

Выбор и оценка режимов хроматографического обнаружения бис(2-N,N-диалкиламиноэтил)-дисульфидов методами масс-спектрометрии

Д.О. Корнеев, Л.В. Петракова, М.А. Понсов, А.А. Родионов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации,
105005, Российская Федерация, г. Москва, Бригадирский переулок, д. 13

Поступила 09.09.2017 г. Принята к публикации 10.10.2017 г.

Для наблюдения за выполнением отдельными предприятиями или государствами положений Конвенции о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении нами разработан высокочувствительный способ обнаружения бис(2-N,N-диалкиламиноэтил)дисульфидов, представляющих собой продукты гидролиза (дегазации) высокотоксичных фосфорорганических отравляющих веществ, таких как VX и его аналоги. Поиск оптимальных условий для хроматографического разделения и масс-селективного детектирования этих соединений основывался на рекомендациях, установленных Организацией по запрещению химического оружия для проведения ежегодных международных профессиональных тестов. В качестве разделительной системы нами применялся газовый хроматограф, позволяющий напрямую определять дисульфиды. Объектами исследования были гомологичные органические соединения – продукты гидролиза О-этил-S-2-(N,N-диизопропиламино)тиоэтилового эфира метилфосфоновой кислоты (VX) – бис(2-N,N-диизопропиламиноэтил)дисульфид и О-изобутил-S-2-(N,N-диэтиламино)тиоэтилового эфира метилфосфоновой кислоты (VR) – бис(2-N,N-диэтиламиноэтил)дисульфид. Оптимальным способом пробоподготовки оказалась органическая экстракция дисульфидов из водного раствора с помощью хлористого метилена. В ходе практических экспериментов мы установили, что наибольшую чувствительность при обнаружении бис(2-N,N-диалкиламиноэтил)дисульфидов показали газовый хроматограф Agilent 7890A в совокупности с поверенным трехквadrupольным масс-селективным детектором Agilent 7000B GC/MS Triple Quad и лицензионным программным обеспечением Mass Hunter Workstation Software, Qualitative and Quantitative Analysis, version B.04.00. Установлены пределы концентраций по обнаружению данных веществ в воде и в водных растворах: для бис(2-N,N-диизопропиламиноэтил) дисульфида – $0,533 \pm 0,003$ нг/мл; для бис(2-N,N-диэтиламиноэтил)дисульфида – $0,68 \pm 0,002$ нг/мл.

Ключевые слова: Конвенция; масс-спектрометрическое детектирование; отравляющие вещества; пробоподготовка; токсичные химикаты; химическое оружие; хроматографический пик; хроматографическое разделение; экологическое обследование.

Библиографическое описание: Корнеев Д.О., Петракова Л.В., Понсов М.А., Родионов А.А. Выбор и оценка режимов хроматографического обнаружения бис(2-N,N-диалкиламиноэтил)-дисульфидов методами масс-спектрометрии // Вестник войск РХБ защиты. 2017. Т. 1. № 4. С. 5–23.

Бис(2-N,N-диалкиламиноэтил)дисульфиды являются продуктам гидролиза (дегазации) таких высокотоксичных фосфорорганических отравляющих веществ (ОВ), как VX и его аналоги [1]. Их обнаружение на объектах окружающей среды и в водных средах может свидетельствовать о нарушении Конвенции о запрещении разработки, производства, накоп-

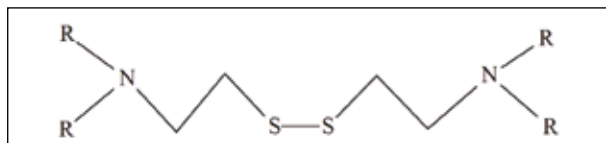
ления и применения химического оружия и его уничтожении (КХО) отдельными организациями или даже государствами. Поэтому разработка высокочувствительных способов обнаружения бис(2-N,N-диалкиламиноэтил)дисульфидов в настоящее время является актуальной задачей. Цель данной работы – выбор и оценка режимов хроматографического обнару-

Таблица 1 — Основные физико-химические свойства исследуемых бис(2-N,N-диалкиламиноэтил)дисульфидов (1, 2) [2]

Свойство	Бис(2-N,N-диизопропиламиноэтил)дисульфид	Бис(2-N,N-диэтиламиноэтил)дисульфид
Номер вещества	1	2
CAS Registry Number	65332-44-7	589-32-2
Брутто-формула	C ₁₆ H ₃₆ N ₂ S ₂	C ₁₆ H ₃₆ N ₂ S ₂
Название по номенклатуре IUPAC	N,N'-(Disulfanediyldiethane-2,1-diyl)bis[N-(propan-2-yl)propan-2-amine]	2,2'-Disulfanediyldiethane-2,1-diylbis[N,N-diethylethanamine]
Синоним или международное торговое название	2-Propanamine, N,N'-(dithiodi-2,1-ethanediyl)bis[N-(1-methylethyl)-]; Disulfane, bis(2-diisopropylaminoethyl)-; N,N'-(Disulfanediyldiethane-2,1-diyl)bis(N-isopropylpropan-2-amine)	2,2'-Disulfanediyldiethane-2,1-diylbis[N,N-diethylethanamine]; Ethanamine, 2,2'-dithiobis[N,N-diethyl-]; N-((2-(Diethylamino)ethyl)dithio)ethyl-N,N-diethylamine; Diethyl Disulfane
Молекулярная масса	320,6	264,49
Exact mass (молекулярная масса с точным значением до четвертого знака)	320,232	264,1694
Агрегатное состояние при 20 °C	подвижная маслянистая жидкость	подвижная маслянистая жидкость
Плотность при 20 °C, г/см ³	0,952	0,983
Показатель преломления при 20 °C, n _D	1,502	1,514
Температура кипения при атм. давлении, °C	372,4	326,1
Температура плавления при атм. давлении, °C	-8...-5	0...-3
Температура вспышки, °C	179	151
Давление насыщенного пара при 25 °C, мм рт. ст., P _{нас.}	9,67×10 ⁻⁶	2,2×10 ⁻⁴
Растворимость в воде при 20 °C, г/см ³	5,4×10 ⁻³	6,78×10 ⁻³
Растворимость в полярных и неполярных растворителях при 20 °C	хорошо	хорошо

жения бис(2-N,N-диалкиламиноэтил)дисульфидов методами масс-спектрометрии.

В качестве объектов исследования были выбраны два гомологичных органических соединения – продукты гидролиза О-этил-S-2-(N,N-диизопропиламино)тиоэтилового эфира метилфосфоновой кислоты (VX) – бис(2-N,N-диизопропиламиноэтил)дисульфид (1) и О-изобутил-S-2-(N,N-диэтиламино)тиоэтилового эфира метилфосфоновой кислоты (VR) – бис(2-N,N-диэтиламиноэтил) дисульфид (2):



R = i-C₃H₇ (1); R = C₂H₅ (2)

**Структурная формула
бис(2-N,N-диэтиламиноэтил)дисульфида**

Для выбора наиболее оптимальных параметров и характеристик хроматографического разделения и масс-селективного детектирования, а также в целях разработки наиболее приемлемого и эффективного способа пробоподготовки, необходимо оценить основные физико-химические свойства изучаемых дисульфидов (1, 2). Основные физико-химические свойства данных соединений представлены в таблице 1.

Проведенная оценка вышеуказанных в таблице 1 основных физико-химических свойств изучаемых дисульфидов позволила в дальнейшем выбрать наиболее оптимальные условия пробоподготовки и характеристик хроматографирования и детектирования по определению данных веществ в воде и в водных растворах.

Синтез изучаемых дисульфидов (1, 2) проводили по известным методикам, указанным в [3–5]. Так, после проведения синтеза, упаривания растворителя, очистки и двойной пере-

гонки в вакууме (при 1,2 мм рт.ст.) выделяли 1,24 г и 0,98 г целевых дисульфидов (1, 2). Выходы искомых веществ составили 78,3 и 84,5 % соответственно.

При определении температуры кипения и показателя преломления веществ использовали поверенное основное и вспомогательное оборудование. Расхождение полученных показателей по сравнению с данными литературы составило (в обоих случаях) не более 0,5–0,7 %, что соответствует установленным требованиям при первичной оценке чистоты синтезируемых веществ по известным методикам [6].

Лабораторную посуду дегазировали 60 % раствором бихромата калия в азотной кислоте путем выдерживания ее в течение 10–12 ч, остатки переносили в специальную емкость для слива в целях последующей утилизации установленным в организации порядком.

1. Выбор условий проведения органической экстракции и пробоподготовки из водных проб

При проведении процедуры пробоподготовки и органической экстракции руководствовались рекомендациями, установленными в ОЗХО для ежегодных международных профессиональных тестов [7].

Наиболее оптимальным способом пробоподготовки оказалось использование органической экстракции дисульфидов (1, 2) из водного раствора с помощью хлористого метилена [6].

В ходе проведения эксперимента использовали техническую и речную воду по 1 л, которую в дальнейшем использовали без соответствующей очистки и водоподготовки. Если водная проба была кислая или щелочная, ее нейтрализовали 0,1 М раствором NH_4OH или HCl соответственно до pH 7. Далее из общего объема воды отбирали 100 мл и вносили соответствующую навеску дисульфида 1 или 2, переносили в делительную воронку и взбалтывали в течение 10 мин. Затем трижды экстрагировали пробу половинными объемами абсолютного дихлорметана (от объема пробы), выдерживая в ультразвуковой ванне по 5 мин при комнатной температуре, после чего смесь центрифугировали в течение 10 мин при 2000 об/мин. Слой буферного раствора удаляли и отбирали нижний (органический) слой, объединяли полученные органические экстракты в один объем. Осушали органический экстракт над безводным Na_2SO_4 в течение 6 ч из расчета 2 г сульфата на 5 мл экстракта.

Полученный экстракт концентрировали на роторном испарителе, остаток доводили в токе сухого азота до объема 500 мкл, из приготовленного объема приготовили рабочий

(исходный) раствор (2,5 мл) дисульфидов (1, 2) с концентрацией 1 мг/мл в ацетонитриле. Последующим разбавлением данного раствора пропорциональными количествами абсолютного хлористого метилена получили ряд растворов с заданными концентрациями соответствующих дисульфидов в пределах от 5 ppm до 1 нг/мл (таблица 2).

Полученные растворы бис(2-N,N-диалкиламиноэтил)дисульфидов (1, 2) хранили при температуре минус (18–20) °С и использовали для последующего хромато-масс-детектирования.

2. Поиск оптимальных газохроматографических и масс-спектрометрических параметров и характеристик для определения предела обнаружения дисульфидов (1, 2) в воде и в водных растворах

Для получения оптимальных хроматографических и масс-спектрометрических характеристик бис(2-N,N-диалкиламиноэтил)дисульфидов (1, 2) с применением ГХ/МС/ПХИ и ГХ/МС/МС/ПХИ-методов использовали начальный рабочий раствор с концентрацией каждого дисульфида 5 ppm в хлористом метилена.

Поиск оптимальных условий для хроматографического разделения и масс-селективного детектирования основывался на рекомендациях, установленных в ОЗХО для проведения ежегодных международных профессиональных тестов [7].

Выбор и использование современного высокотехнологичного оборудования, такого как газовый хроматограф Agilent 7890A в совокупности с поверенным трехквadrupольным масс-селективным детектором Agilent 7000B GC/MS Triple Quad и лицензионным программным обеспечением Mass Hunter Workstation Software, Qualitative and Quantitative Analysis, version B.04.00 build 4.0.479.0 фирмы «Agilent Technologies, Inc.», также позволило существенно сократить время и финансово-экономические затраты для поиска оптимальных условий разделения и детектирования исследуемых органических соединений.

Для газохроматографического разделения исследуемых веществ использовалась стандартная кварцевая капиллярная колонка фирмы «Agilent», США, типа HP-5MS с неподвижной фазой 5 % фенилметилполисилоксана длиной 30 м, внутренним диаметром 0,25 мм и толщиной фазы 0,25 мкм.

Варьированием температурными интервалами ввода пробы, интерфейса и хроматографической колонки, а также временем и скоростью нагрева температурного плато, удалось достичь наиболее подходящих характеристик

Таблица 2 — Приготовление рабочих растворов дисульфидов (1, 2) в хлористом метиле с заданной концентрацией

Требуемая концентрация	Приготовление растворов дисульфидов (1, 2)		
	Исходная концентрация	Объем пробы, мл	Объем CH_2Cl_2 , мл
5 ppm	10 ppm	0,2	0,2
1 ppm	10 ppm	0,04	0,36
0,5 ppm	10 ppm	0,02	0,38
0,3 ppm	10 ppm	0,01	0,32
0,1 ppm	10 ppm	0,01	0,99
50 нг/мл	100 нг/мл	0,2	0,2
20 нг/мл	100 нг/мл	0,1	0,4
10 нг/мл	100 нг/мл	0,1	0,9
5 нг/мл	100 нг/мл	0,05	0,95
1 нг/мл	100 нг/мл	0,01	0,99

для хроматографического разделения, что, в свою очередь, повлияло на дальнейшее определение и установку наиболее оптимальных параметров трехкврупольного масс-селективного детектора (таблица 3).

Для идентификации исследуемого класса органических соединений (бис(2-N,N-диалкиламиноэтил)дисульфидов) в подобных приборах и выбранных условиях чаще всего используется положительная химическая ионизация (ПХИ), что обуславливает наиболее максимальный отклик трехкврупольного масс-селективного детектора и высокую интенсивность сигнала при определении даже очень низких концентраций хроматографируемых веществ [8]. Получаемые масс-спектральные характеристики веществ при «метановой» ПХИ также являются наиболее информативными по сравнению с ОХИ в аналогичных условиях детектирования [8].

Известно, что ПХИ происходит при той же полярности напряжения анализатора, что и при электронном ударе (ЭУ). Для ПХИ реактивный газ ионизируется столкновением с выпущенными электронами. Ионы реактивного газа химически реагируют с молекулами пробы (как протонные доноры), образуя ионы пробы. Ионное формирование при ПХИ является более «мягким», чем при электронной ионизации, вызывая меньшую фрагментацию. Эта реакция обычно дает высокое содержание молекулярных ионов в масс-спектре и, следовательно, часто используется для определения молекулярных весов проб.

В качестве реактивного газа в практике, как и в нашем случае, наиболее часто используется метан высокой чистоты. Метан при ПХИ производит ионы с почти любой молекулой пробы. Другие реактивные газы, такие как изобутан или аммиак, являются более селективными и вызывают меньшую фрагментацию. Вследствие высокого фона от ионов реактивного газа, ПХИ не является особенно чувствительной техникой, а пределы обнаружения конкретного вещества обычно высоки.

Существуют четыре фундаментальных ионизационных процесса, которые происходят во время ПХИ при вакууме в диапазоне 0,8–2,0 мм рт. ст. Это перенос протонов, отделение гидридов, добавление и обмен зарядами.

Простая картина фрагментации, большая концентрация иона $[\text{MH}]^+$ и присутствие двух аддуктивных ионов являются характеристическим явлением ПХИ с использованием метана как реактивного газа. Однако присутствие воздуха или воды в системе, особенно в присутствии калибрующего высокогидрофильного перфтортрибутиламина (стандартный калибратор масс-селективного детектора Agilent 7000B GC/MS Triple Quad), быстро загрязняет ионный источник.

Если протонное сродство анализируемого вещества (пробы или аналита) больше, чем сродство реактивного газа, то протонированный реактивный газ переносит свой протон к анализируемому веществу, образуя положительно заряженный ион.

Таблица 3 — Оптимальные параметры хроматографического разделения бис(2-N,N-диалкиламиноэтил)дисульфидов (1, 2) для хроматографа Agilent 7890A

Параметр хроматографического разделения	Значение параметра
Ввод пробы	с помощью автосамплера Agilent 7693A
Режим ввода пробы	без разделения потока (Splitless)
Тип ввода пробы	вертикальный
Режим программирования температуры термостата	40 °C – 1 мин, нагрев от 40 °C до 280 °C со скоростью 10 °C/мин, плато 280 °C – 5 мин
Общее время разгонки	30 мин
Температура инжектора	280 °C
Температура интерфейса	290 °C
Газ-носитель	гелий высокой чистоты
Скорость потока гелия через колонку	постоянная, 1 мл/мин
Скорость и время потока гелия после разгонки	60 мл/мин в течение 2 мин
Вакуум внешнего насоса, мм рт. ст.	$(2,18-2,23) \times 10^{-1}$
Вакуум внутреннего турбонасоса, мм рт. ст.	$(7,24-7,77) \times 10^{-5}$
Скорость потока гелия через септу	3 мл/мин
Объем вводимой пробы	1 мкл
Число промываний иглы шприца абсолютным хлористым метиленом (до ввода пробы и после)	6

Наиболее часто используемым примером в ПХИ является перенос протона от $[\text{CH}_5]^+$ к молекулярной пробе, что приводит к протонированному молекулярному иону $[\text{MH}]^+$.

Относительное протонное сродство реактивного газа и аналита определяет реакцию переноса протонов. Если аналит имеет более высокое протонное сродство, чем реактивный газ, то перенос протона может иметь место. Метан является наиболее часто используемым реактивным газом потому, что его протонное сродство очень мало.

Спектры масс, генерируемые реакцией переноса протонов, зависят от нескольких критериев. Если различие в протонном сродстве велико (как с метаном), в протонированном молекулярном ионе может присутствовать существенный избыток энергии. Это обстоятельство может приводить к последующей (более дробной) фрагментации.

При формировании реагентных ионов могут образовываться различные ионы, имеющие высокое сродство к иону гидрида $[\text{H}]^-$. Если сродство к гидридному иону реагентного иона выше, чем такое же сродство иона, образованного потерей аналитом $[\text{H}]^-$, то термодинамика более благоприятна для данного процесса химической ионизации. Это экзотермическая реакция, поэтому часто наблюдается фрагментация иона $[\text{M-H}]^+$.

Для многих аналитов реакции переноса протонов и отделения гидридов не являются термодинамически благоприятными. В этих случаях ионы реактивного газа часто явля-

ются достаточно активными для соединения с молекулами аналита посредством конденсации или ассоциации (реакции добавления). Результирующие ионы называются аддуктивными ионами. Аддуктивные ионы наблюдаются при метановой химической ионизации по присутствию ионов $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$ и $[\text{M}+\text{C}_3\text{H}_5]^+$, и приводят к образованию пиков $[\text{M}+29]$ и $[\text{M}+41]$ m/z, соответственно, что и наблюдается при проведении масс-спектрометрического анализа в настоящем исследовании (рисунок 1).

При проведении масс-спектрометрического детектирования в качестве реакционного газа использовали метан высокой чистоты российского производства. Для ячейки соударений также использовался азот высокой чистоты.

Для определения низких концентраций (ниже 5 нг/мл) дисульфидов (1, 2) и поиска максимальной интенсивности сигнала и отклика трехквadrupольного масс-селективного детектора сначала проводили детектирование в режиме «полного» МС-сканирования («MS1SCAN»), который является наиболее «грубым» по сравнению с другими режимами – МС/МС-сканирования по выделенным ионам или соответствующим энергетическим масс-переходам. Проведя серию предварительных экспериментов по анализу проб в режиме «MS1SCAN» при достаточно высокой концентрации аналитов (1, 2) – 5 ppm, получили оптимальные параметры детектирования исследуемых соединений (1, 2).

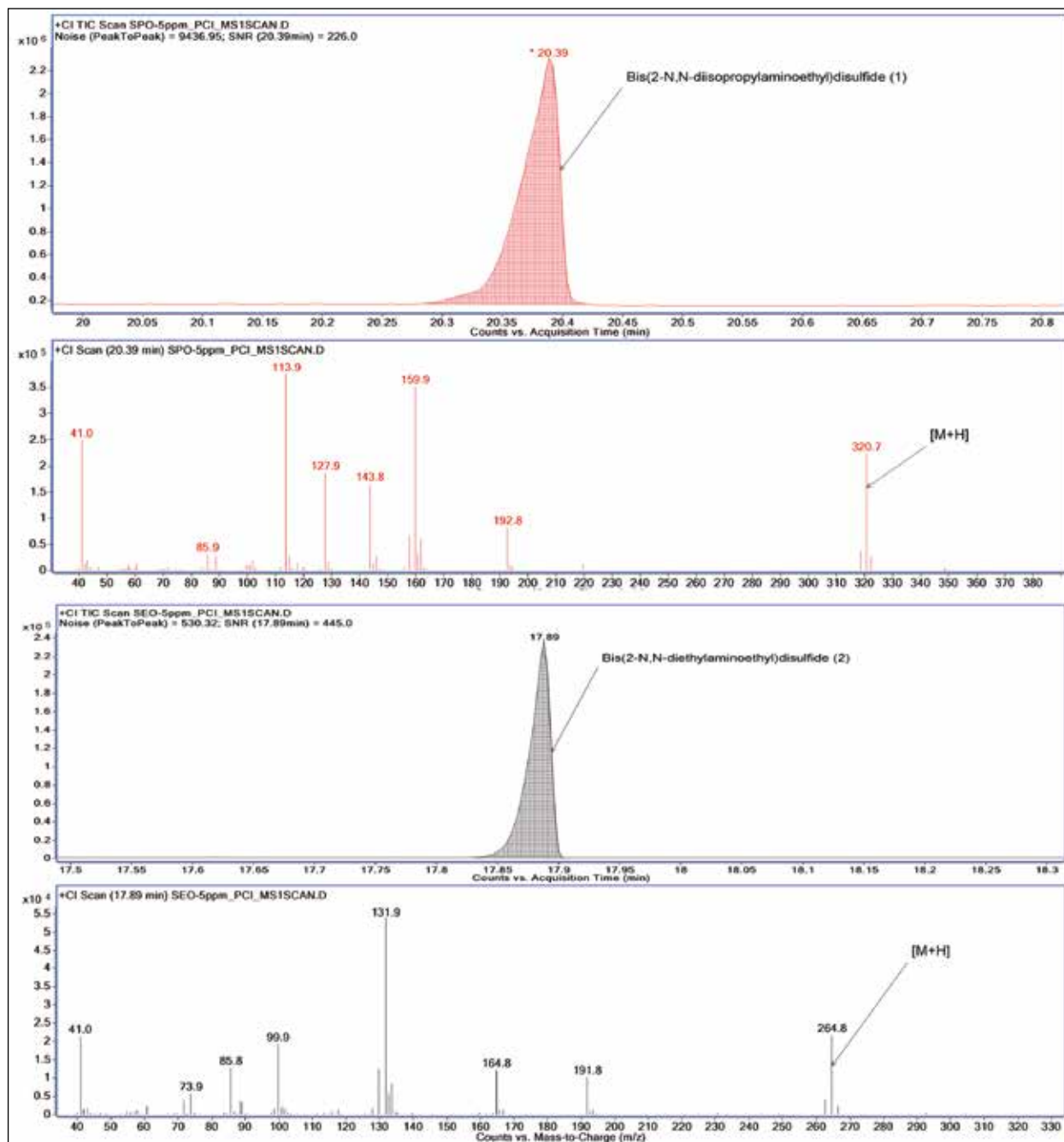


Рисунок 1 — Хроматограммы (по полному ионному току) и масс-спектры исследуемых бис(2-N,N-диалкиламиноэтил)дисульфидов (1, 2) при концентрации обоих веществ 5 ppm в растворе хлористого метилена в режиме «полного» МС-сканирования («MS1SCAN»)

Оптимальные параметры масс-детектирования исследуемых соединений приведены в таблице 4.

На основании полученных предварительных данных газохроматографического разделения и масс-спектрометрического детектирования был составлен и введен в базу данных соответствующий метод, который позволил получить следующие хроматограммы и масс-спектры исследуемых бис(2-N,N-диал-

киламиноэтил)дисульфидов (1, 2) в режиме «полного» МС-сканирования («MS1SCAN») (рисунок 1).

Графическое представление масс-спектров и хроматограмм дисульфидов (1, 2) также должно быть выполнено в соответствии с рекомендациями и критериями, установленными ОЗХО для проведения ежегодных международных профессиональных тестов [7].

Таблица 4 — Оптимальные параметры для масс-детектирования бис(2-N,N-диалкиламиноэтил)-дисульфидов (1, 2) с помощью масс-селективного детектора Agilent 7000B GC/MS Triple Quad

Параметр масс-селективного детектирования	Значение параметра
Режим детектирования	«MS1SCAN»
Полярность химической ионизации	Положительная
Газ-реагент для химической ионизации	Метан
Газ ячейки соударений	Азот
Температура источника ионов	250 °C
Температура переднего квадруполь	150 °C
Температура заднего квадруполь	150 °C
Диапазон сканируемых масс	35–550
Время сканирования	5,2–9,8 циклов/с (35–51 мс/цикл)
Скорость потока азота в ячейку соударений	1,5 см ³ /мин
Скорость потока метана	1,0 см ³ /мин
Масс-разрешение	Режим работы unit
Шаг сканирования	0,1 а.е.м.
Порог детектирования	100 условных ед.
Коэффициент усиления сигнала (в режиме работы – Gain)	10
Энергия эмиссии электронов	170–220 eV
Ширина пика	0,7 с

3. Критерии к графическому отображению и представлению хромато-масс-спектрометрических данных

В основу правил графического представления масс-спектров и хроматограмм любого исследуемого вещества, в том числе и изучаемых дисульфидов (1, 2), в качестве приложения к разрабатываемой методике целесообразно использовать критерии, установленные в ОЗХО для проведения ежегодных международных профессиональных тестов по анализу проб неизвестного состава [7].

Основные критерии:

1) Хроматографические данные должны иметь достаточное качество, чтобы они поддерживались результатами, полученными для каждого конкретного вещества, о котором представляются его характеристики ниже.

2) Используемый аналитический метод и оборудование должны позволять выполнять соответствующее разделение и обнаружение вещества с представлением только последовательной информацией об этих данных.

3) Представленные данные не должны содержать информацию вне требуемого минимума, подтверждающего качественные и количественные характеристики конкретного вещества. Отображение хроматографической информации также должно быть ограничено минимумом, необходимым для достоверного определения того или иного показателя хроматограммы.

4) Аналитический метод должен быть описан в достаточных деталях относительно применимого его аналитического описания.

5) Графическое отображение представляемых данных по хроматограммам и масс-спектрам должно идти в следующей последовательности:

хроматограмма бланка растворителя;
хроматограмма пробы исследуемого вещества;
хроматограмма стандарта (или) справочного вещества;
масс-спектр пробы исследуемого вещества;
масс-спектр стандарта (или) справочного вещества.

3.1. Графическое отображение и представление хроматограмм

Критерии для представления данных хроматограммы для анализа GC-MS/MS, MRM, MS1SCAN в соответствии с требованиями ОЗХО должны иметь следующие критерии, определяющие графическое представление хроматограммы:

1) У сигналов (пиков) хроматограммы для вещества, о котором приводятся данные, справочного вещества, стандарта и т.д. должно быть соотношение сигнал пика/шум (SNR или S/N), по крайней мере, не менее 5:1.

2) Время удерживания хроматографического пика исследуемого вещества должно совпадать с временем удерживания стандарта или справочного вещества в пределах $\pm 0,1$ мин (если оно используется в отсутствии стандарта).

3) Хроматограммы «по полному ионному току» или «по выделенному иону(-нам)» бланка растворителя, самого исследуемого

вещества и справочного вещества (если применяется) должны быть представлены с подобными временными рамками с ясно видимыми параметрами удерживания и напечатаны только с помощью используемого приборного программного обеспечения.

4) Разница во времени удерживания для сигналов веществ (соответствующих пиков) в хроматограммах «по полному ионному току» или «по выделенному иону» бланка растворителя и справочного вещества (если оно применяется) должна составлять от 0,2 до 0,5 мин от времени удерживания самого исследуемого вещества, рекомендуемый интервал: $\pm 0,4$ мин.

5) Интенсивность сигнала (пика) хроматограммы «по полному ионному току» или «по выделенному иону(-нам)» бланка должна быть более, чем в 10 раз (рекомендуется в 12 раз) больше по сравнению с интенсивностью определяемого вещества. Хроматограмма должна быть ясно видимой (например, не вне масштаба). Альтернативно, в исходной хроматограмме бланка растворителя, имеющей сигналы (пики) других (побочных) веществ, данные сигналы в графическом отображении должны быть высотой не более 5 мм.

6) Хромато-масс-спектрометрическому анализу исследуемого вещества, стандарта или справочного вещества всегда должен предшествовать соответствующий (идентичный) анализ бланка растворителя с использованием одного и того же аналитического метода и настроек прибора. В зависимости от параметров настройки программного обеспечения, разница во времени введения (вкола шприцем) бланка растворителя и исследуемого (или справочного) вещества, т.е. времени начала получения и накопления данных с ПЭВМ, должна быть не более 3 часов. Графическое отображение времени начала анализа должно быть приведено на каждой хроматограмме только с использованием программного обеспечения прибора.

7) Интервал времени удерживания для сигнала исследуемого вещества (соответствующего пика) в хроматограммах «по полному ионному току» или «по выделенному иону», бланка растворителя и справочного вещества (если оно применяется) должен быть в пределах не более $\pm 0,1$ минуты и иметь соотношение сигнал/шум $S/N \geq 5$, а также не превышать 1 % интенсивности сигнала (пика) исследуемого вещества. Альтернативно, извлеченная хроматограмма «по выделенному иону(-нам)» также может использоваться, чтобы продемонстрировать, что в пробе бланка растворителя не содержится исследуемое вещество.

8) Графические данные хроматограммы «по выделенному иону(-нам)», если они представлены вместе с данными хроматограммы

«по полному ионному току» исследуемого вещества, должны быть однозначно связаны через имя (название) оригинального файла и параметрами времени удерживания, которые должны быть подписаны и обозначены графически с использованием программного обеспечения соответствующего прибора. Сигнал (пик) исследуемого вещества и справочного вещества (если оно применяется) также должен быть отображен с одинаковым соотношением m/z .

9) Типовой сигнал (пик) хроматограмм исследуемого вещества «по полному ионному току» или «по выделенному иону», бланка растворителя и справочного вещества (если оно применяется) должен составлять минимум 70 % полного масштаба по высоте шкалы Y (рекомендуемое значение – 85 %).

3.2. Графическое отображение и представление масс-спектров

Представление MS-данных для анализа в режимах GC-MS/MS, MRM, MS1SCAN в соответствии с требованиями ОЗХО должно иметь следующие критерии, определяющие графическое отображение масс-спектров:

1) Масс-спектры должны быть однозначно связаны через оригинальное название имени файла и одинаковые параметры времени удерживания представленных хроматограмм исследуемого вещества «по полному ионному току» или «по выделенному иону», бланка растворителя и справочного вещества (если оно применяется). Это обстоятельство должно обеспечивать неразрывную связь с применяемым методом и его аналитическим описанием идентичных соответствующих параметров и критериев.

2) Графическое отображение масс-спектров исследуемого вещества «по полному ионному току» или «по выделенному иону», бланка растворителя и справочного вещества (если оно применяется) должно соответствовать следующим требованиям:

отображение диапазона масс (m/z), соответствующее конкретному времени удерживания вещества на каждом масс-спектре, должно быть представлено в интервале: от ≤ 50 % от m/z определяемого сигнала иона (в сторону уменьшения шкалы m/z), и минимум $m/z+10$ от m/z сигнала иона (в сторону увеличения шкалы m/z);

изотопные ионные соотношения должны быть подходящими для предложенной структуры и представлены на масс-спектре;

масс-спектры исследуемого вещества «по полному ионному току» или «по выделенному иону», бланка растворителя и справочного вещества (если оно применяется) должны быть последовательными и соответствовать описанным

Выбор и оценка режимов хроматографического обнаружения...

параметрам и характеристикам проводимого анализа, указанным на хроматограммах;

сигнал определяемого иона должен быть графически обозначен (подписан) на всех масс-спектрах, кроме бланка растворителя.

3) Идентификацию масс-спектрального анализа в режимах GC-MS/MS, MRM, MS1SCAN должны определять следующие критерии:

в случае сравнения со спектром справочного вещества масс-спектр должен быть представлен в том же самом формате и критических рамках, как и типовой спектр исследуемого вещества, сигнал соответствующего иона также должен быть графически обозначен;

для корректной спектральной интерпретации масс-спектр справочного вещества также должен быть представлен и показан графически с помощью программного обеспечения используемого прибора;

отображение диапазона масс (m/z), соответствующее конкретному времени удерживания вещества на масс-спектре справочного вещества, должно быть представлено в интервале: от ≤ 50 % от m/z определяемого сигнала иона (в сторону уменьшения шкалы m/z), и минимум $m/z+10$ от m/z сигнала иона (в сторону увеличения шкалы m/z);

масс-спектр справочного вещества должен быть представлен и отображен графически в том же самом формате и в таких же рамках, как масс-спектр исследуемого вещества, при этом соответствующий ион должен быть обозначен и показан;

на отображении масс-спектра справочного вещества должна быть приведена и объяснена фрагментация данного вещества и обозначены наиболее интенсивные ионы.

4. Предварительное хромато-масс-спектрометрическое исследование

В целях проведения дальнейшего исследования проб соединений (1, 2) с раз-

личными концентрациями были присвоены шифры «SPO» и «SEO» соответственно.

Очередным этапом исследования явилось определение наиболее интенсивных сигналов масс-спектров исследуемых дисульфидов (1, 2) для последующей разработки оптимальных способов масс-спектрометрического детектирования в режимах MC/MC-сканирования по выделенным ионам и (или) масс-энергетическим переходам.

Анализ представленных выше хроматограмм и масс-спектров (рисунок 1) позволил определить основные показатели для исследуемых дисульфидов (1, 2) и выделить дочерние ионы с максимальной интенсивностью, полученные в режиме «полного» MC-сканирования («MS1SCAN») (таблица 5).

Дальнейшие исследования были направлены на получение спектров дочерних ионов (продукт-ионов) и оптимизацию работы tandemного масс-спектрометра Agilent 7000B GC/MS Triple Quad. Для этого масс-спектрометр переводился в режим сканирования продукт-ионов (согласно руководству по эксплуатации масс-спектрометра).

По предварительным данным, опытным путем было установлено, что дальнейшее проведение анализа исследуемых дисульфидов (1, 2) в режиме «полного» MC-сканирования («MS1SCAN»), а также режима MC/MC-сканирования «Product Ion SCAN» (проведение поиска дочерних ионов по отношению к выделенному прекурсор-иону) для концентраций веществ в растворах менее 0,5 ppm представлялось нецелесообразным в связи с полученными низкими соотношениями сигнал/шум (SNR менее 5:1) [7]. На основании этого дальнейшие исследования для определения предела обнаружения дисульфидов (1, 2) в воде и в водных растворах проводили с помощью наиболее «чувствительного» режима MC/MC-детектирования – MRM (мо-

Таблица 5 — Основные показатели хроматограмм и масс-спектров, полученных в режиме «полного» MC-сканирования («MS1SCAN») для исследуемых дисульфидов (1, 2)

Показатель	Бис(2-N,N-диизопропиламиноэтил) дисульфид (1), шифр «SPO»	Бис(2-N,N-диэтиламиноэтил) дисульфид (2), шифр «SEO»
Время удерживания, RT, мин	20,39	17,89
Соотношение сигнал/шум, SNR, усл.ед	226	445
Квазимолекулярный (прекурсор) ион $[M+H]^+$, m/z	320,7	264,8
Наиболее интенсивные дочерние (продукт-) ионы в масс-спектре, m/z	113,9 (100); 159,9; 127,9	131,9 (100); 99,9; 164,8

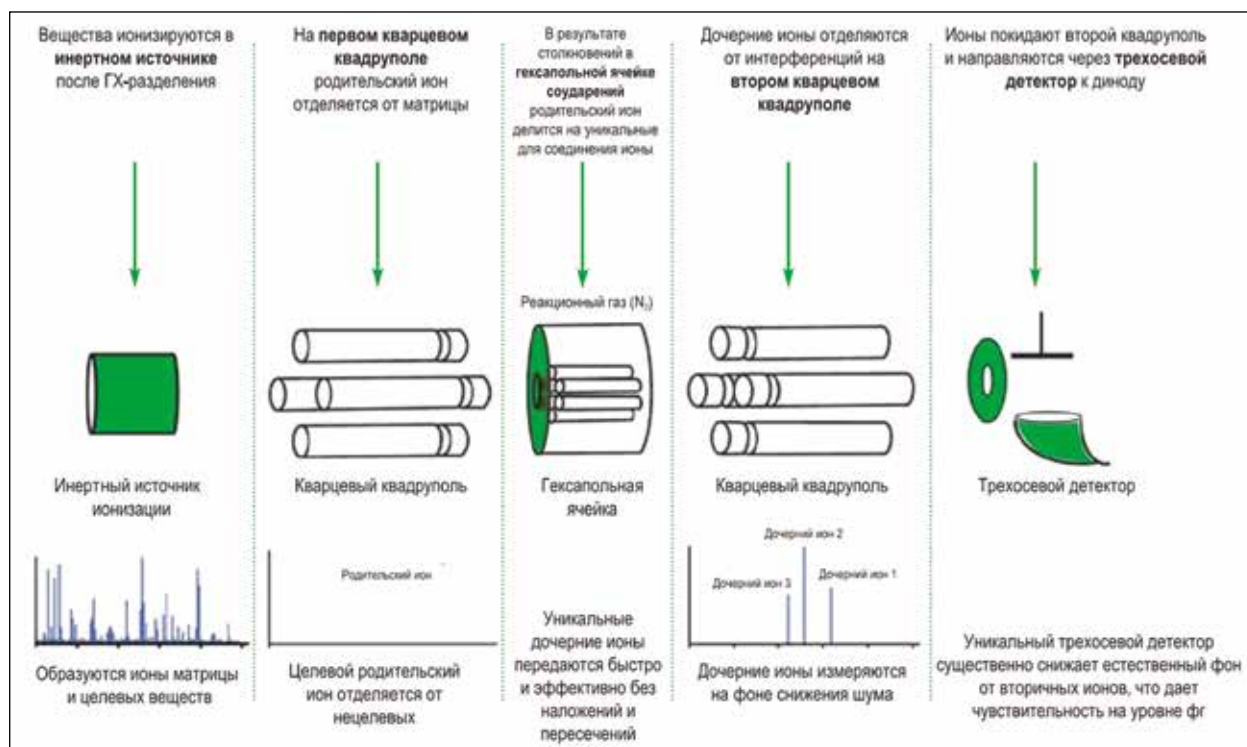


Рисунок 2 — Схема работы трехквардрупольного детектора Agilent 7000B GC/MS Triple Quad в режимах «Product Ion SCAN» и «MRM»

нитинг множественных реакций или поиск и определение вещества по наиболее интенсивным и выделенным масс-энергетическим переходам) [8].

Известно, что при использовании ГХ/МС/МС-сканирования в режиме MRM происходит сначала разделение пиков по массе на первом квадруполе, уникальная для каждого иона диссоциация в ячейке соударений и разделение полученных ионов по соответствующим (выделенным) массам – на втором квадруполе, что обеспечивает значительно большую селективность, даже если анализируемое соединение и матрица дают на первом этапе ион с одинаковым m/z [8] (рисунок 2).

Предельная чувствительность используемого в данном случае МС/МС-детектора Agilent 7000B GC/MS Triple Quad в условиях метановой положительной химической ионизации составляет сигнал/шум – 1:20 (ГХ-стандарт 1 пг бензофенона, регистрация 183 иона) [8].

Необходимо отметить, что в целом ГХ/МС/МС – система Agilent 7000B позволяет работать с высокой производительностью: новая версия программного обеспечения Mass Hunter Workstation и быстрый захват (до 500 реакций в секунду в режиме MRM-сканирования) позволяют автоматически определять больше веществ за одно исследование. ГХ/МС/МС система Agilent 7000B построена

на основе проприетарного кварцевого квадрупольного анализатора с гиперболической поверхностью электродов и многослойным композитно-золотым покрытием. Она позволяет работать даже при температурах до 200 °С даже с самыми грязными образцами, что значительно увеличивает срок эксплуатации прибора без необходимости его обслуживания. В данном случае ключевая особенность масс-спектрометрии заключается в том, что селективность определяется уникальностью каждого отношения масса-заряд (m/z), а также пропорциональна спектральному разрешению и в общем случае – массовому разрешению.

Для оценки воспроизводимости результатов анализа аликвоты проб веществ (1, 2) с концентрацией 20 нг/мл анализировали три раза. Перед вводом каждой контрольной пробы осуществляли проверку чистоты хроматографической системы путем ввода и сравнительного анализа бланковой пробы (хлористый метилен).

Расчет зависимости интенсивности сигнала (Int) от показателя энергии ячейки соударений (CE) проводили для значений концентрации пробы $C=1$ нг/мл дисульфидов (1, 2) с использованием лицензионного программного обеспечения для математической и статистической обработки данных [9, 10].

Полученные экспериментальные зависимости интенсивности сигнала (Int) от показателя

Выбор и оценка режимов хроматографического обнаружения...

теля энергии ячейки соударений (CE) для дисульфидов (1, 2) представлены в таблицах 6, 7 и на рисунках 3, 4 соответственно.

В случае же одноквадрупольного ГХ/МС, если матрица дает ион с таким же m/z , как у объекта исследования, создается неразрешимое перекрытие пиков. В результате вычисленное количество необходимого соединения будет ошибочно завышено. При использовании ГХ/МС с тройным квадруполем в режиме MRM происходит сначала разделение пиков по массе на первом квадруполе, уникальная для каждого иона диссоциация в ячейке столкновений и разделение полученных ионов по массам на втором квадруполе, что обеспечивает значительно большую селективность, даже если анализируемое соединение и матрица дают на первом этапе ион с одинаковым m/z .

5. Выбор оптимальных параметров и характеристик хроматографического разделения и МС/МС-сканирования для бис(2-N,N-диалкиламиноэтил)дисульфидов (1, 2)

Для выбора приемлемых параметров МС/МС-сканирования бис(2-N,N-диалкиламиноэтил)дисульфидов (1, 2) с помощью масс-селективного детектора в режиме MRM использовали данные температурного режима и настроек МС/МС-детектора Agilent 7000B GC/MS Triple Quad, указанные в таблицах 3, 4.

Выбор параметров МС/МС-сканирования дисульфидов (1, 2) базировался на поиске оптимальной энергии ячейки соударений (Collision Energy, далее – CE) детектора. На основании данных литературы и технических характеристик масс-селективного детектора Agilent 7000B GC/MS Triple Quad было

установлено, что наибольший отклик данного детектора (селективность тандемного МСД) при анализе сверхнизких концентраций органических соединений, содержащих в своей структуре гетероатомы, наблюдается в интервале 2–30 eV энергии ячейки соударений и коэффициентом усиления сигнала (Gain) 5–100 [8].

Определение оптимальной энергии ячейки соударений исследуемых дисульфидов (1, 2) проводили в условиях эксперимента в шаг с разницей 5 eV. При варьировании показателем энергии ячейки соударений (CE) и коэффициентом усиления сигнала (Gain) исследовались следующие масс-энергетические переходы (m/z), интенсивность сигнала которых при проведенном ранее МС-сканировании являлась наиболее высокой:

для дисульфида (1) –
320,7→113,9; 320,7→159,9; 159,9→127,9;

для дисульфида (2) –
264,8→131,9; 264,8→99,9; 164,8→131,9
соответственно.

Необходимо отметить, что увеличение коэффициента усиления сигнала (Gain) при проведении анализов веществ со сверхнизкими концентрациями приводит к существенному снижению соотношения показателя сигнал/шум (SNR менее 1:5), что, в конечном итоге, приводит к низкой интенсивности масс-сигнала аддуктивных ионов и отрицательным результатам по установлению структуры и идентификации вещества. В результате проведенного ряда предварительных анализов оказалось, что наиболее оптимальным коэффициентом усиления сигнала (Gain) в выбранных условиях является значение, равное 10. Диапазон измерения концентраций исследу-

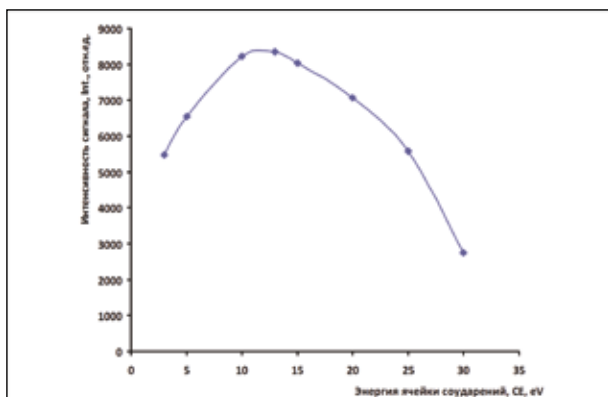


Рисунок 3 — График зависимости интенсивности сигнала (Int) основного масс-энергетического перехода m/z (320,7→113,9) от энергии ячейки соударений (CE) для дисульфида (1) с концентрацией пробы 1 нг/мл в режимах «Product Ion SCAN» и «MRM»

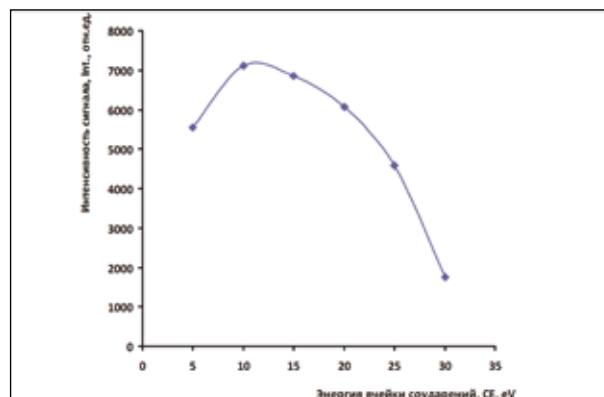


Рисунок 4 — График зависимости интенсивности сигнала (Int) основного масс-энергетического перехода m/z (264,8→131,9) от энергии ячейки соударений (CE) для дисульфида (2) с концентрацией пробы 1 нг/мл

емых веществ при этом составлял 1–20 нг/мл. Также в результате проведенных предварительных экспериментов были установлены оптимальные значения масс-энергетических переходов, при которых выявлена максимальная интенсивность сигнала (m/z) (в данных условиях режима МС/МС-анализа):

для дисульфида (1) – 320,7→113,9;

для дисульфида (2) – 264,8→131,9.

Полученные хроматограммы и масс-спектры бис(2-N,N-диалкиламиноэтил)дисульфидов (1, 2) при различных концентрациях представлены на рисунках 5, 6.

6. Математическая обработка полученных данных

На основании полученных в таблице 6 данных построили график зависимости интенсивности сигнала (Int) от показателя энергии ячейки соударений (CE) основного масс-энергетического перехода m/z (320,7→113,9) для дисульфида (1) (рисунок 3).

Проведенная математическая (статистическая) обработка данных с использованием ПЭВМ и стандартизированного программного обеспечения [9] позволила оценить полученные результаты, получить следующую зависимость и вывести уравнение:

$$Int(m/z(320,7 \rightarrow 113,9)) = -21,37(CE)^2 + 593,65(CE) + 4076,8,$$

где Int – интенсивность сигнала основного масс-энергетического перехода m/z (320,7→113,9), отн. ед.;

CE – энергия ячейки соударений, eV.

Дальнейшая математическая обработка данных и линии тренда данного графика позволила определить следующие основные статистические показатели полученной зависимости:

$$R^2 = 0,987; R = 0,98; \beta = -0,947; F = 529,9; df = 1,93; P = 0; B = 12,89; Std. error = 0,127.$$

Полученные показатели зависимости свидетельствуют о валидности полученной математической модели. Точка экстремума полученной функции соответствует максимальному значению интенсивности сигнала при наиболее оптимальной энергии ячейки соударений ($CE = 13$ eV), что соответствует экспериментальным данным.

Наложенная линия тренда на экспериментальную кривую коррелирует с полученной зависимостью с вероятностью более 0,98.

Аналогичное исследование было проведено с дисульфидом (2).

На основании полученных в таблице 7 данных построен график зависимости интенсивности сигнала (Int) от показателя энергии ячейки соударений (CE) основного масс-энергетического перехода m/z (264,8→131,9) для дисульфида (2) (рисунок 7).

Проведенная математическая (статистическая) обработка данных [9, 11] с помощью стандартизированного программного обеспечения на ПЭВМ позволила оценить полученные результаты, получить следующую зависимость и вывести математическое уравнение:

$$Int(m/z(264,8 \rightarrow 131,9)) = -19,217(CE)^2 + 516,19(CE) + 3572,9,$$

где: Int – интенсивность сигнала основного масс-энергетического перехода m/z (264,8→131,9), отн. ед.;

CE – энергия ячейки соударений, eV.

Дальнейшая математическая обработка данных и линии тренда данного графика позволила определить следующие статистические показатели полученной зависимости:

$$R^2 = 0,9954; R = 0,9868; \beta = -0,9347; F = 534,5; df = 1,92; P = 0; B = 12,94; Std. error = 0,131.$$

Полученные показатели зависимости свидетельствуют о валидности полученной математической модели. Точка экстремума полученной функции соответствует максимальному значению интенсивности сигнала при наиболее оптимальной энергии ячейки соударений ($CE = 10$ eV), что соответствует экспериментальным данным.

Наложенная линия тренда на экспериментальную кривую коррелирует с полученной расчетной зависимостью с вероятностью более 0,99.

Очередным этапом исследования явилось определение пределов обнаружения минимальных значений сверхнизких концентраций анализируемых дисульфидов (1, 2) в воде и в водных растворах.

Во всех случаях принималось приближительное минимальное значение соотношения сигнал/шум (SNR), равное или большее 5 [8–12]. При меньшем значении данного показателя идентификация вещества не является достоверной в связи с сопоставимостью величин интенсивностей примесей (шум) и самого определяемого вещества. Соотношение сигнал/шум (SNR) и площади хроматографических пиков дисульфидов (1, 2) рассчитаны

Выбор и оценка режимов хроматографического обнаружения...

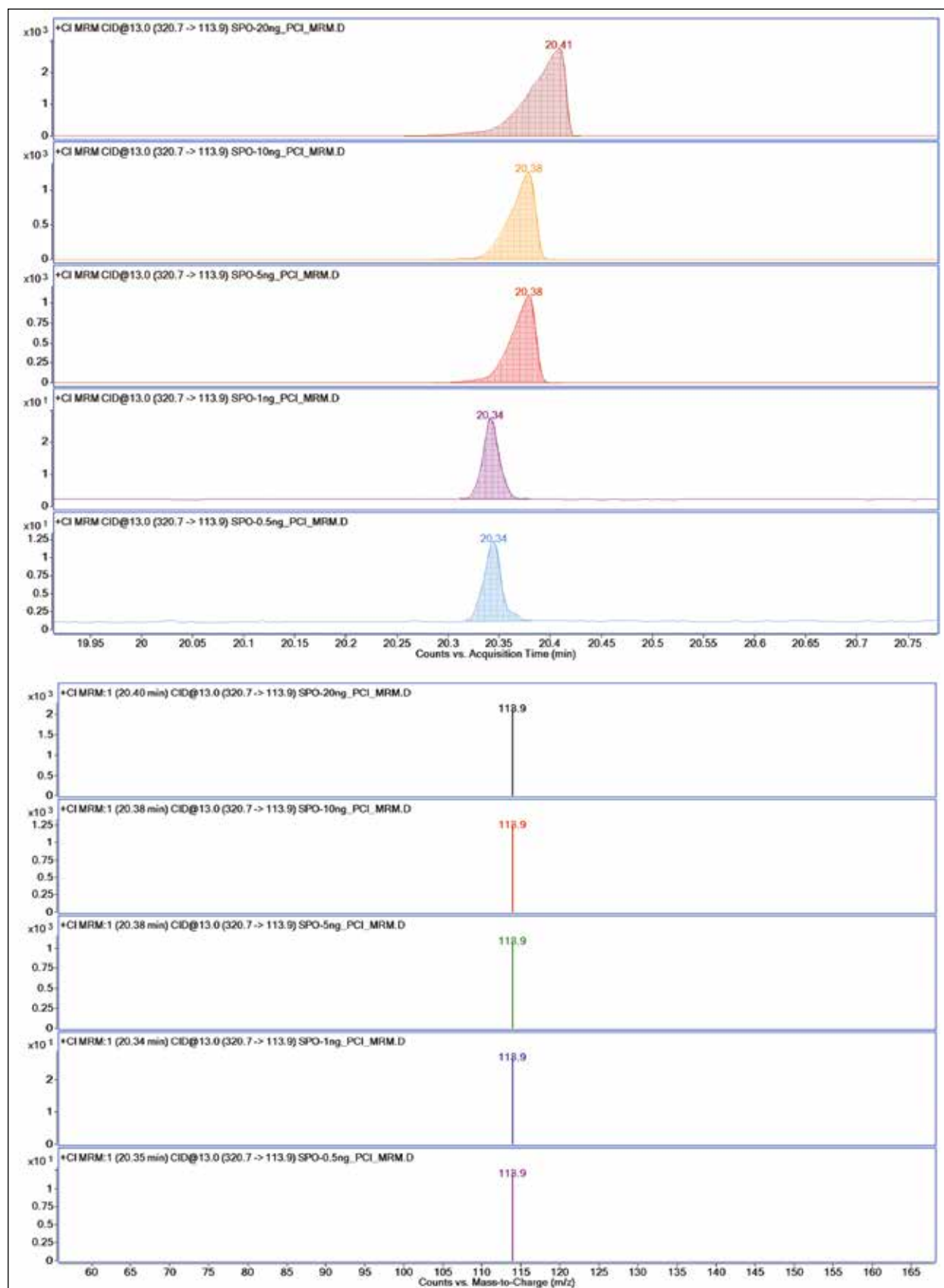


Рисунок 5 — Хроматограммы по выделенному основному масс-энергетическому переходу m/z (320,7 $\rightarrow$ 113,9) и MRM-масс-спектры бис(2-N,N-диизопропиламиноэтил)дисульфида (1) при концентрациях 0,5–20 нг/мл (RT = 20,34–20,41 мин, CE = 13 eV, коэффициент усиления сигнала Gain = 10)

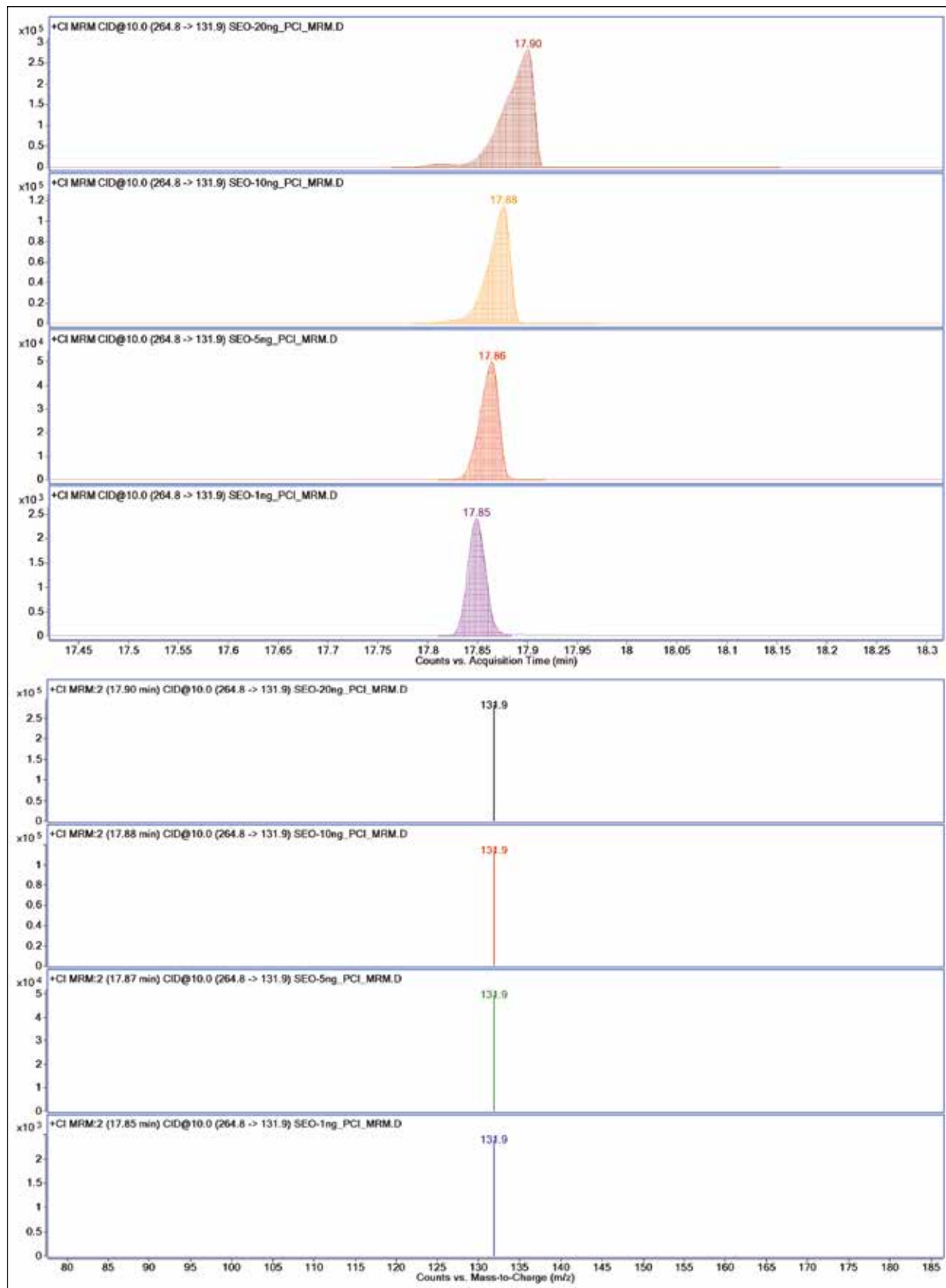


Рисунок 6 — Хроматограммы по выделенному основному масс-энергетическому переходу m/z (264,8→131,9) и MRM-масс-спектры бис(2-N,N-диэтиламиноэтил)дисульфида (2) при концентрациях 1–20 нг/мл ($RT = 17,85$ – $17,89$ мин, $CE = 10$ eV, коэффициент усиления сигнала $Gain = 10$)

Выбор и оценка режимов хроматографического обнаружения...

Таблица 6 — Интенсивность сигнала (*Int*) основного масс-энергетического перехода *m/z* (320,7→113,9) от показателя энергии ячейки соударений (*CE*) для дисульфида (1) с концентрацией пробы 1 нг/мл

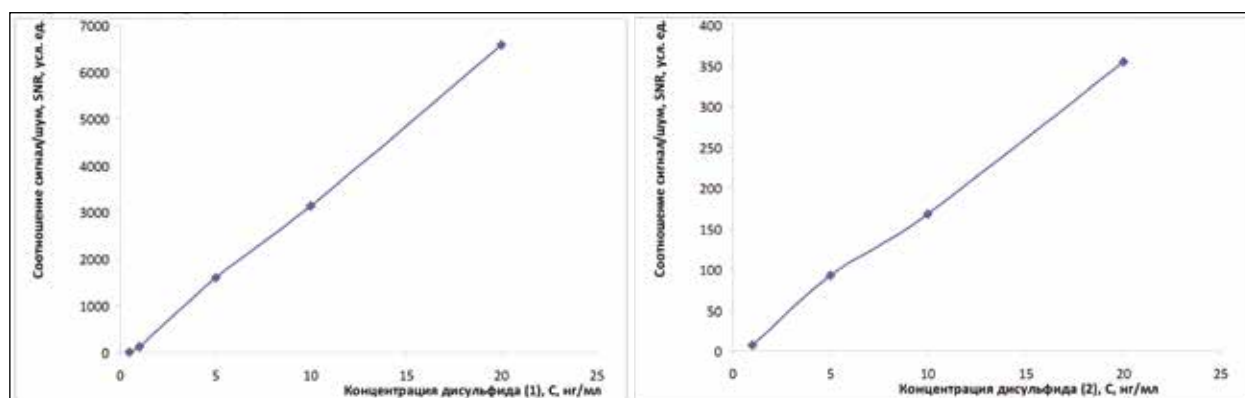
Интенсивность сигнала (<i>Int</i>), усл. ед.	6546,6	8224,5	8045,3	7067,2	5583,6	2750,9
Энергия ячейки соударений (<i>CE</i>), eV	5	10	15	20	25	30

Таблица 7 — Интенсивность сигнала (*Int*) основного масс-энергетического перехода *m/z* (264,8→131,9) от показателя энергии ячейки соударений (*CE*) для дисульфида (2) с концентрацией пробы 1 нг/мл

Интенсивность сигнала (<i>Int</i>), усл. ед.	5543,6	7124,5	6849,7	6067,2	4583,6	1750,9
Энергия ячейки соударений (<i>CE</i>), eV	5	10	15	20	25	30

Таблица 8 — Отношение показателей сигнал/шум (*SNR*) от концентрации исследуемых дисульфидов (1, 2)

Бис(2-N,N-диизопропиламиноэтил)дисульфид (1)					
Концентрация, С, нг/мл	0,5	1	5	10	20
Отношение сигнал/шум, <i>SNR</i> , усл. ед.	5,19	116,7	1596,4	3123,1	6570,6
Площадь пика, S, усл. ед. (хроматограмма масс-энергетического перехода <i>m/z</i> (320,7→113,9))	11,2	29	184,8	215,2	665,9
Бис(2-N,N-диэтиламиноэтил)дисульфид (2)					
Концентрация, С, нг/мл	–	1	5	10	20
Отношение сигнал/шум, <i>SNR</i> , усл. ед.	–	6,199	92,25	167,67	354,26
Площадь пика, S, усл. ед. (хроматограмма масс-энергетического перехода <i>m/z</i> (264,8→131,9))	–	3,029	62,02	88,17	180,63

**Рисунок 7** — Графики зависимости показателей сигнал/шум (*SNR*) от концентрации исследуемых дисульфидов (1, 2)

с помощью соответствующего программного обеспечения [9] и приведены в таблице 8.

После проведения анализа полученных выше результатов, представленных в таблице 8, и используя программное обеспечение для математической обработки данных [9–16], были

построены соответствующие графики зависимости показателей сигнал/шум (*SNR*) от концентрации исследуемых дисульфидов (1, 2) (рисунок 7).

В результате математической обработки данных построенной зависимости и

Таблица 9 — Математическая обработка зависимости показателей сигнал/шум (SNR) от концентрации исследуемых дисульфидов (1, 2) и основные статистические критерии полученных уравнений

Бис(2-N,N-диизопропиламиноэтил)дисульфид (1)								
Уравнение зависимости показателей сигнал/шум (SNR) от концентрации вещества, С, нг/мл	$SNR = 336,55C - 174,45$							
Основные статистические критерии математической зависимости	R^2	R	β	F	d_f	P	B	Std. error
Значение критерия	0,9964	0,9868	- 0,953	564,1	1,97	0	11,37	0,031
Бис(2-N,N-диэтиламиноэтил)дисульфид (2)								
Уравнение зависимости показателей сигнал/шум (SNR) от концентрации вещества, С, нг/мл	$SNR = 18,049C - 7,3484$							
Основные статистические критерии математической зависимости	R^2	R	β	F	d_f	P	B	Std. error
Значение критерия	0,9979	0,9795	-0,966	532,8	1,98	0	12,48	0,018

линии тренда, определим основные статистические критерии полученных уравнений (таблица 9).

7. Анализ полученных данных и выводы

Судя по приведенным выше полученным критериям математического анализа уравнений, построенные экспериментальные зависимости совпадают с расчетными с низкой степенью статистической ошибки: для дисульфида (1) – 3,1 %, для дисульфида (2) – 1,8 % соответственно.

Исходя из полученных уравнений математической зависимости сигнал/шум (SNR) от концентрации исследуемых дисульфидов (1, 2),

приведенных в таблице 9, рассчитали пределы концентраций по обнаружению данных веществ в воде и в водных растворах:

для бис(2-N,N-диизопропиламиноэтил)дисульфида (1) – $0,533 \pm 0,003$ нг/мл;

для бис(2-N,N-диэтиламиноэтил)дисульфида (2) – $0,68 \pm 0,002$ нг/мл.

Полученные результаты могут быть использованы при разработке методики определения бис(2-N,N-диалкиламиноэтил)дисульфидов в воде и в водных растворах методом газовой хроматографии с применением tandemного масс-селективного детектирования (ГХ/МС-ПХИ и ГХ/МС/МС-ПХИ).

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют, что исследования проводились при отсутствии любых коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Сведения о рецензировании

Статья прошла открытое рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала.

Список источников

1. Александров В.Н., Емельянов В.И. Отравляющие вещества: учебное пособие. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Воениздат, 1990. 271 с.
2. Основные физико-химические свойства отравляющих веществ. Сборник. URL: <http://www.chemnet.com>.
3. Арбузов А.Е. О строении фосфористой кислоты и ее производных. Журнал Русского физико-химического общества. Часть химическая. 1906. Т. 38. С. 637.
4. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты: справочник. М.: Медицина, 1971.
5. J. Chromatogr. A. 2002. V. 942. P. 1–9.
6. Органикум: практикум в 2 т., Т. 1: Пер. с нем. М.: Мир, 1992. 487 с.
7. Рекомендации ОЗХО № QDOC/LAB/WI/PT04. 2014. Issue № 1, rev. № 4. P. 40–46.
8. Руководство пользователя работы с газовым хроматографом «Agilent 7890A» и масс-селективным детектором «Agilent 7000B GC/MS Triple Quad». Фирма Agilent, США. 2013.
9. Программное обеспечение для математических расчетов «Mathcad», Add-In for Excel. Руководство по эксплуатации ver. 15.0.2 for Windows 7,8,XP, Microsoft® Co, 2013.
10. Tsuchihashi H., Katagi M., Nishikawa M., Tatsuno M. Identification of metabolites of nerve agent VX in serum collected from a victim // J. Anal. Toxicol. 1998. V. 22(5). P. 383–388. doi.org/10.1093/jat/22.5.383
11. Tu A.T. J. Mass Spectrom // Soc. Jpn. 1996. V. 44. P. 293.
12. Barr R., Driskell W., Aston L.S., Martinez R.A. Quantification of metabolites of the nerve agents sarin, soman, cyclohexylsarin, VX, and Russian VX in human urine using isotope-dilution gas chromatography-tandem mass spectroscopy // Anal. Toxicol. 2004. V. 28. P. 372–378.
13. Black R.M., Clarke R., Read R.W., Reid M.T. Application of gas-chromatography mass-spectrometry and gas-chromatography tandem mass-spectrometry to the analysis of chemical warfare samples, found to contain residues of the nerve agent sarin, sulfur mustard and their degradation products // J. Chromatogr. A. 1994. V. 662. P. 301–321.
14. Lakso S. Trace determination of alkyl methylphosphonic acids in environmental and biological samples using gas-chromatography negative-ion chemical ionization mass spectrometry and tandem mass spectrometry // Mass Spectrom. 1995. V. 30. P. 1133–1143.
15. Black R.M., Read R.W. Application of liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionisation 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. 79–92.
16. Black R.M., Read R.W. Analysis of degradation products of organophosphorus chemical warfare agents and related compounds by liquid chromatography mass spectrometry using electrospray and atmospheric pressure chemical ionisation // Chromatogr. A. 1998. V. 794. P. 233–244.

Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации, 105005, г. Москва, Бригадирский переулок, 13.

Корнеев Дмитрий Олегович. Старший научный сотрудник отдела, канд. хим. наук, доцент.

Петракова Лидия Васильевна. Научный сотрудник отдела.

Понсов Михаил Александрович. Старший научный сотрудник отдела, канд. хим. наук, доцент.

Родионов Александр Анатольевич. Старший научный сотрудник отдела, канд. техн. наук, профессор АВН.

Адрес для переписки: Корнеев Дмитрий Олегович; 27nc_1@mil.ru

Choice and Evaluation of Chromatographic Determination Regimes of Bis(2-N,N-dialkylaminoethyl)disulfides Using Mass Spectrometry

D.O. Korneev, L.V. Petrakova, M.A. Ponsov, A.A. Rodionov

Federal State Budgetary Establishment «27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Brigadirskii Lane 13, Moscow 105005, Russian Federation

The article is dedicated to the elaboration of highly sensitive method for the detection of bis(2-N,N-dialkylaminoethyl)disulfides – hydrolysis (degradation) products of highly toxic organophosphorus nerve agents like VX and their analogues. These compounds are subject to the complete prohibition and destruction in accordance with the Convention on the Prohibition of the Development, Production, Stockpiling and Use of Chemical Weapons and on Their Destruction. Thus their detection is of great importance for the monitoring of the compliance with the Convention. The search for the optimum conditions for the chromatographic separation and mass-selective detection for these compounds is based on the OPCW recommendations for the annual international Proficiency Tests. We use gas chromatography as a separation technique. The objects of the research are the homologous organic compounds – bis(2-N,N-diisopropylaminoethyl)disulfide (hydrolysis product of VX-gas) and bis(2-N,N-diethylaminoethyl)disulfide (hydrolysis product of VR-gas). The optimum way of sample preparation is the organic extraction of disulfides from aqueous solution using methylene chloride. During the practical experiments we found out that the most sensitive devices for the detection of bis(2-N,N-dialkylaminoethyl)disulfides were the gas chromatograph Agilent 7890A together with the mass selective detector Agilent 7000B GC/MS Triple Quad and the licenced software Mass Hunter Workstation Software, Qualitative and Quantitative Analysis, version B.04.00. Using the proposed approach, the detection limits of bis(2-N,N-diisopropylaminoethyl)disulfide and bis(2-N,N-diethylaminoethyl)disulfide in water bodies were found to be $0,533 \pm 0,003$ ng/ml, and $0,68 \pm 0,002$ ng/ml, respectively.

Keywords: *Convention; mass spectrometric detection; poisonous substances; sample preparation; toxic chemicals; chemical weapons; chromatographic peak; chromatographic separation; environmental study.*

For citation: Korneev D.O., Petrakova L.V., Ponsov M.A., Rodionov A.A. Choice and Evaluation of Chromatographic Determination Regimes of Bis(2-N,N-dialkylaminoethyl)disulfides Using Mass Spectrometry // *Journal of NBC Protection Corps*. 2017. V. 1. № 4. P. 5–23.

Conflict of interest statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationship that could be construed as a potential conflict of interest.

Peer review information

The article has been peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board.

References

1. Alexandrov V.N., Emelyanov V.I. Poisonous substances: a study guide. 2nd edition, revised and enlarged. Moscow: Voenizdat, 1990. 271 p. (in Russian).
2. Main physico-chemical properties of poisonous substances: collected volume. URL: <http://www.chemnet.com> (in Russian).
3. Arbuzov A.E. Phosphorous acid and its derivatives // Journal of the Russian physical and chemical society. Chemical part. 1906. V. 38. P. 637 (in Russian).
4. Rubtsov M.V., Baychikov A.G. Synthetic pharmaceutical chemicals: guide. Moscow. Medicine, 1971 (in Russian).
5. J. Chromatogr. A. 2002. V. 942. P. 1–9.
6. Organicum: practicum in 2 vols., V. 1: Transl. from Germ. Moscow: Mir, 1992. 487 p. (in Russian).
7. OPCW recommendations № QDOC/LAB/WI/PT04: recommendations. 2014. Issue № 1, rev. № 4. P. 40–46 (in Russian).
8. «Agilent 7890A» manual and «Agilent 7000B GC/MS Triple Quad» manual. Agilent, USA. 2013 (in Russian).
9. Software «Mathcad», Add-In for Excel: manual ver. 15.0.2 for Windows 7,8,XP, Microsoft&Co, 2013 (in Russian).
10. Tsuchihashi H., Katagi M., Nishikawa M., Tatsuno M. Identification of metabolites of nerve agent VX in serum collected from a victim // J. Anal. Toxicol. 1998. V. 22(5). P. 383–388. doi.org/10.1093/jat/22.5.383
11. Tu A.T. J. Mass Spectrom // Soc. Jpn. 1996. V. 44. P. 293.
12. Barr R., Driskell W., Aston L.S., Martinez R.A. Quantification of metabolites of the nerve agents sarin, soman, cyclohexylsarin, VX, and Russian VX in human urine using isotope-dilution gas chromatography-tandem mass spectroscopy // Anal. Toxicol. 2004. V. 28. P. 372–378.
13. Black R.M., Clarke R., Read R.W., Reid M.T. Application of gas-chromatography mass-spectrometry and gas-chromatography tandem mass-spectrometry to the analysis of chemical warfare samples, found to contain residues of the nerve agent sarin, sulfur mustard and their degradation products // J. Chromatogr. A. 1994. V. 662. P. 301–321.
14. Lakso S. Trace Determination of alkyl methylphosphonic acids in environmental and biological samples using gas-chromatography negative-ion chemical ionization mass spectrometry and tandem mass spectrometry // Mass Spectrom. 1995. V. 30. P. 1133–1143.
15. Black R.M., Read R.W. Application of liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionisation 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. 79–92.
16. Black R.M., Read R.W. Analysis of degradation products of organophosphorus chemical warfare agents and related compounds by liquid chromatography mass spectrometry using electrospray and atmospheric pressure chemical ionisation // Chromatogr. A. 1998. V. 794. P. 233–244.

Authors

Federal State Budgetary Establishment «27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Brigadirskii Lane 13, Moscow 105005, Russian Federation.

Korneev D.O. Senior Researcher of the Department. Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor.

Petrakova L.V. Researcher of the Department.

Ponsov M.A. Senior Researcher of the Department. Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor.

Rodionov A.A. Senior Researcher of the Department. Candidate of Technical Sciences, Professor of the Academy of Military Sciences.

Address: Korneev Dmitry Olegovich; 27nc_1@mil.ru