен для всех соединений, кроме трифторметилпроизводного (X). Оба эти процесса сопровождаются переносом атома водорода на отщепившийся ион в соответствии со схемой 2 (стадии (2) и (3)), при этом локализация заряда равновероятна как на замещенном 8-азагипоксантиновом фрагменте, так и на арилацетамидном. Образование серосодержащих ионов (RS^+ , RSH^{++} и др.) значительно менее характерно для рассматриваемых соединений. Так, образование иона RS^+ с m/z 306, включающего 8-азагипоксантиновый фрагмент (схема 1), достаточно интенсивно протекает лишь для фторсодержащих соединений (IX) и (X), хотя малоинтенсивный пик с m/z 306 присутствует в спектрах всех изучаемых веществ. С другой стороны, соединения (I)–(III) и (VI)–(IX) распадались с образованием тиольных ($R'CH_2SH^{++}$) и тиоальдегидных ($R'CH=S^{++}$) ионов с m/z 181, 181, 195, 197, 197, 211, 185 и с m/z 179, 179, 193, 195, 195, 209, 183 соответственно, включающих арилацетамидный фрагмент.

Следует отметить, что приведенную схему распада рассматриваемых соединений (схема 1) подтверждает наличие так называемых дублетов “ $M + 2$ ” [11] с соотношением интенсивностей пиков 3 : 1, обусловленных природным соотношением изотопов ^{35}Cl и ^{37}Cl . Так, пики ионов с m/z 125, 275 и 306 в спектрах всех соединений сопровождаются пиками ионов с m/z 127, 277 и 308 соответственно, с указанным соотношением интенсивностей.

Распад 8-азапуринового фрагмента ни для одного из рассматриваемых соединений не является преобладающим процессом, однако присутствие во всех масс-спектрах пиков ионов с m/z 249, 247, 218 и 212 свидетельствует о том, что такой распад происходит. Как известно [1, 3, 5], 8-азапурины

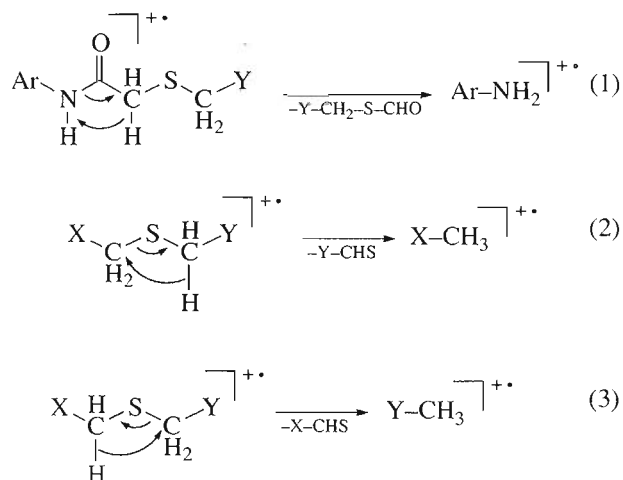


Схема 2. Основные перегруппировки молекул исследуемых соединений.

под действием электронного удара разрушаются с отщеплением N_2 , CO и HCN . Для незамещенного 8-азаксантина преобладает отщепление $HNCO$ от молекулярного иона [1]. Такая фрагментация характерна для урацила (2,4-диоксопиримидина) или соединений, имеющих в структуре ядро урацила [1, 8]. Распад 8-азапуриновых фрагментов рассматриваемых соединений происходит, по-видимому, путем последовательного отщепления N_2 или CO от иона с m/z 275 с образованием ионов с m/z 247 и затем – отщепления HCO с образованием иона с m/z 218. В то же время возможен распад 2,9-замещенной 8-азагипоксантиновой структуры путем отщепления фрагмента C_2H_2 с раскрытием пиримидинового кольца и переносом водорода на атом азота; при этом образуется ион с m/z 249. Возможен также отрыв Cl от ионов с m/z 247 с образованием ионов с m/z 212 (схема 1).

В масс-спектрах всех соединений (I)–(X) отчетливо видны пики молекулярных ионов с m/z 454, 454, 468, 482, 468, 470, 470, 484, 458 и 508 соответственно. Все эти величины являются четными вследствие четного количества атомов азота (6) в молекулах исходных соединений [9, 11]. Помимо указанных путей распада общим для всех соединений, кроме фторсодержащих (IX) и (X), является отщепление H_2O с образованием соответственно ионов с m/z 436, 436, 450, 464, 450, 452, 452 и 466. Пики молекулярных ионов всех рассматриваемых соединений представляют собой дублеты с соотношением интенсивностей 3 : 1 вследствие присутствия в каждом из них двух изотопов атома хлора.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Масс-спектры записаны на приборе MS-890 фирмы Kratos (Англия) методом электронного удара с использованием системы прямого ввода, энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура ионизационной камеры 250°C.

*Масс-спектры 2-замещенных
9-(о-хлорбензил)-8-азагипоксантинов*

2-({[3-(2-Хлорбензил)-7-гидрокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил]метил}сульфанил)-*N*-(2-метилфенил)ацетамид (I), m/z ($I_{\text{отн}}$): 456 (0.7), 454 (2.1), 308 (3.8), 306 (11.1), 277 (18.5), 275 (44.8), 251 (4.5), 249 (15.0), 247 (11.8), 220 (2.8), 218 (8.1), 212 (11.9), 181 (6.1), 178 (7.2), 149 (27.3), 134 (17.2), 127 (38.7), 125 (84.0), 107 (69.6), 106 (100.0), 91 (43.7), 89 (33.0), 79 (15.5), 78 (19.2), 77 (32.3), 65 (17.8), 63 (15.9), 51 (19.3), 39 (22.5).

2-({[3-(2-Хлорбензил)-7-гидрокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил]метил}сульфанил)-*N*-(4-метилфенил)ацетамид (II), m/z ($I_{\text{отн}}$): 456 (0.6), 454 (1.8), 308 (1.7), 306 (3.6), 277 (10.9), 275 (29.5), 251 (2.6), 249 (10.0), 247 (11.8), 220 (2.4), 218 (7.1), 212 (10.3), 181 (10.0), 179 (10.2), 149 (36.5), 133 (21.2), 127 (30.9), 125 (82.2), 107 (85.8), 106 (100.0), 91 (34.1), 89 (24.9), 79 (21.2), 78 (16.0), 77 (35.0), 65 (16.0), 63 (15.0), 51 (19.5), 39 (19.8).

2-({[3-(2-Хлорбензил)-7-гидрокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил]метил}сульфанил)-*N*-(2,4-диметилфенил)ацетамид (III), m/z ($I_{\text{отн}}$): 470 (0.8), 468 (2.1), 308 (1.1), 306 (2.9), 277 (12.5), 275 (36.0), 251 (4.0), 249 (13.8), 247 (12.0), 220 (3.0), 218 (9.0), 212 (11.0), 195 (8.7), 192 (8.0), 163 (40.0), 147 (17.3), 127 (34.8), 125 (89.2), 121 (78.0), 120 (100.0), 107 (7.0), 106 (50.0), 91 (31.2), 89 (27.3), 79 (13.2), 78 (14.0), 77 (40.6), 65 (15.2), 63 (17.2), 51 (19.8), 39 (27.8).

2-({[3-(2-Хлорбензил)-7-гидрокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил]метил}сульфанил)-*N*-метилацетамид (IV), m/z ($I_{\text{отн}}$): 484 (1.1), 482 (3.1), 308 (2.0), 306 (6.0), 277 (23.3), 275 (59.7), 251 (6.0), 249 (22.0), 247 (20.5), 220 (3.8), 218 (8.5), 212 (15.0), 177 (47.5), 162 (23.5), 161 (21.6), 146 (18.0), 135 (69.8), 134 (100.0), 127 (40.9), 125 (98.2), 120 (41.2), 119 (32.0), 91 (44.0), 89 (28.2), 79 (11.7), 78 (9.3), 77 (20.2), 65 (15.3), 63 (14.9), 51 (13.9), 39 (24.9).

2-({[3-(2-Хлорбензил)-7-гидрокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил]метил}сульфанил)-*N*-(2-этилфенил)ацетамид (V), m/z ($I_{\text{отн}}$): 470 (0.2), 468 (0.6), 308 (2.0), 306 (5.5), 277 (14.7), 275 (38.2), 251 (4.0), 249 (15.0), 247 (13.8), 220 (2.3), 218 (7.2), 212 (12.0), 178 (14.9), 163 (15.3), 160 (17.0), 148 (26.0), 132 (24.7), 127 (43.6), 125 (100.0), 121 (50.5), 120 (62.5), 107 (7.0), 106 (78.2), 91 (21.8), 89 (37.0), 79 (20.5), 78 (18.0), 77 (53.1), 65 (24.0), 63 (23.4), 51 (22.6), 39 (33.1).

2-({[3-(2-Хлорбензил)-7-гидрокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил]метил}сульфанил)-*N*-(2-метоксифенил)ацетамид (VI), m/z ($I_{\text{отн}}$): 472 (1.9), 470 (4.5), 308 (1.2), 306 (3.1), 277 (19.8), 275 (51.1), 251 (3.9), 249 (14.0), 247 (9.0), 220 (2.8), 218 (9.2), 212 (12.9), 197 (7.0), 195 (6.0), 165 (66.1), 150 (16.0), 149 (15.7), 134 (20.0), 127 (46.0), 125 (100.0), 108 (66.0), 106 (78.2), 92 (31.0), 91 (15.0), 89 (30.0), 80 (39.0), 79 (12.8), 78 (14.0), 77 (19.5), 65 (32.8), 63 (20.6), 52 (32.0), 51 (22.5), 39 (23.1).

2-({[3-(2-Хлорбензил)-7-гидрокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил]метил}сульфанил)-*N*-(4-метоксифенил)ацетамид (VII), m/z ($I_{\text{отн}}$): 472 (1.0), 470 (3.0), 308 (0.4), 306 (1.5), 277 (9.2), 275 (28.3), 251 (4.3), 249 (14.5), 247 (10.9), 220 (3.1), 218 (9.2), 212 (11.5), 197 (16.0), 195 (13.8), 165 (55.1), 149 (12.1), 134 (20.0), 127 (38.0), 125 (100.0), 123 (94.0), 122 (76.5), 108 (98.0), 95 (17.0), 89 (35.8), 80 (37.0), 77 (13.0), 65 (15.0), 63 (21.1), 52 (35.7), 51 (11.1), 42 (22.5), 39 (20.0).

2-({[3-(2-Хлорбензил)-7-гидрокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил]метил}сульфанил)-*N*-(4-этоксифенил)ацетамид (VIII), m/z ($I_{\text{отн}}$): 486 (1.1), 484 (3.1), 308 (0.3), 306 (1.0), 277 (9.2), 275 (22.3), 251 (4.5), 249 (11.3), 247 (11.2), 220 (2.6), 218 (8.0), 212 (11.5), 211 (16.5), 209 (16.5), 179 (48.9), 137 (52.0), 135 (36.1), 127 (35.0), 125 (83.3), 109 (67.0), 108 (100.0), 89 (21.3), 81 (23.0), 80 (37.0), 77 (8.5), 65 (16.0), 63 (18.7), 52 (36.0), 51 (16.1), 45 (29.0), 42 (23.5), 39 (21.5).

2-({[3-(2-Хлорбензил)-7-гидрокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил]метил}сульфанил)-*N*-(4-фторфенил)ацетамид (IX), m/z ($I_{\text{отн}}$): 460 (0.9), 458 (2.7), 308 (8.5), 306 (29.0), 277 (16.3), 275 (45.0), 251 (4.0), 249 (13.1), 247 (10.0), 220 (2.6), 218 (8.5), 212 (11.0), 185 (7.0), 183 (12.3), 153 (16.5), 137 (27.8), 127 (47.7), 125 (100.0), 111 (94.0), 110 (44.7), 95 (17.1), 89 (32.8), 83 (42.8), 63 (19.4), 63 (18.7), 57 (21.0), 45 (26.7).

2-({[3-(2-Хлорбензил)-7-гидрокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил]метил}сульфанил)-*N*-[2-(трифторметил)фенил]ацетамид (X), m/z ($I_{\text{отн}}$): 510 (1.3), 508 (3.6), 308 (13.2), 306 (36.2), 277 (17.7), 275 (41.2), 251 (3.2), 249 (10.7), 247 (11.3), 242 (12.3), 220 (3.0), 218 (11.0), 216 (14.9), 212 (10.2), 187 (24.2), 168 (40.5), 161 (36.4), 154 (13.1), 141 (34.8), 134 (16.6), 127 (68.0), 125 (100.0), 114 (39.0), 99 (16.5), 91 (17.8), 89 (44.5), 75 (16.8), 63 (30.0), 63 (18.7), 45 (37.1).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Albert A. // Adv. Heterocycl. Chem. 1986. V. 39. P. 117–180.
2. Кулешов К.В., Адамов А.В., Родин О.Г., Перевалов В.П., Эльман А.Р. // Хим.-фарм. журн. 2002. Т. 36. С. 44–46.
3. Albert A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1981. P. 2344–2351.

4. *L'abbé G., Godts F., Toppet S.* // Bull. Soc. Chim. Belg. 1985. V. 94. P. 441–447.
5. *Гордеев М.Ф., Комков А.В., Богданов В.С., Дорохов В.А.* // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1990. № 6. С. 1392–1397.
6. *Konkel M.J., Vince R.* // J. Org. Chem. 1996. V. 61. P. 6199–6204.
7. *Вульфсон Н.С., Заикин В.Г., Микая А.И.* Масс-спектрометрия органических соединений. М.: Химия, 1986.
8. *Терентьев П.Б.* Масс-спектрометрия в органической химии. М.: Высшая школа, 1979.
9. *Заикин В.Г., Варламов А.В., Микая А.И., Простаков Н.С.* Основы масс-спектрометрии органических соединений. М.: МАИК “Наука/Интерперiodика”, 2001.
10. *Полякова А.А., Хмельницкий Р.А.* Масс-спектрометрия в органической химии. М.: Химия, 1972.
11. *Карасек Ф., Клемент Р.* Введение в хромато-масс-спектрометрию. М.: Мир, 1993.

Mass Spectra and Fragmentation of Some 2-Substituted 9-(*o*-Chlorobenzyl)-8-Azahypoxantines

**K. V. Kouleshov, A. V. Adamov, A. I. Belokon',
O. G. Rodin, V. P. Perevalov, and A. R. Elman[#]**

[#]Phone: +7 (095) 916-6060; e-mail: alexandr@spektr-ttt.ru

Mendeleev University of Chemical Technology, Miusskaya pl. 9, Moscow, 125047 Russia

The regularities of mass spectrometric fragmentation under electron impact of new 9-(*o*-chlorobenzyl)-8-azahypoxantines with (*N*-aryl)amidocarbonylmethylthiomethyl substituents in position 2 were studied. The main fragmentation pathways are the elimination of Ar–NH⁺ and *o*-chlorobenzyl ions and cleavage of C–S bonds, characteristic of organic sulfides. During the fragmentations, some rearrangements occur, consisting in the transfer of labile hydrogen atoms from the α -positions to ions being eliminated. Fragmentation of 8-azapurine parts of the molecules does not prevail. Peaks of molecular ions are clearly visible in the mass spectra of all the substances studied. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2004, vol. 30, no. 1; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: 8-azapurines, 8-azahypoxantines, mass spectrometry