

# ИССЛЕДОВАНИЕ ОСНОВНЫХ ПУТЕЙ ФРАГМЕНТАЦИИ ПРОТИВОВИРУСНОГО ВЕЩЕСТВА НАТРИЕВОЙ СОЛИ 2-МЕТИЛ-СУЛЬФАНИЛ-6-НИТРО-1,2,4-ТРИАЗОЛО[5,1-С]-[1,2,4] ТРИАЗИН-7-ОНА (1) ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТАНДЕМНОЙ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ.

Т. В. Климова<sup>1</sup>, В. А. Шевырин<sup>1</sup>, А. В. Иванова<sup>1</sup>, А. Н. Козицина<sup>1</sup>, С. Л. Деев<sup>1</sup>, В.Л. Русинов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Уральский Федеральный Университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

<sup>2</sup> Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского, УрО РАН, 620137, Россия, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22

## Введение

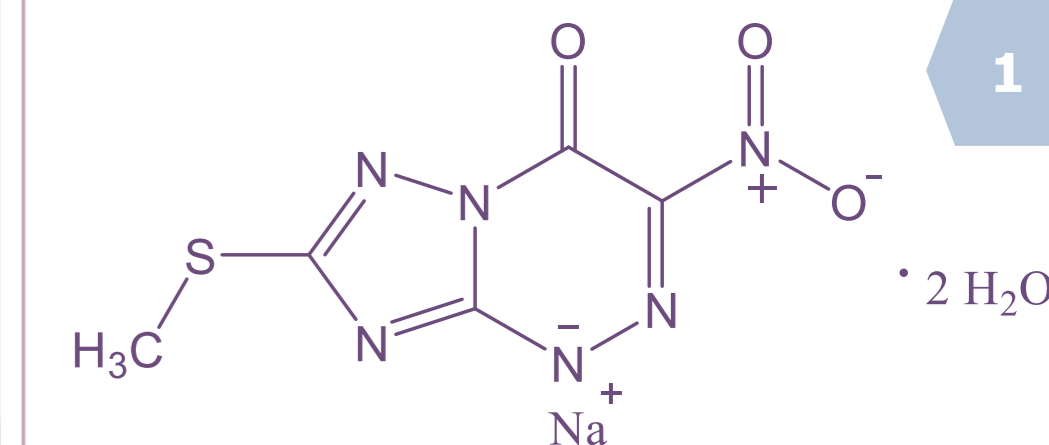
В настоящее время для лечения вирусных инфекций гриппа типа А и Б применение находит лекарственный препарат азолоазинового ряда Триазавирин® – натриевая соль 2-метилсульфанил-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-[1,2,4] триазин-7-она (1). Полученная в ходе МС<sup>n</sup> экспериментов информация может быть полезна при идентификации Триазавирин® или его метаболитов в биологических объектах. Кроме того, учитывая повышенный интерес к поиску новых противовирусных веществ, а также широкий спектр активности соединений азолоазинового ряда, полученные результаты могут оказаться востребованы при изучении близких по строению аналитов.

**Целью работы** являлось исследование фрагментации соединения 1 при использовании тандемной масс-спектрометрии с источником ионизации электрораспылением. Предложения о структуре фрагментов строились на основе точных значений m/z и подкреплялись результатами аналогичных экспериментов, проведенных с мечеными стабильными изотопами аналогами Триазавирин® 2-6.

## Метод

Образцы 1-6 анализировали с использованием ультра высокоэффективного жидкостного хроматографа «Agilent 1290 Infinity II» с тандемным квадруполь-времяпролетным детектором точных масс «Agilent 6545 Q-TOF LC/MS» (Agilent Technologies, США). Для изучения характера распада протонированной молекулы Триазавирин® фрагментация аналита проводилась как в источнике ионов, так и в ячейке столкновения с молекулами азота.

## Объект анализа



## Аналоги соединения 1, меченные стабильными изотопами <sup>13</sup>C, D и <sup>15</sup>N

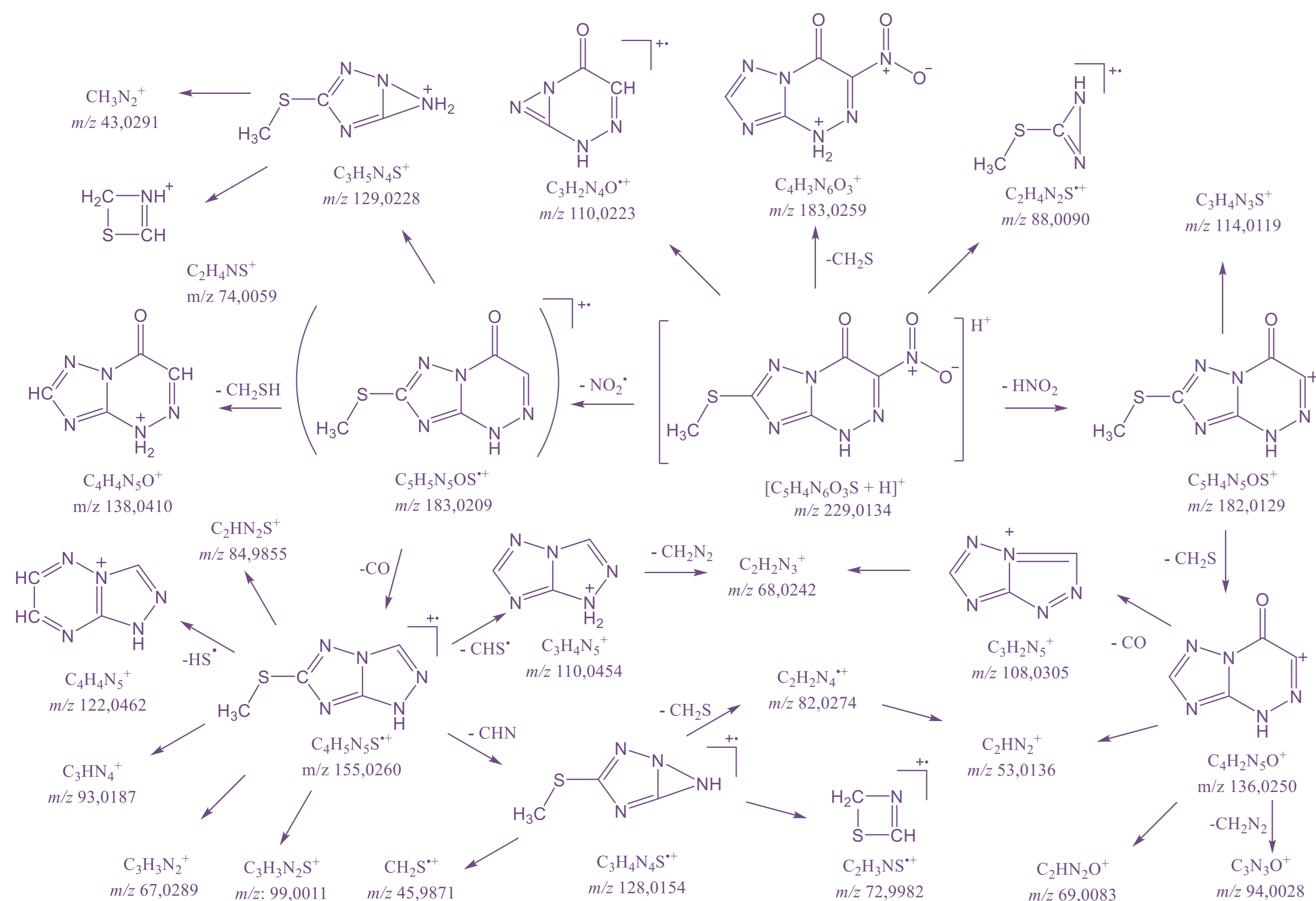
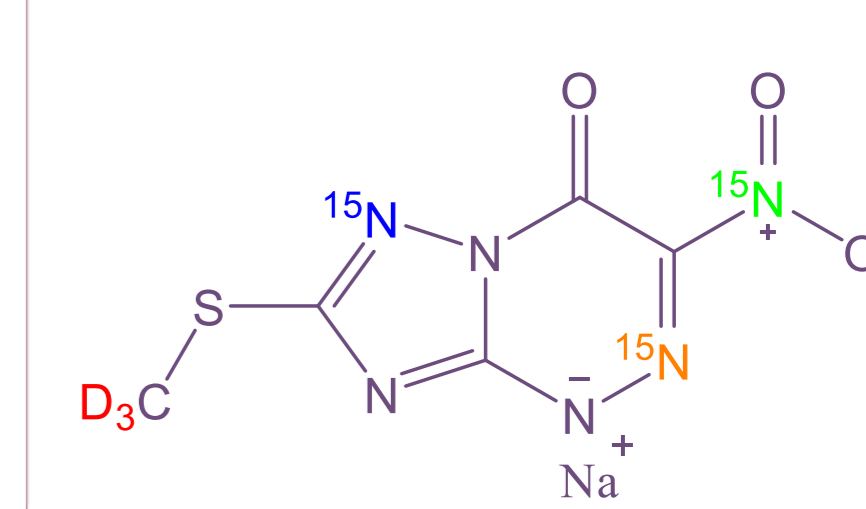
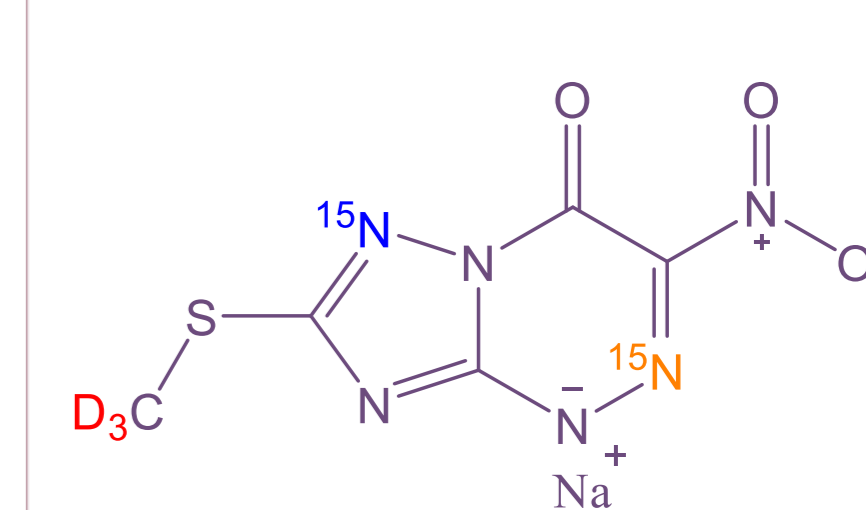
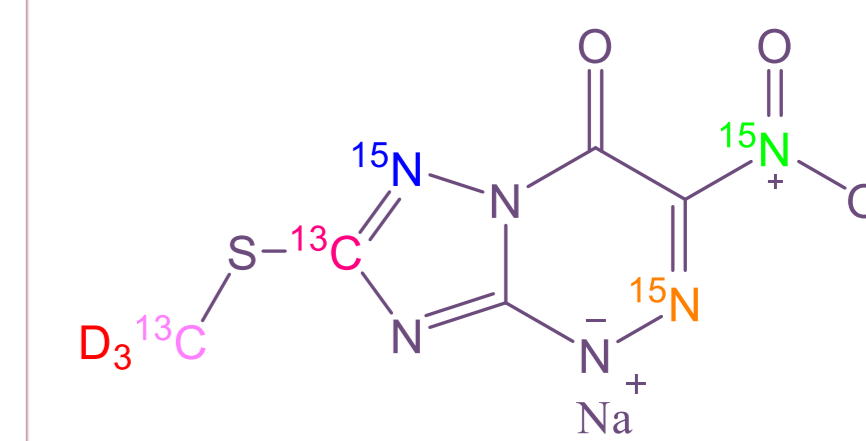
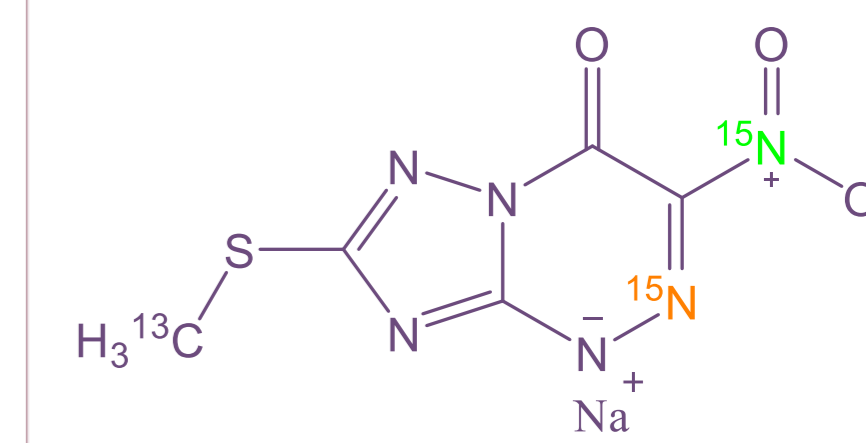
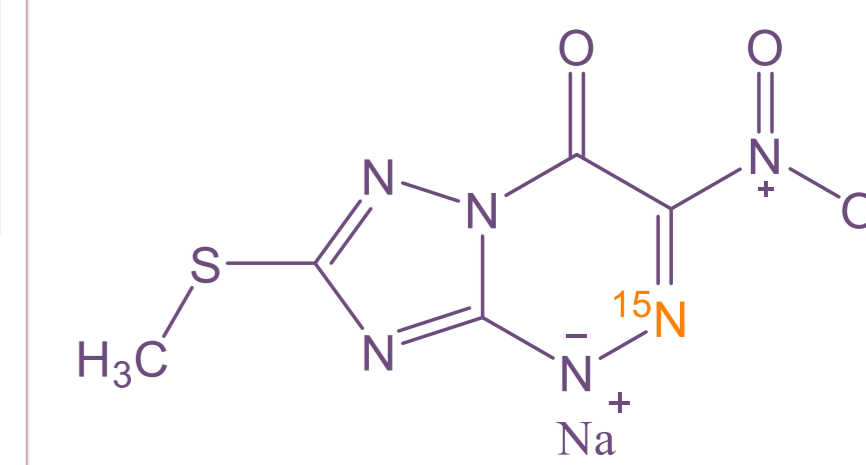


Рис.1 Основные пути фрагментации протонированной формы соединения 1 (в круглых скобках указан ион-продукт, образующийся при фрагментации соединения 1 в источнике ионов)

## Условия проведения анализа

Подвижная фаза: вода + 0.1% HCOOH (А) и ацетонитрил + 0.1% HCOOH (Б); А:Б – 92:8. Скорость потока 0,4 мл/мин. Квадруполь-времяпролетный детектор использовался с источником ионизации электрораспылением (Dual AJS ESI) в режиме ионизации положительно заряженных ионов. Температура и скорость потока высушивающего газа 300 °С и 8 л/мин соответственно. Температура и скорость потока перегревающего газа – 200 °С и 5 л/мин соответственно. Напряжение на фрагменторе – 90 В (МС и МС<sup>2</sup> режим). Энергия столкновения с молекулами азота и напряжение на фрагменторе в псевдо МС<sup>3</sup> экспериментах подбирались индивидуально в диапазонах 10-20 эВ и 180-250 В соответственно. При работе в МС<sup>2</sup> и псевдо МС<sup>3</sup> режимах квадруполь выделял только ион-предшественник с полосой пропускания Δm/z = 1,3 а.е.м. Времяпролетный детектор работал в режиме расширенного динамического диапазона (EDR) 2ГГц, скорость сканирования 1 спектр в секунду.

## Результаты

Анализ полученных данных позволил выявить основные пути фрагментации соединения 1 (рис.1). Было обнаружено, что для исследуемого вещества характерна фрагментация с удалением нитро- или тиометильной группы. Наблюдается образование ион-продуктов в результате разрыва триазинового кольца и удаления СО. Наличие нитрогруппы обуславливает возможность фрагментации молекулы как без, так и с нарушением правила четных электронов. Было отмечено отличие в характере фрагментации аналита в источнике ионов и ячейке столкновения. Например, в условиях фрагментации в источнике ионов нитрогруппа может удаляться как в виде нейтральной молекулы HNO<sub>2</sub> с образованием ион-продукта C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sup>+</sup> (m/z 182.0132), так и радикала с образованием катиона радикала C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sup>•+</sup> (m/z 183.0209). В то же время, при фрагментации в ячейке столкновения наблюдается отщепление только HNO<sub>2</sub>. Интерес вызывает образование катиона C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub><sup>+</sup> (m/z 122.0461) вследствие перегруппировки углерода тиометильной группы с расширением триазольного цикла. Дейтерированные соединения (4-6) в некоторых случаях демонстрировали перенос D в ион-продукт.