

Федеральное государственное автономное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Казанский государственный медицинский университет»

На правах рукописи

КУПРИЯНОВА ОЛЬГА ВСЕВОЛОДОВНА

**ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ПОЗИЦИОННЫХ ИЗОМЕРОВ  
N-(2-ЗАМЕЩЕННЫХ)БЕНЗИЛ-2-  
(ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)ЭТАНАМИНОВ  
МЕТОДАМИ ХРОМАТОГРАФИИ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ**

Специальность 1.4.2. Аналитическая химия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

кандидат химических наук

Шевырин Вадим Анатольевич

Казань – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	<b>5</b>
<b>ГЛАВА 1. СТРУКТУРА, СВОЙСТВА И МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ N-(2-ЗАМЕЩЕННЫХ)БЕНЗИЛ-2-ФЕНИЛЭТАНАМИНОВ (обзор литературы)</b> .....	<b>12</b>
<b>1.1.Общая характеристика класса фенилэтанаминов</b> .....	<b>12</b>
<b>1.2. N-((2-замещенные)бензил)фенилэтанамины, их структура и свойства</b> .....	<b>14</b>
<b>1.3. Методы определения соединений класса фенилэтанаминов и их производных</b> .....	<b>16</b>
1.3.1. Обзор методов определения наркотических средств.....	16
1.3.2. Аналитические методы определения соединений класса фенилэтанаминов и их производных, применяемые в экспертных лабораториях .....	19
1.3.3. Методы определения N-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов.....	25
<b>1.4. Позиционные изомеры (региоизомеры) некоторых N-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов. Методы их дифференциации</b> .....	<b>29</b>
<b>1.5. Постановка задачи</b> .....	<b>30</b>
<b>ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ</b> .....	<b>32</b>
<b>2.1. Объекты исследования</b> .....	<b>32</b>
<b>2.2. Реактивы, растворители, материалы, оборудование</b> .....	<b>38</b>
<b>2.3. Синтез соединений серий NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr, NBOH</b> .....	<b>40</b>
2.3.1. Методика синтеза соединений .....	40
2.3.2. Аналитические данные синтезированных позиционных изомеров и промежуточных соединений.....	44
2.3.3. Получение дериватов изучаемых соединений и их аналитические данные.....	59
<b>2.4. Анализ соединений NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr, NBOH</b> .....	<b>63</b>
2.4.1. Методы анализа исследуемых соединений .....	63
2.4.2. Анализ методом ГХ-МС .....	63
2.4.3. Определение индексов удерживания позиционных изомеров и их дериватов при газохроматографическом разделении .....	64
2.4.4. Анализ методом ВЭЖХ-МСВР.....	66
2.4.5. Анализ методом ТСХ.....	67
2.4.6. Анализ методом ГХ-МСВР .....	67
<b>ГЛАВА 3. ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ПОЗИЦИОННЫХ ИЗОМЕРОВ N-(2-ЗАМЕЩЕННЫХ)БЕНЗИЛ-2-(ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)ЭТАНАМИНОВ СЕРИЙ NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr, NBOH С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ ХРОМАТОГРАФИИ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)</b> .....	<b>68</b>

<b>3.1. Выбор методов анализа.....</b>	<b>68</b>
3.1.1. Метод ГХ-МС .....	68
3.1.2. Метод ВЭЖХ-МСВР.....	69
3.1.3. Подбор условий хроматографического разделения.....	70
<b>3.2. Дифференциация позиционных изомеров серии NBOMe.....</b>	<b>72</b>
3.2.1. Дифференциация с помощью метода газожидкостной хроматографии .....	72
3.2.2. Дифференциация с помощью метода жидкостной хроматографии.....	74
3.2.3. Дифференциация с помощью масс-спектров электронной ионизации.....	74
3.2.3.1. Масс-спектры электронной ионизации .....	74
3.2.3.2. Фрагментация под действием электронной ионизации .....	78
3.2.3.3. Особенности протекания перегруппировки Мак-Лафферти на примере 2,4,6-ТМРЕА-NBOMe и его дериватов с помощью метода ГХ-МСВР.....	81
3.2.3.4. Особенности протекания перегруппировки Мак-Лафферти для позиционных изомеров и их дериватов серии NBOMe .....	83
3.2.3.5. Алгоритм дифференциации изомеров серии NBOMe на основе масс-спектров электронной ионизации .....	84
3.2.4. Дифференциация с помощью ДИС-спектров протонированных молекул.....	85
3.2.4.1. Спектры ДИС протонированных молекул .....	85
3.2.4.2. Фрагментация в результате диссоциации, индуцируемой соударениями .....	87
3.2.4.3. Алгоритм дифференциации изомеров серии NBOMe на основе спектров ДИС .....	89
<b>3.3. Дифференциация позиционных изомеров серии NBOMe (F).....</b>	<b>90</b>
3.3.1. Дифференциация с помощью метода газожидкостной хроматографии .....	90
3.3.2. Дифференциация позиционных изомеров 34H-NBOMe (F) и 24H-NBOMe (F) с помощью метода ТСХ.....	93
3.3.3. Дифференциация с помощью метода жидкостной хроматографии .....	94
3.3.4. Дифференциация с помощью масс-спектров электронной ионизации.....	95
3.3.4.1. Масс-спектры электронной ионизации .....	95
3.3.4.2. Фрагментация под действием электронной ионизации .....	98
3.3.4.3. Алгоритм дифференциации на основе масс-спектров электронной ионизации.....	98
3.3.5. Дифференциация с помощью ДИС-спектров протонированных молекул.....	100
3.3.5.1. Фрагментация в результате диссоциации, индуцируемой соударениями .....	100
3.3.5.2. Алгоритм дифференциации изомеров серии NBOMe (F) на основе спектров ДИС .....	101
<b>3.4. Дифференциация позиционных изомеров серий NBF, NBCl и NBBr .....</b>	<b>105</b>
3.4.1. Дифференциация с помощью метода газожидкостной хроматографии .....	105
3.4.2. Дифференциация с помощью метода жидкостной хроматографии.....	107
3.4.3. Дифференциация с помощью масс-спектров электронной ионизации.....	108
3.4.3.1. Масс-спектры электронной ионизации .....	108
3.4.3.2. Фрагментация под действием электронной ионизации .....	114
3.4.3.3. Алгоритм дифференциации изомеров серий NBF, NBCl и NBBr на основе масс-спектров электронной ионизации .....	115
3.4.4. Дифференциация с помощью ДИС-спектров протонированных молекул.....	118
3.4.4.1. Фрагментация в результате диссоциации, индуцируемой соударениями .....	118
3.4.4.2. Алгоритм дифференциации изомеров серий NBF, NBCl и NBBr на основе спектров ДИС..	120
<b>3.5. Дифференциация позиционных изомеров серии NBON .....</b>	<b>126</b>
3.5.1. Дифференциация с помощью метода газожидкостной хроматографии .....	126
3.5.2. Дифференциация с помощью метода жидкостной хроматографии.....	128

3.5.3. Дифференциация с помощью масс-спектров электронной ионизации.....	129
3.5.3.1. Масс-спектры электронной ионизации .....	129
3.5.3.2. Фрагментация под действием электронной ионизации .....	130
3.5.3.3. Алгоритм дифференциации изомеров серии NBOH на основе масс-спектров электронной ионизации .....	131
3.5.4. Дифференциация с помощью спектров ДИС протонированных молекул .....	132
3.5.4.1. Фрагментация в результате диссоциации, индуцируемой соударениями .....	132
3.5.4.2. Алгоритм дифференциации изомеров серии NBOH на основе спектров ДИС .....	135
<b>3.6. Оценка результатов измерений масс-спектров ИЭ и спектров ДИС определяемых соединений.....</b>	<b>136</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>137</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ИСТОЧНИКОВ .....</b>	<b>139</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 1. СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНЫХ ИНТЕНСИВНОСТЕЙ СИГНАЛОВ ХАРАКТЕРИСТИЧЕСКИХ ИОНОВ С ДОВЕРИТЕЛЬНЫМИ ИНТЕРВАЛАМИ, РАССЧИТАННЫМИ С ДОВЕРИТЕЛЬНОЙ ВЕРОЯТНОСТЬЮ 95% .....</b>	<b>152</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ДОКУМЕНТЫ ПО ВНЕДРЕНИЮ.....</b>	<b>160</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Современная ситуация на нелегальном рынке наркотических средств (НС) и психотропных веществ (ПВ) характеризуется появлением новых психоактивных соединений (НПС) или их комбинаций, а также новыми тенденциями в области незаконного оборота наркотиков, что представляет проблему как для национальных правоохранительных органов, так и для научного персонала лабораторий судебной экспертизы. Химики-аналитики должны теперь справляться с возросшим количеством и разнообразием анализируемых веществ и препаратов, использовать более быстрые, точные и селективные методы обнаружения и анализа, а также владеть всем объемом справочного материала для достоверной идентификации соединений с тем, чтобы соответствовать ужесточившимся требованиям законодательства по борьбе с запрещенными веществами.

С каждым последующим этапом развития синтетической органической химии в области создания и изучения новых биологически активных соединений аналитическая химия сталкивается с все более серьезными трудностями при идентификации соединений. Одной из таких важнейших проблем в области аналитической химии органических соединений является дифференциация изомеров. Несмотря на то, что современные методы хроматографии и масс-спектрометрии обладают широчайшими возможностями и высокой надежностью при определении органических соединений в разнообразных матрицах, они часто испытывают сложности при разделении смесей или идентификации изомеров из-за их структурного сходства. В то же время, учитывая, что изомеры могут иметь существенные различия в воздействии на организм человека или других свойствах, задача их надежного определения является крайне важной.

*N*-((2-замещенные)бензил)фенилэтанаминны представляют собой сравнительно новое семейство синтетических фенилэтанаминов, отдельные представители которых хорошо известны на нелегальном рынке наркотических средств и психотропных веществ как мощные психотомиметики. Так, *N*-(2-замещенные)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминны, содержащие две метоксигруппы в положениях 2 и 5 фенилэтильного фрагмента молекулы, проявляют ярко выраженные психотомиметические свойства, а их препараты обладают высокой токсичностью и часто становятся причиной ряда тяжелых отравлений и даже смертей, в результате чего они были законодательно запрещены во многих странах мира (например, *N*-(2-метоксибензил)-2-(2,5-диметоксифенил)этанамин (25H-NBOMe), 2-(4-йод-2,5-диметоксифенил)-*N*-(2-фторбензил)этанамин (25I-NBF) и др.). В то же время в случае

изменения взаимного расположения двух кольцевых метоксигрупп фенилэтильного фрагмента молекулы позиционные изомеры законодательно запрещенных *N*-бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов могут не иметь каких-либо психоактивных эффектов, что даже позволяет их изучать в качестве потенциальных лекарственных средств.

Таким образом, возможные различия в фармакологических свойствах и разная степень юридического контроля позиционных изомеров *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов с  $-\text{OCH}_3$  ( $-\text{OMe}$ ),  $-\text{OCF}_3$  ( $-\text{OMe (F)}$ ),  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$  и  $-\text{OH}$  заместителями в *ortho*-положении *N*-бензильного фрагмента (далее – соединения NBOMe, NBOMe(F), NBF, NBCl, NBBr и NBOH соответственно) требуют достоверной идентификации и их дифференциации при проведении анализа в экспертных лабораториях, что обуславливает актуальность данной работы в рамках решения проблемы по борьбе с запрещенными веществами.

**Степень разработанности темы исследования.** Проблема дифференциации позиционных изомеров (региоизомеров) *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов по бензольному кольцу фенилэтильного фрагмента до настоящего времени не была проработана и требует изучения. В научной литературе неоднократно обсуждались возможности дифференциации изомеров по положению метоксигруппы в *N*-метоксибензильной группировке соединений серии NBOMe, содержащих различные галогены и алкильные заместители в положении 4 фенилэтильного фрагмента молекулы, с помощью комплекса методов газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС) и инфракрасной спектроскопии (ИК-спектроскопии). Реже изучение региоизомеров серии NBOMe, например, 25B-NBOMe (2-(4-бром-2,5-диметоксифенил)-*N*-(2-метоксибензил)этанамина) и 25I-NBOMe (2-(4-йод-2,5-диметоксифенил)-*N*-(2-метоксибензил)этанамина) осуществлялось методом газовой хроматографии-инфракрасного детектирования. Известна публикация, в которой описаны возможности дифференциации региоизомеров в *N*-бензильном фрагменте для серий 25I-NBOMe и 25I-NBBr (*N*-(2-бромбензил)-2-(4-йод-2,5-диметоксифенил)этанамина) различными аналитическими методами: ГХ-МС с ионной ловушкой, методом жидкостной хроматографии с диодно-матричным и масс-спектрометрическим детектированием, в том числе высокого разрешения. Однако случай изомерии положения двух метоксигрупп в фенилэтильном фрагменте молекулы NBOMe не рассматривался. Изучение научной литературы для замещенных фенилэтанаминов серий NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr и NBOH также показало полное отсутствие публикаций, посвященных вопросам дифференциации позиционных изомеров по бензольному кольцу фенилэтильного фрагмента с использованием какого-либо метода анализа.

Дифференциация позиционных изомеров методом масс-спектрометрии с источником ионизации электронами как правило, связана с проблемами, обусловленными прежде всего высоким сходством между собой масс-спектров электронной ионизации (ИЭ) позиционных изомеров, что может привести к ошибкам идентификации. Кроме того, известно, что позиционные изомеры серии NBOH являются термически неустойчивыми, разрушаясь в инжекторе хроматографа, что делает невозможным их непосредственное обнаружение методом ГХ-МС. И наконец, для большинства соединений отсутствуют аналитические данные, позволяющие достоверно их идентифицировать.

В этой связи поиск путей дифференциации позиционных изомеров с помощью методов хроматографии (газовой и жидкостной обращенно-фазовой) и масс-спектрометрии (низкого и высокого разрешений), широко применяемых при проведении судебных и токсикологических исследований, является важной и актуальной практической задачей, позволяющей исключить ошибки идентификации при проведении лабораторного анализа.

Таким образом, **целью** настоящей работы является разработка унифицированного подхода к дифференциации позиционных изомеров по бензольному кольцу фенилэтильного фрагмента *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов серий NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr и NBOH методами хроматографии и масс-спектрометрии, включая создание информационного массива аналитических справочных данных, а также алгоритм дифференциации изомеров каждой серии.

Для выполнения цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Синтезировать позиционные изомеры по бензольному кольцу фенилэтильного фрагмента *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов серий NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr и NBOH, кроме изомеров, запрещенных к обороту. Подтвердить их индивидуальность и химическую структуру с применением комплекса методов хроматографии, масс-спектрометрии, спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР спектроскопии), элементного анализа.

2. Подобрать условия хроматографического разделения позиционных изомеров шести серий с использованием методов газовой и высокоэффективной жидкостной хроматографии.

3. Изучить особенности масс-спектрометрической фрагментации соединений при ионизации электронами и в результате диссоциации, индуцированной соударениями (ДИС), используя два принципиально различных источника ионизации (ИЭ и ионизация электрораспылением (ИЭР)).

4. Разработать подход для масс-спектрометрической дифференциации позиционных изомеров шести серий на основе масс-спектров ИЭ и спектров ДИС.

5. Предложить алгоритм дифференциации позиционных изомеров каждой серии.

6. Разработать единую методику дифференциации позиционных изомеров с использованием методов газовой и высокоэффективной жидкостной хроматографии, а также масс-спектрометрии низкого и высокого разрешений.

#### **Научная новизна.**

- Впервые было осуществлено хроматографическое разделение позиционных изомеров по бензольному кольцу фенилэтильного фрагмента *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов серий NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr и NBOH методами газовой и высокоэффективной жидкостной хроматографии.

- Впервые изучены особенности масс-спектрометрической фрагментации позиционных изомеров по бензольному кольцу фенилэтильного фрагмента *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов серий NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr и NBOH при ИЭ и в результате ДИС, выделены ключевые фрагментные ионы, образование и интенсивности сигналов которых зависят от изомерной структуры соединения.

- Впервые изучены особенности протекания перегруппировки Мак-Лафферти в источнике ИЭ на примере некоторых *N*-((2-замещенных)бензил)фенилэтанаминов с помощью масс-спектрометрии низкого и высокого разрешений; установлена возможность протекания перегруппировки в случае позиционных изомеров с занятыми обоими *орто*-положениями фенилэтильного фрагмента молекулы, что позволяет пересмотреть предыдущие знания о перегруппировке Мак-Лафферти.

- Впервые разработан единый подход и предложен алгоритм дифференциации позиционных изомеров по бензольному кольцу фенилэтильного фрагмента *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов серий NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr и NBOH с использованием методов хроматографии и масс-спектрометрии.

- Впервые синтезированы 29 легальных *N*-((2-замещенных)бензил)-2-(диметоксифенил)этанаминов серий NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr и NBOH, 39 их дериватов и 34 промежуточных продуктов, установлена и доказана химическая структура 106 соединений с применением комплекса методов хроматографии и масс-спектрометрии, ЯМР спектроскопии, элементного анализа.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

##### Теоретическая значимость работы.

- Результаты работы представляют собой разработанный подход, позволяющий дифференцировать позиционные изомеры по бензольному кольцу фенилэтильного

фрагмента *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов серий NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr и NBOH на основе комплексной оценки различий параметров хроматографического удерживания и масс-спектральных данных.

- Предложенный подход может быть использован для дифференциации позиционных изомеров других производных *N*-((2-замещенных)бензил)фенилэтанамина, включая и новые психоактивные соединения.

#### Практическая значимость работы.

- Разработанная унифицированная методика анализа шести серий позиционных изомеров по бензольному кольцу фенилэтильного фрагмента является простым, надежным, дешевым и быстрым (максимальная продолжительность анализа составляет не более 27 минут) способом дифференциации позиционных изомеров, что особенно важно при срочном проведении исследований в экспертных лабораториях.
- Впервые для 72 соединений определены аналитические характеристики в виде газохроматографических индексов удерживания, рассчитанных для двух режимов (программирования температуры и изотермического режима), и спектральных данных, необходимых для идентификации и последующей дифференциации позиционных изомеров *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов серий NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr и NBOH методом ГХ (ГХ-МС).
- Предложен новый способ дифференциации термически неустойчивых позиционных изомеров серии NBOH методом ГХ (ГХ-МС).
- Масс-спектры электронной ионизации и данные об индексах удерживания соединений и их трифторацетильных (ТФА) и пентафторпропионовых (ПФП) дериватов внесены в электронную библиотеку масс-спектров электронной ионизации и хроматографических индексов удерживания «EKBDUGS» (MS LIBRARY EKBDUGS), используемую при проведении экспертиз наркотических средств и психотропных веществ (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2015621086 Россия).
- Созданный информационный массив аналитических данных и методика анализа позволяют надежно разделять как законодательно контролируемые позиционные изомеры, так и легальные изомеры, которые могут быть изучены в медицинских целях в качестве потенциальных лекарственных препаратов.

**Методология и методы диссертационного исследования.** В рамках настоящей диссертационной работы был использован широкий набор современного высокотехнологичного оборудования. Исследования были выполнены наиболее надежным способом с использованием передовых методов хроматографии и масс-спектрометрии (танDEMная масс-спектрометрия и измерение точной массы). Дифференциацию

позиционных изомеров и их дериватов проводили с использованием методов газожидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией низкого разрешения (ГХ-МС) и высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией высокого разрешения (ВЭЖХ-МС/МСВР). Для разделения критической пары изомерных соединений одной из серий применялся метод тонкослойной хроматографии (ТСХ). Установление химических структур и индивидуальности синтезированных соединений проводили с помощью элементного анализа, методов  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  ЯМР спектроскопии, ГХ-МС, ВЭЖХ-МСВР. Изучение особенностей протекания перегруппировки Мак-Лафферти проводилось с использованием метода ГХ-МСВР.

**На защиту выносятся следующие основные положения диссертации:**

- Пути масс-спектрометрического распада *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов серий NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr и NBOH под действием электронной ионизации и в результате диссоциации, индуцируемой соударениями. Взаимосвязь «структура-фрагментация».
- Алгоритм дифференциации позиционных изомеров по бензольному кольцу фенилэтильного фрагмента *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов каждой из шести серий на основе хроматографических параметров удерживания и масс-спектральных данных.
- Унифицированная методика дифференциации позиционных изомеров по бензольному кольцу фенилэтильного фрагмента для *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов серий NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr и NBOH с использованием методов газовой и высокоэффективной жидкостной хроматографии, а также масс-спектрометрии низкого и высокого разрешений.

**Личный вклад автора** заключался в постановке проблемы, целей и задач исследования, общем планировании работ, разработке подходов к выбору хроматографических и масс-спектрометрических условий разделения позиционных изомеров. Проведение экспериментальных исследований, обработка и анализ результатов выполнены либо лично автором, либо при его непосредственном участии. Систематизация результатов, их анализ, теоретическая интерпретация и разработка единой методики дифференциации позиционных изомеров осуществлялась непосредственно автором.

Опубликованные работы написаны в соавторстве с научным руководителем Шевыриным В.А.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов подтверждается использованием высокоточного сертифицированного оборудования Междисциплинарного центра протеомных исследований К(П)ФУ, Регионального научно-

испытательного центра «Фармэксперт» Казанского ГМУ Минздрава России, Инновационного центра химико-фармацевтических технологий УрФУ, а также статистической обработкой экспериментально полученных хроматографических параметров удерживания и масс-спектральных данных.

Основные результаты работы доложены и обсуждены: на Всероссийской научно-практической конференции на тему «Современные проблемы химической технологии биологически активных веществ» (г. Москва, 2016 г.), II-м ежегодном научно-практическом семинаре «Газовая и жидкостная хромато-масс-спектрометрия Agilent Technologies как инструмент в идентификационных исследованиях синтетических психостимуляторов и каннабимиметиков» (г. Москва, 2016 г.), Международной научно-практической конференции на тему «Актуальные аспекты химической технологии биологически активных веществ» (г. Москва, 2020 г.), Международной научной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (г. Екатеринбург, 2020 г.), X Съезде ВМСО IX Всероссийской конференции с международным участием «Масс-спектрометрия и ее прикладные проблемы» (г. Москва, 2021 г.).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе, 6 статей в рецензируемых изданиях, входящих в международные базы Scopus и WOS, 4 тезиса докладов.

**Структура и объем работы.** Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, шести глав результатов исследований и их обсуждения, заключения, списка используемых библиографических источников и двух приложений. Работа изложена на 162 страницах, содержит 50 рисунков, 3 фото, 2 схемы, 30 таблиц и список используемых библиографических источников из 124 наименований.

Автор выражает глубокую благодарность и признательность научным руководителям д.х.н., профессору Моржерину Ю.Ю. и к.х.н. Шевырину В.А., а также д.х.н., профессору Русинову В.Л., д.х.н., профессору Лебедеву А.Т., к.м.н., доценту Файзуллину Р.И., к.б.н. Григорьевой Т.В., д.м.н. Садыковой Р.Г., д.х.н., профессору Милюкову В.А. за помощь в выполнении настоящей диссертационной работы.

# ГЛАВА 1. СТРУКТУРА, СВОЙСТВА И МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ N-(2-ЗАМЕЩЕННЫХ)БЕНЗИЛ-2-ФЕНИЛЭТАНАМИНОВ (обзор литературы)

## 1.1.Общая характеристика класса фенилэтанаминов

Современный глобальный рынок наркотических средств продолжает характеризоваться появлением НПС, принадлежащих к различным химическим классам. Новые психоактивные соединения могут создаваться на основе их химического сходства с известными наркотиками (так называемые «дизайнерские» наркотики) или принадлежать к абсолютно новым классам соединений. В любом случае их действие на организм человека обуславливается их способностью связываться с определенными рецепторами, отвечающими за их галлюциногенный потенциал. Одним из самых распространенных классов НПС по всему миру являются производные фенилэтанаминов (синонимы: фенилэтиламины, фенэтиламины, фенетиламины, 2-фенилэтан-1-амины).

Класс фенилэтанаминов является не только одним из самых распространенных, он также характеризуется многообразием входящих в него соединений. Родоначальником этого класса соединений является фенилэтанамин.

По химическому строению фенилэтанамин классифицируют на: 1) замещенные по алкильной цепи; 2) замещенные по бензольному кольцу; 3) замещенные по аминогруппе (рисунок 1.1).

Большое число представителей класса фенилэтанаминов являются естественными компонентами организмов растений и животных. Один из известных природных фенилэтанаминов – мескалин (3,4,5-триметоксифенэтиламин) содержится в кактусе Рейот (*Lophophora williamsii*) и является галлюциногенным алкалоидом [1].

В 70–80 гг. XX века А. Шульгиным была синтезирована серия замещенных фенилэтанаминов со значительной психоделической и галлюциногенной активностью, и описано их действие [2]. Эта серия дизайнерских наркотиков пришла в свое время на рынок в качестве легальной альтернативы производным амфетамина, содержащим 3,4-метилendioксигруппу (МДМА, МДА и др.) или ЛСД, и получила большую популярность. К наиболее изученным соединениям этого класса можно отнести производные амфетамина, содержащие одну или несколько метоксигрупп и атом галогена в бензольном кольце, например, 2,5-диметокси-4-бром-амфетамин (ДОБ), 2,5-диметоксиамфетамин (2,5-ДМА) и др.) [3–6]. Особенно хорошо освещенными в научной литературе являются и фенилэтанамин из весьма популярного семейства 2С, содержащие метоксигруппы в положениях 2 и 5 бензольного кольца и различные липофильные заместители

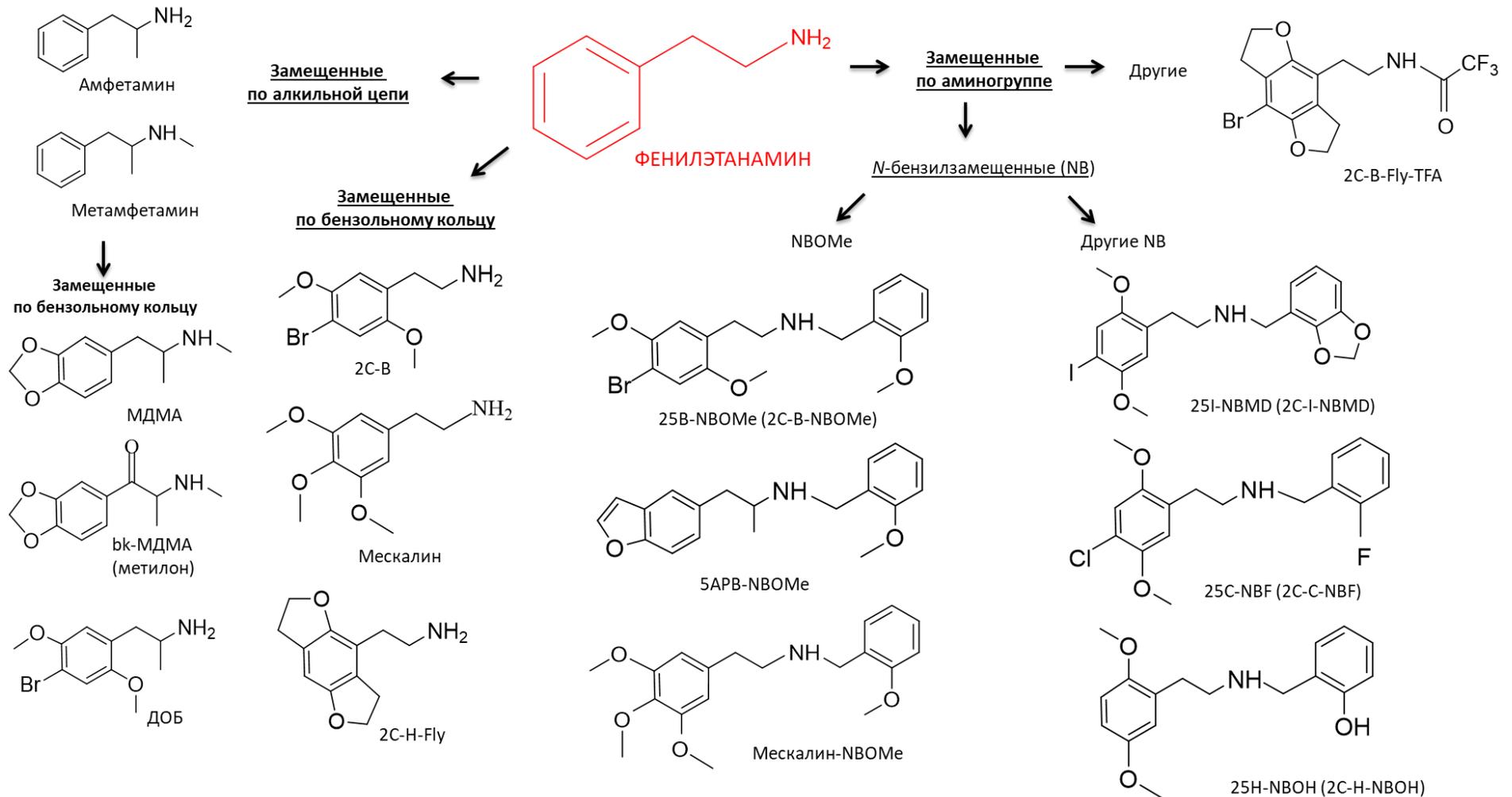


Рисунок 1.1 – Классификация фенилэтанамин

2С-Н-Флу – 1-(2,3,6,7-тетрагидробензо[1,2-*b*:4,5-*b'*]дифуран-4-ил)-2-аминоэтан; 25В-NBOMe – 2-(4-бром-2,5-диметоксифенил)-*N*-(2-метоксибензил)этанамин; 5 АРВ-NBOMe – 1-(бензофуран-5-ил)-*N*-(2-метоксибензил)пропан-2-амин; Мескалин-NBOMe – *N*-(2-метоксибензил)-2-(3,4,5-триметоксифенил)этанамин; 2С-В-Флу-TFA – *N*-трифторацетил-1-(8-бром-2,3,6,7-тетрагидробензо[1,2-*b*:4,5-*b'*]дифуран-4-ил)-2-аминоэтан; 25I-NBMD – *N*-[(2,3-метилendioксифенил)метил]-2-(4-йодо-2,5-диметоксифенил)этанамин; 25С-NBF – *N*-(2-фторбензил)-2-(4-хлор-2,5-диметоксифенил)этанамин; 25Н-NBOH – *N*-(2-гидроксибензил)-2-(2,5-диметоксифенил)этанамин.

в положении 4, такие, как, например, 4-бром-2,5-диметокси- $\beta$ -фенилэтанамин (2С-В), 2,5-диметокси-4-нитро- $\beta$ -фенилэтанамин (2С-Н) и др. [7–14]. В настоящее время большинство из них являются запрещенными во многих странах мира.

Известно, что для «дизайнерских» фенилэтанаминов структура с двумя метоксигруппами в положениях 2 и 5 является оптимальной для придания этим соединениям высокой аффинности, а введение в положение 4 липофильного заместителя (метильного, метокси-, галогена и т.д.) усиливает сродство к 5-НТ<sub>2А</sub> рецептору, и, следовательно, увеличивает галлюциногенный потенциал [15]. Так, например, 2,5-диметоксипроизводное амфетамина является самым мощным из серии ДМА, обладая при этом в 5 раз меньшим сродством к 5-НТ<sub>2А</sub> рецепторам по сравнению с 2,4,5-ТМА [16].

По своему фармакологическому действию сам фенилэтанамин, как и многие представители этого класса, обладает стимулирующими свойствами, и имеют низкий галлюциногенный потенциал [17]. Большинство же дизайнерских фенилэтанаминов [3-14,17], являясь частичными или полными агонистами рецепторов серотонина 5-НТ<sub>2А</sub>, проявляют свойства сильных психотомиметиков [18–20].

## **1.2. *N*-((2-замещенные)бензил)фенилэтанамин, их структура и свойства**

*N*-((2-замещенные)бензил)фенилэтанамин представляют собой сравнительно новое семейство синтетических соединений, которые были выведены на нелегальный рынок в 2011 году и получили высокую популярность среди потребителей. Одной из таких групп соединений стала серия NBOMe, представители которой впервые были синтезированы в 2003 году Ральфом Хеймом в Свободном университете Берлина в рамках научной работы по синтезу и фармакологии агонистов рецепторов серотонина 5-НТ<sub>2А</sub> [21-29]. Интерес к созданию таких препаратов, по-видимому, будет проявляться и в дальнейшем, поскольку 5-НТ<sub>2А</sub> рецепторы связаны со сложными видами деятельности, включая память и когнитивные процессы. Они также участвуют в патофизиологии аффективных расстройств, таких как депрессия и шизофрения [28,30]. Серия NBOMe создавалась на основе «классических» структур соединений семейства 2С, содержащих две метоксигруппы в положениях 2 и 5 бензольного кольца, путем замены атома водорода аминогруппы на *N*-2-метоксибензильный заместитель, например, 25Н-NBOMe, 25В-NBOMe и др. (рисунок 1.2).

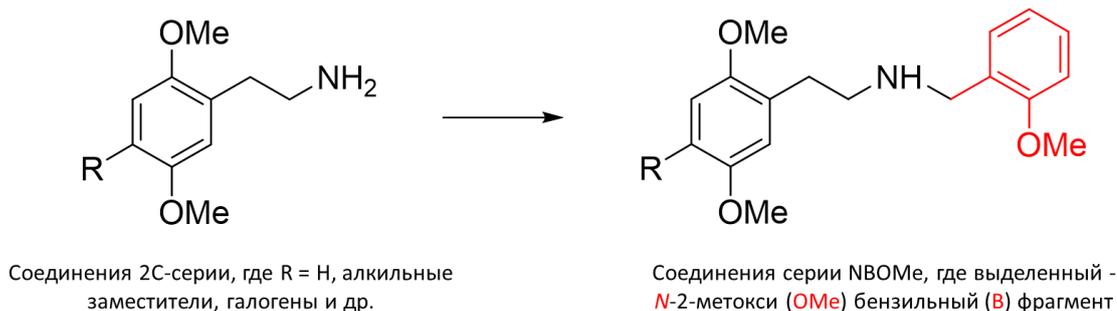


Рисунок 1.2 – Структура соединения 2С-серии и его *N*-2-метоксибензильного производного (NBOMe)

Введение *N*-2-метоксибензильного заместителя существенно увеличило и без того высокое сродство *in vitro* соединений семейства 2С к рецепторам серотонина [20]. Поскольку сродство к рецептору 5-НТ<sub>2А</sub> коррелирует с галлюциногенным потенциалом наркотиков, такие соединения как, например, 25В-NBOMe, *N*-(2-метоксибензил)-2-(4-хлор-2,5-диметоксифенил)этанамин (25С-NBOMe), 25I-NBOMe, 25H-NBOMe и др. ожидаемо оказались чрезвычайно мощными галлюциногенами *in vivo* [20,28,30,31]. Поэтому с целью незаконного употребления этих веществ в качестве наркотических средств соединения этой группы чаще всего наносятся в виде растворов в дозах по несколько миллиграмм на различные носители, например, фрагменты перфорированной бумаги или картона, называемые марками, и зачастую выдаются за LSD. Отмечается способность препаратов NBOMe, наряду с более высокими уровнями галлюцинаций и бреда по сравнению с препаратами 2С, оказывать стимулирующие эффекты на психику и сердечно-сосудистую систему, что в случаях острых отравлений сопровождается тахикардией, гипертонией, расширением зрачков, возбуждением, судорогами и гипертермией [20]. Употребление препаратов NBOMe стало в ряде случаев причиной тяжелых отравлений и даже смертей, что привело к их законодательному запрещению [31-36].

По мере включения в перечень запрещенных известных соединений серии NBOMe, на нелегальном рынке стали появляться новые структурные модификации, связанные с изомерией метоксигруппы в *N*-бензильной группировке [37,38] (рисунок 1.3), с заменой метоксигруппы на 2,3-метилендиокси- (NBMD), окси- (NBON) группы [39,40] или некоторые галогены (NBF) [41,42] (рисунок 1.1), что сохранило высокое сродство к 5-НТ<sub>2А</sub> рецепторам и галлюциногенную активность по сравнению с незамещенными аналогами [43-46]. Так, например, соединения серии 25Х-NBF, имеющие классическое 2,4,5-замещение фенильного кольца фенилэтильного фрагмента молекулы, закономерно проявляют мощный психотомиметический эффект, подобно соединениям группы NBOMe, и обладают высокой

токсичностью [41,47], что, в конечном счете, также привело к их законодательному запрещению во многих странах (России, Швеции, Японии) [47-49].

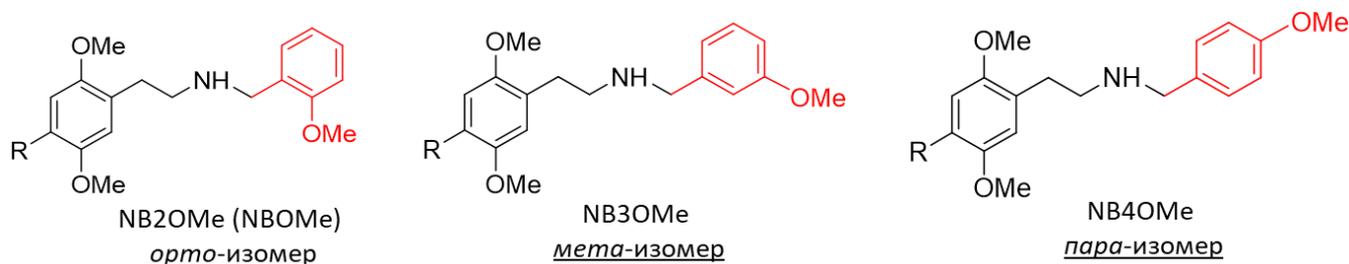


Рисунок 1.3 – Региоизомерия в *N*-метоксибензильном фрагменте на примере соединений NBOMe (R = -H, -Br, -Cl, -I, -NO<sub>2</sub>, -Me, -Et, -Pr, -EtS, -iPrS, -PrS) [37,38]

Наряду с этим в нелегальном обороте продолжают появляться соединения с новым дизайном, который связан с заменой 2,5-диметоксибензольной группировки на бензофурановую (5-APB-NBOMe), 4-алкилбензольную, 3,4-диметоксибензольную или триметоксибензольную (Мескалин-NBOMe или *N*-(2-метоксибензил)-2-(2,4,6-триметоксифенил)этанамин (2,4,6-ТМРЕА-NBOMe)) [20,50,51], а также с увеличением количества метоксигрупп в бензольном ядре [25] (рисунок 1.1).

### 1.3. Методы определения соединений класса фенилэтанамин и их производных

Анализ наркотических средств, к которым относятся запрещенные к обороту фенилэтанамин и их производные [36], заключается, прежде всего, в определении качественного состава представленных на исследование объектов. Определение количественного содержания в большинстве случаев не требуется, ввиду особой опасности для общества этих НС или ПВ, а также отсутствия стандартных образцов. Таким образом, целью анализа НС или ПВ является установление факта наличия запрещенного компонента независимо от его содержания в исследуемом объекте. Дальнейший результат идентификации основан на знании индивидуальной химической структуры определяемого аналита. Возможность положительной идентификации целевого компонента зависит от имеющейся в распоряжении эксперта справочной или научной информации в виде параметров хроматографического удерживания, спектральных данных и т.п., представляющей собой аналитические характеристики [52]. В случае отсутствия такой справочной информации идентификация соединения становится невозможной без интерпретации зарегистрированных спектров по установлению структуры соединений.

#### 1.3.1. Обзор методов определения наркотических средств

Существующие традиционные схемы определения НС предполагают поэтапное проведение анализа минимум двумя независимыми методами, один из которых используется

для проведения предварительного исследования, а другой – для подтверждающего анализа [52-54]. К предварительным методам анализа относятся тесты с использованием цветных капельных реакций, иммунохимические методы, УФ-спектроскопия. Промежуточное положение по идентификационной надежности занимают хроматографические методы, такие как тонкослойная, газовая и высокоэффективная жидкостная хроматография, широко применяемые как при проведении скрининговых исследований, так и для подтверждения результатов предварительного анализа. К подтверждающим методам анализа относятся масс-спектрометрия, ИК- и ЯМР- спектроскопия.

Так как по своему химическому составу объекты анализа чаще всего представляют собой смеси естественного или искусственного происхождения, то без применения хроматографических методов, позволяющих разделить смесь веществ на составляющие ее компоненты, не обходится ни один анализ НС [52-58]. Метод ТСХ обладает такими преимуществами как высокая производительность по числу одновременно анализируемых проб, простота исполнения, достаточная для многих случаев применения разделяющая способность, и, наконец, возможность визуализации хроматографических зон бесцветных разделенных веществ путем обработки тонкослойной пластинки разнообразными проявляющими реагентами [59]. Тем не менее, все положительные результаты, полученные этим методом, должны рассматриваться лишь как основание для анализа исследуемого объекта подтверждающими методами с целью исключения ложных положительных результатов [52, 59]. Существенным ограничением для применения метода ТСХ является необходимость совместного хроматографирования с анализируемой пробой стандартных образцов определяемых веществ, так как на воспроизводимость численных значений параметров удерживания может оказывать влияние широкий ряд случайных факторов [52, 58]. Это ограничение серьезно снижает эффективность метода при анализе проб неизвестного состава, а при отсутствии стандартных образцов получить положительный результат идентификации невозможно в принципе. В таком случае метод ТСХ может служить лишь как средство пробоподготовки с целью проведения дальнейшей идентификации аналита.

Доминирующее положение в анализе сложных смесей органических соединений занимают методы ГХ и ВЭЖХ. Это произошло благодаря разнообразию используемых неподвижных и подвижных фаз, а также современному аппаратному оформлению, обеспечивающему высокую точность потока подвижной фазы и поддержания температурных режимов анализа. Другим положительным моментом является наличие разнообразных детекторов с низким пределом обнаружения и возможность компьютерной обработки данных. Методы характеризуются высокой скоростью, воспроизводимостью и

селективностью анализа многокомпонентных смесей, позволяют использовать для идентификации аналитов справочные или полученные в конкретной лаборатории с использованием стандартных образцов данные по параметрам хроматографического удерживания [52, 58, 60]. Обычно для определения НС методом ГХ используют хроматографические колонки с неполярной или слабо полярной неподвижной жидкой фазой. Большинство анализов проводится на колонках со 100%-диметилполисилоксановой фазой типа НР-1 или содержащей привитые фенильные группы - колонки с (5%-дифенил)-95%-диметилполисилоксановой фазой типа НР-5 [52–59]. Возможности определения соединений методом ГХ ограничены летучестью и термической стабильностью определяемых компонентов. В ряде случаев метод требует проведения дополнительной дериватизации пробы с целью перевода определяемых соединений в стабильную или летучую форму [52, 53, 60]. Этим недостатком лишен метод ВЭЖХ, при котором определение НС проводится на обращенно-фазных сорбентах, чаще на силикагеле, модифицированном октадецильными группами ( $C_{18}$ ) [52–59]. В качестве подвижной фазы используются различные по составу смеси на основе воды с ацетонитрилом или метанолом с применением при необходимости модифицирующих добавок. Идентификационная надежность хроматографических методов снижается при анализе многокомпонентных смесей неизвестного состава из-за существующей вероятности получения ложных положительных результатов идентификации вследствие наложения хроматографических пиков соединений с близкими параметрами удерживания [60]. Для повышения надежности идентификации необходимо использование минимум двух различных хроматографических методов или вариантов хроматографического разделения. Как правило, при проведении хроматографического анализа НС используются пламенно-ионизационный детектор (в варианте ГХ) или УФ-детектор (в варианте ВЭЖХ), а также масс-спектрометрические детекторы [52–59].

Особое значение для определения наркотиков имеют масс-спектрометрические детекторы, позволяющие не только зарегистрировать с низкими пределами обнаружения выходящие из хроматографической колонки компоненты и определить их параметры удерживания, но и получить информацию о химической структуре этих веществ [59–61]. Применение масс-спектрометрии позволяет создавать методики с характеристиками, наилучшими в аналитической химии, а сочетание с хроматографией дополнительно увеличивает селективность анализа [60, 62, 63]. Комбинация масс-спектрометра с газовым или жидкостным хроматографом существенно повышает надежность идентификации благодаря регистрации и использованию специфичной характеристики вещества, каковой является масс-спектр, в дополнение к хроматографическим параметрам удерживания. Наиболее широкое применение в качестве основного метода анализа НС получила ГХ-МС

низкого разрешения с использованием источника ИЭ и квадрупольного детектора. Это связано с тем, что подавляющее большинство НС обладает достаточной летучестью и имеет весьма характерные и воспроизводимые масс-спектры ИЭ, позволяющие уверенно идентифицировать соединения по результатам сопоставления зарегистрированных и справочных масс-спектров, а использование компьютерного поиска на основе библиотек масс-спектров существенно облегчает идентификацию [52, 59, 61]. Таким образом, метод ГХ-МС является достаточно простым, быстрым, надежным инструментом для идентификации органических соединений при наличии соответствующей аналитической информации в виде масс-спектрометрических данных и хроматографических параметров удерживания. Однако, в том случае, если отсутствуют данные об аналитических сигналах, однозначно характеризующих какое-либо соединение, то процедура идентификации серьезно осложняется. Тем не менее, поскольку масс-спектр несет в себе информацию о структуре соединения, то интерпретация данных спектра, основанная на закономерностях образования ионов, позволяет в ряде случаев сделать вывод о строении вещества, либо провести его групповую идентификацию [52, 60, 61, 63]. В случае исследования новых видов соединений, аналитические характеристики которых неизвестны, необходимо привлечение дополнительных более информативных, хотя и дорогостоящих, методов, таких как МСВР и ЯМР спектроскопия [53]. Разумеется, метод МСВР в сочетании с ГХ или ЖХ может использоваться и для проведения рутинного определения известных НС в объектах анализа, что делает идентификацию еще более надежной [60, 63]. Однако использование метода спектроскопии ЯМР целесообразно для установления структуры ранее не встречавшихся соединений; применение его в качестве стандартного метода анализа НС вряд ли можно считать целесообразным в связи с его высокой стоимостью, временными затратами, низким пределом обнаружения и необходимостью выделения индивидуальных компонентов для проведения исследования [53, 64].

### ***1.3.2. Аналитические методы определения соединений класса фенилэтанаминов и их производных, применяемые в экспертных лабораториях***

Как уже отмечалось выше, фенилэтанамины и его производные [53, 54] представляют собой одну из наиболее широко распространенных групп НПС. Качественное разнообразие соединений способствовало развитию аналитической химии производных фенилэтанаминов, прежде всего, для целей криминалистики. Поэтому можно отметить, что методы и методики определения этих соединений, а также их метаболитов, развиваются и совершенствуются в течение значительного промежутка времени.

Определение соединений класса фенилэтанаминов проводится методами, традиционно используемыми для анализа НС [52-54, 58, 65, 66], прежде всего методами ТСХ, ГХ и ВЭЖХ, в том числе с масс-спектрометрическим детектированием.

#### Метод ТСХ

ТСХ - низкочувствительный, быстрый и высокочувствительный метод допускает возможность выбора как неподвижной, так и подвижной фазы и подходит для исследования широкого круга веществ как в виде оснований, так и в виде солей, начиная с наиболее полярных и заканчивая неполярными соединениями. Для каждого соединения, содержащегося в пробе, можно рассчитать коэффициент удерживания ( $R_f$ ), что позволит провести предварительное разграничение соединений в пределах класса целевых веществ. Однако, ТСХ не рассматривается в качестве подтверждающего теста и применяется только как скрининговый метод.

Метод ТСХ успешно используется для качественного анализа некоторых производных фенилэтанамина (амфетамина, МДМА, ДОБ, метамфетамина и др.), позволяя надежно их идентифицировать, благодаря наличию стандартных образцов, специфичных цветных качественных реакций и применению различных вариантов хроматографических систем растворителей, например, толуол-этанол-триэтиламин 9:1:1, хлороформ-ацетон-этанол-25%-ный водный раствор аммиака 20:20:3:1, метанол-концентрированный раствор аммиака 100:1,5 и др. [53, 54, 65, 66]. Для извлечения целевых соединений используют метанол, что обеспечивает достаточную экстракцию [53, 54]. Для пробоподготовки образца можно также использовать дистиллированную воду, затем проводить экстракцию хлороформом с добавлением нескольких капель 25%-ного водного раствора аммиака до pH =9-10 [65, 66].

Для хроматографирования используют пластины с немодифицированным слоем силикагеля, такие как Silufol, Sorbfil, Merck или аналогичные. На пластину наносятся исследуемые пробы, эталонный раствор и растворитель (в качестве отрицательной контрольной пробы). После окончания хроматографирования пластину сушат при 50 °С в течение 10 мин, а затем выявляют хроматографические зоны по гашению флуоресценции при 254 нм и проявляют реактивом Марки (9 частей серной кислоты и 1 часть 40% раствора формалина) или раствором нингидрина (0,5 г нингидрина в 40 мл ацетона или этилацетата).

ГХ-МС – один из наиболее распространенных комбинированных методов, применяемых в судебной экспертизе для идентификации образцов различных классов соединений, в том числе и производных фенилэтанаминов, который может быть использован как подтверждающий метод. Он включает два независимых способа анализа (хроматографическое разделение и масс-фрагментацию). Идентификация с использованием

ГХ-МС осуществляется путем сопоставления времени или индекса удерживания и масс-спектра аналита с аналогичными показателями эталона, в качестве которых могут быть использованы как стандартный образец вещества, так и полученные в аналогичных условиях справочные данные.

Пробоподготовку образцов, содержащих фенилэтанамины, для исследования методом ГХ или ГХ-МС проводят, растворяя исследуемое вещество в метаноле (концентрация 1 мг/мл), а затем хроматографируют. Хроматографическое разделение большинства фенилэтанаминов осуществляют на капиллярных колонках типа HP-5 (5% фенил - 95% диметилполисилоксан) или HP-1 (100% диметилполисилоксан), а использование масс-спектров позволяет проводить надежную идентификацию компонентов при низких пределах обнаружения и селективности анализа [53, 54, 65, 66]. Количественное определение соединений проводят методом внутреннего стандарта на хроматографах с пламенно-ионизационным детектором, применяя в качестве внутреннего стандарта эйкозан, тетракозан или другие подходящие *n*-алканы [53, 54]. Достоверность идентификации фенилэтанаминов повышается за счет высокой специфичности масс-спектров трифторацетильных, метильных и др. дериватов, получаемых для этих соединений при проведении подготовки пробы к анализу [53]. Получение дериватов особенно желательно, когда масс-спектр исходной молекулы дает мало информации для целей идентификации. Масс-спектры большинства фенилэтанаминов обладают фрагментными ионами с низкими значениями отношения  $m/z$ , низкой интенсивностью сигналов и только одним фрагментным ионом с большим относительным содержанием (основной пик). Получение дериватов обычно приводит к появлению в масс-спектрах фрагментных ионов с большими значениями  $m/z$  и с большей интенсивностью. Наряду с этим увеличивается интенсивность сигнала молекулярного иона. Ионы с большой массой являются более специфичными и обладают большей ценностью для идентификации, поскольку им не мешают фоновые ионы, возникающие за счет частичной дегградации неподвижной фазы в колонке, и другие загрязнения. В случае получения ТФА дериватов наиболее удобным вариантом пробоподготовки является следующий: к 3-4 мг образца добавляют 0.2 мл ангидрида трифторуксусной кислоты и выдерживают смесь в течении 10 минут в закрытой склянке при комнатной температуре [65].

Для хроматографического разделения фенилэтанаминов в экспертных лабораториях используют различные режимы программирования температуры термостата хроматографической колонки. Следует отметить, что для разделения таких соединений начальная температура термостата колонки должна быть достаточно низкой с учетом высокой летучести фенилэтанаминов в форме свободного основания [53]. В методических рекомендациях для экспертных подразделений [65, 66] целевые фенилэтанамины

(амфетамин, МДМА, метамфетамин, 2С-В и др.), а также их ТФА дериваты предлагается хроматографировать на колонке типа НР-1 длиной 12-20 м, диаметром 0.2-0.3 мм при следующих условиях: начальная температура 100 °С, нагрев со скоростью 10 °С в минуту до 280 °С с использованием пламенно-ионизационного детектора и гелия в качестве подвижной фазы. В других методических рекомендациях [53] важнейшие фенилэтанамины рекомендуют разделять на колонках типа НР-1 либо НР-5 длиной 10-30 м, диаметром 0.2-0.53 мм, толщиной фазы 0.1-0.5 мкм с использованием другого температурного режима: начальная температура 60 °С, выдержка при начальной температуре в течение 0.5 минут, нагрев со скоростью 12 °С в минуту до 280 °С и выдержка в течение 30 минут при достигнутой температуре, где также применяется пламенно-ионизационный детектор и гелий в качестве подвижной фазы. В [54] хроматографирование проводится с помощью колонки типа НР-5 (30м x 0.25 мм x 0.25 мкм) в режиме термостата колонки: начальная температура 90 °С, выдержка при начальной температуре в течение 1 минуты, нагрев со скоростью 8 °С в минуту до 300 °С, выдержка в течение 10 минут при конечной температуре с использованием масс-спектрометрического детектора и гелия в качестве подвижной фазы. Очень хорошее разделение фенилэтанаминов (например, 2,5-диметокси-4-этилфенетиламина (2С-Е)) и сопутствующих соединений было достигнуто на той же хроматографической колонке типа НР-5 длиной 30 м при следующем температурном режиме: выдержка при начальной температуре 70 °С в течение 1 минуты, нагрев со скоростью 15 °С в минуту до 295 °С и выдержка при этой температуре 15 минут. В качестве газа-носителя применялся гелий со скоростью 1 мл в минуту [67]. Метод ГХ-МС нашел широкое применение и для определения производных фенилэтанамина, и в особенности соединений 2С серии и их метаболитов, содержащих карбоксильные и гидроксильные группировки, в различных объектах биологического происхождения, например, в плазме крови или моче [1, 3, 7-9, 11, 12]. Хроматографическое разделение метаболитов ряда производных фенилэтанамина проводится на капиллярных колонках с теми же типами неподвижных фаз и практически в аналогичных температурных режимах термостата колонки.

Помимо ГХ еще одним эффективным методом разделения, широко применяющимся при судебно-экспертном анализе, является ВЭЖХ. Для обеспечения простоты приготовления пробы, наилучшей воспроизводимости и обнаружения при анализе производных фенетиламина рекомендуется использовать хроматографию с обращенной фазой. Самой универсальной и многофункциональной колонкой является колонка, наполненная силикагелем с привитыми октадецильными группами (C<sub>18</sub>) [53, 54]. В качестве подвижной фазы, как правило, используются смеси воды с метанолом или ацетонитрилом в

изократическом или градиентном режимах. Для проведения анализа определяемые вещества растворяют в метаноле или ацетонитриле, УФ детектирование аналитов осуществляют на различных длинах волн в диапазоне от 210 нм до 280 нм. При необходимости количественного определения каждого аналита проводят градуировку детектора по стандартным образцам методами абсолютной градуировки или внутреннего стандарта [53, 54].

Так, в [53] разделение замещенных по алкильной группе производных фенилэтанамина (амфетамина и метамфетамина) рекомендуется проводить при изократическом или градиентном элюировании подвижной фазой метанол – вода с использованием фосфатного буфера (pH=2-3,2) на аналитической колонке с фазой C<sub>18</sub> (диаметр зерна сорбента 5 мкм) длиной 300 мм и диаметром 5.0 мм. Общее время анализа составляет менее 30 минут при любом значении потока подвижной фазы от 0.1 до 2.0 мл в минуту.

Для замещенных по бензольному кольцу фенилэтанаминов (МДМА, 2 С-В, мескалина и др.) рекомендуется применять изократический режим элюирования и аналогичную колонку, но с меньшим диаметром зерна сорбента (3 мкм), что позволяет добиться высокой эффективности разделения на более короткой колонке (150 мм) и сократить время анализа до 10 минут. В качестве подвижной фазы используется метанол - 10 мМ формиата аммония в качестве буфера (pH=3.5) в соотношении 28 : 72; поток подвижной фазы 0.8 мл в минуту [54].

Идентификация соединений в обоих случаях осуществляется по временам удерживания и их УФ-спектрам [53, 54].

ВЭЖХ-МС-МС – это эффективный метод подтверждающего анализа, который сочетает в себе функции разделения обычной ВЭЖХ с детекционными возможностями тандемного масс-спектрометра, что существенно повышает избирательность. Низкие пределы детектирования этого метода позволяют проводить анализ остаточных количеств и таких биологических образцов, как кровь и волосы. Обладая минимальными пределами обнаружения и избирательностью, ВЭЖХ-МС-МС пригоден как для качественного, так и для количественного определения компонентов в изъятых материалах и биологических образцах, в том числе при проведении быстрых скрининговых исследований больших партий образцов. Пример такого скринингового метода разделения менее чем за 8 минут и идентификации семи замещенных фенилэтанаминов приведен в [54]. Хроматографирование проводится при комнатной температуре на колонке с фазой C<sub>18</sub> (75 мм × 4.6 мм × 3.5 мкм) путем градиентного элюирования со скоростью потока 0.6 мл в минуту подвижной фазой вода – ацетонитрил (95:5), 0.1% р-р муравьиной кислоты (А) - ацетонитрил – вода (95:5),

0.1% р-р муравьиной кислоты (В) по следующей программе: исходные условия 90% А : 10% Б, выдержка 2 минуты; затем линейный градиент 90% А : 10% В до 60% А : 40% Б 2-7 минут, затем выдержка в течение 2 минут. Метод масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (муравьиная кислота в этом случае используется в качестве ионизирующего агента) в режиме положительно заряженных ионов успешно был использован для качественного и количественного определения семи аналитов (режим мониторинга множественных реакций (MRM)).

ИК-спектроскопия с Фурье преобразованием (ИКСФП) широко применяется для качественного, а в последнее время и для количественного определения и изучения структуры некоторых замещенных фенилэтанаминов. Так, например, синтетический катинон мефедрон был однозначно идентифицирован на основании его уникального ИК-спектра [54, 68]. Анализ с помощью ИКСФП может быть чрезвычайно полезным методом быстрого скрининга таблеток и порошков, предоставляя данные об однородности таблеток или наличии смешанных партий. Существенным недостатком этого метода является невозможность идентифицировать целевой аналит (аналиты) из смеси без предварительного выделения.

ЯМР спектроскопия – это эффективный аналитический метод, который может быть использован для установления молекулярной структуры и определения степени чистоты различных по структуре соединений класса фенилэтанаминов [54, 69]. Полная идентификация молекулы может быть определена с помощью ЯМР-экспериментов, включающих одномерные спектры протона  $^1\text{H}$  и углерода  $^{13}\text{C}$  и комбинацию двумерных корреляционных экспериментов, в частности NOESY (спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера) и НМРС (гетероядерная многоквантовая корреляция).

Хотя ЯМР спектроскопия является мощным методом для установления структуры органических соединений, она имеет ограничения при анализе биологических проб, многокомпонентных смесей и следовых количеств веществ, поскольку для анализа требуется большое количество аналитов. Эти ограничения в сочетании с высокой стоимостью оборудования серьезно ограничили распространение приборов ЯМР в экспертных лабораториях. В экспертных и токсикологических лабораториях, занимающихся исследованием НС, психотропных и психоактивных веществ, хроматографические и масс-спектрометрические методы используются в качестве стандартных методов для идентификации структуры и дифференциации изомеров, благодаря их высокой надежности, возможности разделения соединений в смеси при детектировании в низких концентрациях.

Капиллярный электрофорез (КЭ), как и ВЭЖХ, не включает стадии получения производных и экстракции, поэтому для анализа некоторых замещенных фенилэтанаминов

(амфетаминов, метамфетаминов и их производных) может быть более предпочтителен, чем ГХ. В отличие от ВЭЖХ, КЭ обеспечивает более высокую степень разрешения аналитов, что сокращает время проведения анализа. Применение капилляров с динамическим покрытием приводит к существенному повышению точности, пиковой эффективности и сокращению времени разделения аналитов по сравнению с сопоставимыми методами, в которых используются капилляры без покрытия. Кроме того, применение капилляров с динамическим покрытием позволяет провести быстрый хиральный анализ пробы [53].

В [70] успешно применяют зонный КЭ для разделения некоторых замещенных по алкильной группе фенилэтанаминов (МДА, МДМА, эфедрин и др.). Их идентификация осуществляется по времени удерживания и УФ-спектрам, зарегистрированным с помощью УФ-детектора с диодной матрицей (190–350 нм). Метод КЭ в сочетании с масс-спектрометрическими экспериментами успешно применяется для изучения метаболизма 2,5-диметокси-4-йодо-β-фенетиламина в моче крыс [8].

Несмотря на некоторые преимущества, КЭ малоприменим в судебных и химико-токсикологических лабораториях из-за ограничения его использования для образцов, плохо растворяющихся в водных или разбавленных водно-спиртовых растворах, а также из-за невысокой чувствительности регистрируемого в капилляре сигнала благодаря малой длине оптического пути.

### **1.3.3. Методы определения**

#### ***N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов**

В настоящее время наиболее распространенными на мировом нелегальном рынке НПС среди соединений класса фенилэтанаминов являются *N*-(2-замещенные)бензил-2-(диметоксифенил)этанамины (далее - NBX), и в особенности *N*-(2-метоксибензил)-2-(диметоксифенил)этанамины - соединения серии NBOMe с классическим 2,5-диметокси- и 4-галоген-замещением в фенильном кольце фенилэтильного фрагмента молекулы (25B-NBOMe и др.). Появившись в незаконном обороте в 2011 году, они до 2015 года не являлись в России объектами аналитического контроля, в связи с чем отсутствовали какие-либо экспертные методики их определения, позволяющие идентифицировать эти соединения методами, традиционно используемыми в экспертных лабораториях. Долгое время сведения о соединениях NBOMe и их идентификаторы присутствовали только в научной литературе и ограничивались описанием их синтеза и фармакологической активности, а аналитические сигналы некоторых из этих соединений были представлены лишь спектрами ЯМР, которые практически не используются аналитиками [19, 71]. Первые зарубежные публикации, посвященные анализу объектов, содержащих NBOMe и некоторые его аналоги, приходится на 2013-2014 гг [23, 25, 34, 37-39].

Соединения группы NBOMe являются наиболее изученными среди всех известных *N*-бензилзамещенных. Для многих из них в настоящее время имеются аналитические данные в виде ЯМР- и ИК- спектров, масс-спектрометрических данных, в том числе высокого разрешения [21, 23-25, 28, 31-34, 37-39]. В меньшей степени в литературе встречаются аналитические сведения для соединений серий NBMD [39] и NBOH [21, 43]. Так, только для единственного представителя группы NBMD, соединения 25I-NBMD, впервые обнаруженного на нелегальном рынке в 2012 году, имеются масс-спектрометрические данные, полученные методом ГХ-МС и ВЭЖХ-МСВР с использованием источников ионизации ИЭ и ИЭР [39]. Данные, подтверждающие структуру соединений, в виде ЯМР спектров и основных сигналов ИЭ-МС, опубликованы для 2-(4-бром-2,5-диметоксифенил)-*N*-(2-гидроксибензил)этанамина (25B-NBOH), *N*-(2-гидроксибензил)-2-(4-йод-2,5-диметоксифенил)этанамина (25I-NBOH), *N*-(2-гидроксибензил)-2-(4-циано-2,5-диметоксифенил)этанамина (25CN-NBOH) [21, 43]. Однако аналитических характеристик в виде хроматографических параметров удерживания и подробной масс-спектрометрической информации, позволяющей достоверно идентифицировать эти соединения, в литературе не найдено. Еще менее изучены *N*-(галогенобензил)замещенные фенилэтанамины семейств NBF, NBCl и NBBr. Так, имеются лишь единичные литературные сведения, характеризующие 2-(4-бром-2,5-диметоксифенил)-*N*-(2-фторбензил)этанамин (25B-NBF), 25C-NBF, 25I-NBF и их метаболиты в организме человека, полученные с использованием метода жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии высокого разрешения [41, 42]. Для представителя семейства NBOMe (F), соединения 2-(4-бром-2,5-диметоксифенил)-*N*-(2-(трифторметокси)бензил)этанамина (25B-NBOMe (F)), имеются данные по его идентификации, включая спектры ядерного магнитного резонанса, температуру плавления и масс-спектры ИЭ, представленные в цифровом виде, что недостаточно для детального сравнительного анализа соединений с похожей структурой [21].

Для качественного определения большинства НПС, в том числе и *N*-((2-замещенных)бензил)фенилэтанамин, как правило, традиционно применяется метод ГХ-МС, для скрининга и количественной оценки – метод жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС) с использованием тройных квадрупольных (QQQ) масс-анализаторов. Сравнительно недавно получил популярность метод масс-спектрометрии высокого разрешения (МСВР) в сочетании с ГХ или ЖХ, благодаря своей способности точно измерять массы и работать в режиме комплексного полного МС и МС/МС сканирования, что позволило устанавливать наличие новых представляющих интерес аналитов в образцах или биологических матрицах без необходимости повторной экстракции и повторного анализа при применении целевого или нецелевого скрининга. В

общем случае тандемные (МС/МС) эксперименты под действием ДИС, позволили изучать фрагментацию с целью выяснения предполагаемой структуры НПС с последующим подтверждением методом ЯМР- или ИК- спектроскопии. Высокая селективность результатов анализа и надежность идентификации обеспечивается за счет мониторинга комбинации параметров: времени удерживания аналита, значения массы соответствующего аналиту иона-предшественника, и значений масс образующихся из него в результате фрагментации ион-продуктов (МС/МС-спектр). Наиболее интенсивные ион-продукты используются для количественного определения аналитов после градуировки детектора с использованием в качестве внутренних стандартов дейтерированных аналогов определяемых соединений.

Наиболее распространенным при определении соединений серии NBX остается метод ГХ-МС, за исключением случаев отсутствия справочных данных о хроматографических параметрах удерживания и масс-спектрах соединений. Так, в одной из первых публикаций по определению соединений 25I-NBOMe и 25I-NBMD предлагается хроматографировать указанные аналиты с использованием колонки типа HP-5 (30 м x 0.25 мм x 0.25 мкм) при следующих условиях: начальная температура 75 °С; выдержка при начальной температуре 1 минута, нагрев со скоростью 25 °С в минуту до 280 °С, выдержка при конечной температуре 20.8 минут с использованием масс-спектрометрического детектора и гелия в качестве подвижной фазы [39]. Другие авторы рекомендуют проводить разделение ряда *N*-(2-метоксибензил)-2-(2,5-диметоксифенил)этанаминов с различными липофильными заместителями в положении 4 фенилэтильного фрагмента молекулы (алкилами, тиоалкилами, галогенами) и их региоизомеров на капиллярной колонке типа HP-1 с аналогичными параметрами, но более высокой начальной температурой (100 °С) и меньшей скоростью нагрева (6 °С/мин.) [37]. В работе [50] для хроматографического разделения некоторых соединений NBOMe, таких как 3,4-диметоксиамфетамин-NBOMe, 4-метилметамфетамин-NBOMe, 5-APB-NBOMe и др. также успешно была использована капиллярная колонка типа HP-1 при начальной температуре термостата 80°С и последующим повышением температуры до 280°С со скоростью 15°С в минуту. Более поздние публикации также рекомендуют подобные условия хроматографирования с использованием хроматографических колонок HP-5 или HP-1 при масс-спектрометрическом детектировании соединений NBX [72, 73].

Применение метода ГХ-МС для идентификации *N*-((2-замещенных)бензил)фенилэтанаминов не дает положительного результата при отсутствии справочных данных о масс-спектрах соединений. Поэтому в таких случаях используют комплекс методов структурного анализа, включая, например, ЯМР спектроскопию и МСВР, с последующей интерпретацией данных. Следует отметить, что данные об использовании ГХ

в сочетании с МСВР для анализа НПС, в том числе и соединений серии NBX, встречается в научной литературе сравнительно редко. Так, авторы [74] сообщили об использовании тандемной квадруполь-времяпролетной масс-спектрометрии на основе газовой хроматографии с химической ионизацией при атмосферном давлении для обнаружения следовых количеств производных фенилэтанамина (мефедрона, метилона и др.) в крови овец. Ряд статей были посвящены установлению структуры новых синтетических каннабиноидов с использованием ГХ и ЖХ в сочетании с МСВР [75, 76]. В [73] сообщается об идентификации НПС дихлоропана с помощью метода тандемной квадруполь-времяпролетной масс-спектрометрии на основе газовой хроматографии, структура которого была независимо подтверждена методом ЯМР-спектроскопии. Также комбинация ГХ и ЖХ в сочетании с тандемным квадруполь-времяпролетным масс-спектрометрическим детектированием была использована при установлении структуры соединения 2,4,6-ТМРЕА-NBOMe [51].

Когда целевой анализ NBX присутствует в биологической матрице, его концентрация, как правило, очень низкая, что требует эффективной экстракции при использовании масс-спектрометрии высокого разрешения на основе метода газовой хроматографии. В связи с этим для определения следовых количеств целевых соединений в биологических образцах широко применяют метод ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии (УВЭЖХ) в сочетании с квадрупольной времяпролетной масс-спектрометрией, который зачастую не требует экстракции и дериватизации [23, 24, 32, 34, 41, 42]. Этот метод отлично себя зарекомендовал и при выяснении структур *N*-((2-замещенных)бензил)фенилэтанаминов. Так, например, в [28] сообщается об установлении структуры соединения 25С-NBOMe с помощью УВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием высокого разрешения с проведением тандемных экспериментов и измерением точной массы, а также методом ЯМР-спектроскопии. Высокая точность и возможности квадруполь-времяпролетных масс-спектрометров с источником ионизации электрораспылением на основе жидкостной хроматографии позволили определить молекулярную массу и установить структуру другого представителя *N*-((2-замещенных)бензил)фенилэтанаминов - 25I-NBMD [39]. В [77] сообщается об установлении структуры еще 14 соединений серии NBOMe описанным выше методом.

Следует отметить, что некоторые представители *N*-((2-замещенных)бензил)фенилэтанаминов, как, например, соединения серии NBOH, являются термически неустойчивыми, что делает невозможным их определение методом ГХ-МС [78], в то время как метод масс-спектрометрии на основе жидкостной хроматографии лишен этого

недостатка и является подходящим для идентификации и установления структуры этих соединений [79].

Для быстрого анализа биологических, судебных и экологических образцов в сложных матрицах в некоторых случаях используют метод масс-спектрометрии ионного циклотронного резонанса с преобразованием Фурье (МС-ИЦР ПФ). Так, например, авторы [80] с помощью метода МС-ИЦР ПФ, установили присутствие в образцах не только самих соединений 25В-NBOMe, 25С-NBOMe и 25I-NBOMe, но и предположили наличие одного изомера каждого из аналитов, содержащего в структуре первичную аминогруппу.

Как уже отмечалось, ИК-спектроскопия, наряду с ЯМР-спектроскопией, применяется в качестве подтверждающего метода при установлении химической структуры соединений, в том числе и *N*-((2-замещенных)бензил)фенилэтанамин. Так, например, этот метод успешно использовался авторами [81] для подтверждения химической структуры региоизомеров 25I-NBOMe и 25I-NBBr. Достаточно популярным подтверждающим методом на основе ИК-детектирования (ИКД) при определении фенилэтанамин является метод ГХ-ИКД [5, 82, 83]. С помощью этого метода были подтверждены химические структуры позиционных изомеров двух групп фенилэтанамин (диметоксиамфетамин и 4-бром-диметоксиамфетамин) [5, 82], а также региоизомеров по *N*-бензильному фрагменту соединений серий 25С-NBOMe и 25I-NBOMe [83].

#### 1.4. Позиционные изомеры (региоизомеры) некоторых

##### ***N*-((2-замещенных)бензил)-2-(диметоксифенил)этанамин. Методы их дифференциации**

Для *N*-бензилзамещенных диметоксифенилэтанамин характерна структурная изомерия, связанная с различным положением двух метоксигрупп в бензольном кольце фенилэтильного фрагмента молекулы, а также изомерия положения функциональной группы в бензольном кольце *N*-бензильного фрагмента молекулы.

Анализ публикаций показал, что изучение вопроса дифференциации изомерных *N*-бензилзамещенных диметоксифенилэтанамин было сосредоточено лишь на случае региоизомерии в *N*-бензильном фрагменте. Так, например, достаточно подробно описаны позиционные изомеры серии NBOMe, содержащие различные галогены, алкильные заместители, нитрогруппу и серусодержащие алкильные заместители в положении 4 фенилэтильного фрагмента молекулы: 25I-NBOMe, 25N-NBOMe (*N*-(2-метоксибензил)-2-(4-нитро-2,5-диметоксифенил)этанамин), 25E-NBOMe (*N*-(2-метоксибензил)-2-(4-этил-2,5-диметоксифенил)этанамин), 25T4-NBOMe (2-(4-изопропилтио-2,5-диметоксифенил)-*N*-(2-метоксибензил)этанамин) и др., для которых представлены масс-спектрометрические данные [37, 38, 81, 83-86] и значения газохроматографических индексов удерживания [85]. Для

региоизомеров 25I-NBBг опубликованы аналитические сведения в виде масс-спектров ИЭ, ИК- и ЯМР- спектров, позволяющие дифференцировать эти позиционные изомеры [81, 87]. В недавней публикации для замещенных (метоксифенил)этанаминов описывается интересный вариант региоизомерии в бензольном кольце *N*-бензильного фрагмента, содержащего две метокси-группы и заместитель галоген (так называемые инверсионные аналоги *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов), для дифференциации которых используют масс-спектры ИЭ [88].

Однако случай дифференциации позиционных изомеров по положению двух метоксигрупп в фенилэтильном фрагменте молекулы *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов с использованием какого-либо метода анализа в научной литературе в принципе не рассматривался, включая даже самую распространенную серию NBOMe. В этом контексте структурной изомерии изучались лишь региоизомеры замещенных 2-(диметоксифенил)этанаминов, содержащих в своем составе две метокси-группы в *N*-бензильном фрагменте, для которых опубликованы сведения в виде масс-спектров ИЭ [86]. Ранее был также описан случай позиционной изомерии для диметоксиамфетаминов, не содержащих в своем составе *N*-бензильного фрагмента [5].

Изучение научной литературы для замещенных фенилэтанаминов серий NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr и NBOH также показало полное отсутствие публикаций, посвященных вопросам дифференциации позиционных изомеров по бензольному кольцу фенилэтильного фрагмента с использованием какого-либо метода анализа.

### 1.5. Постановка задачи

Таким образом, проведенный анализ литературных данных позволяет сделать следующие выводы.

1. Одним из самых распространенных классов НПС по всему миру являются фенилэтанамины. *N*-(2-замещенные)бензил-2-(диметоксифенил)этанамины, содержащие две метоксигруппы в положениях 2 и 5 фенилэтильного фрагмента молекулы, проявляют ярко выраженные психотомиметические свойства, в результате чего они приобрели статус законодательно контролируемых соединений, что требует достоверной их идентификации в экспертных лабораториях.
2. Среди *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов наиболее изучены соединения серии NBOMe, в меньшей степени – NBOH, NBMD, NBF, NBOMe (F) и др. Для отдельных соединений в научной литературе приводятся данные по их синтезу и фармакологической активности, аналитические данные чаще всего представлены спектрами ЯМР, которые практически не используются химиками-экспертами.

3. В настоящее время для идентификации *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов у экспертов-аналитиков недостаточно аналитических справочных данных в виде хроматографической и масс-спектрометрической информации (за исключением серии NBOMe).

4. Отсутствуют публикации, посвященные вопросам дифференциации позиционных изомеров по бензольному кольцу фенилэтильного фрагмента *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов с использованием какого-либо метода анализа, что не позволяет дифференцировать законодательно контролируемые позиционные изомеры среди остальных.

5. Возникла необходимость в создании научно-обоснованного методического подхода, который позволит избежать ошибок идентификации запрещенных позиционных изомеров *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов среди остальных в ходе лабораторного анализа.

В этой связи поиск путей дифференциации позиционных изомеров *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов с помощью методов хроматографии (газовой и жидкостной обращенно-фазовой) и масс-спектрометрии (низкого и высокого разрешений), широко применяемых при проведении судебных и токсикологических исследований, является важной и актуальной практической задачей. Для решения этой задачи нами были выбраны шесть серий позиционных изомеров *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов. Среди них наиболее распространенная и часто встречающаяся на нелегальном рынке НПС – серия NBOMe. Изучение возможности дифференциации изомеров было распространено на менее популярные, чем серия NBOMe, но изымаемые из незаконного оборота серии NBON, NBF, NBOMe (F), а также более редкие NBCl и NBBr.

Таким образом, целью настоящей работы является разработка унифицированного подхода к дифференциации позиционных изомеров *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов серий NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr и NBON методами хроматографии и масс-спектрометрии, включая создание информационного обеспечения в виде справочных аналитических данных для идентификации изучаемых позиционных изомеров, а также алгоритм дифференциации изомеров каждой серии.

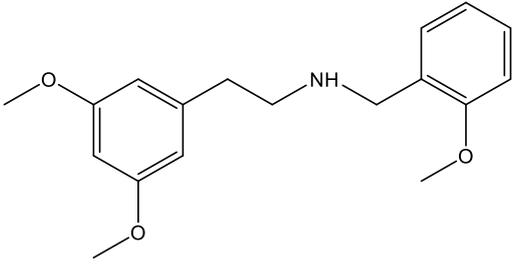
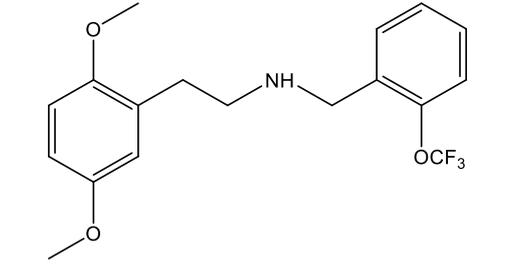
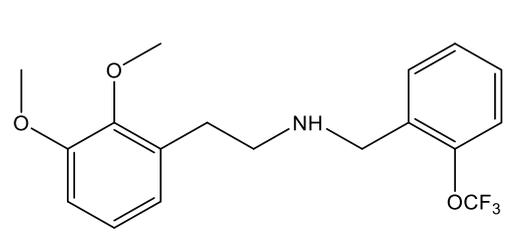
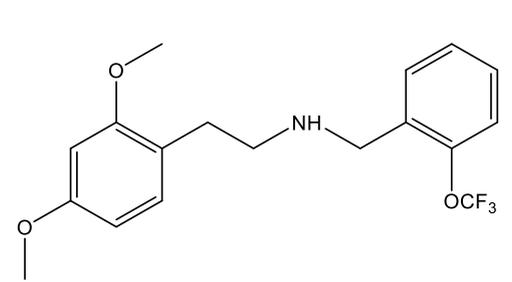
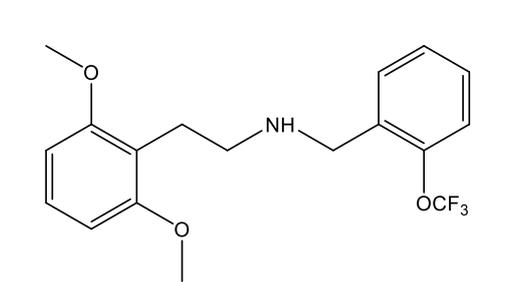
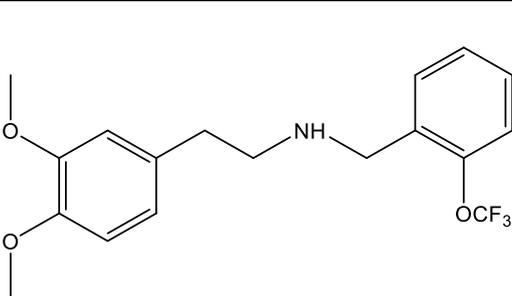
## ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

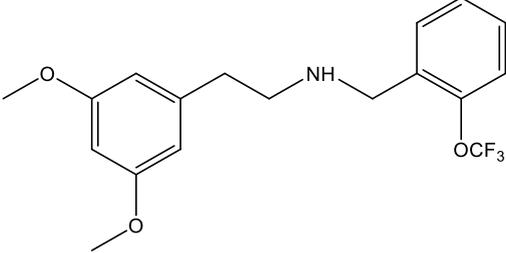
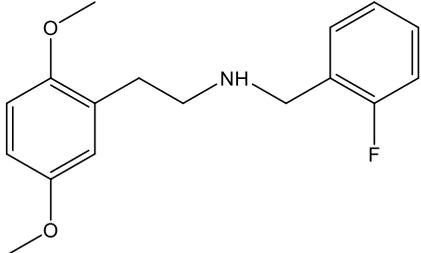
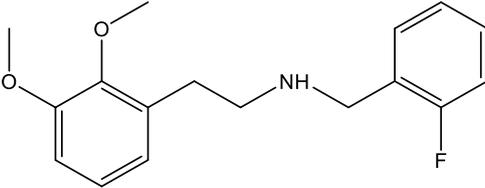
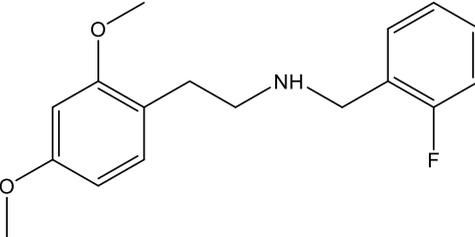
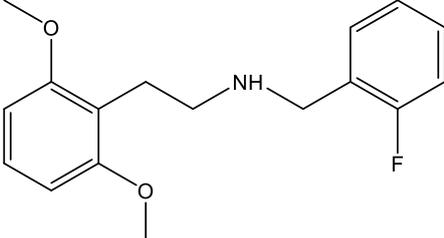
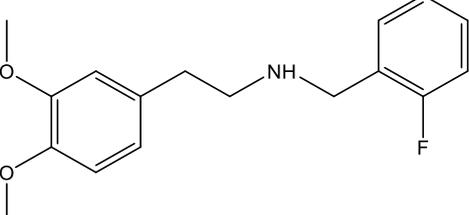
### 2.1. Объекты исследования

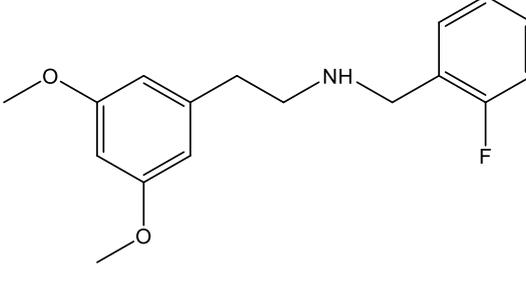
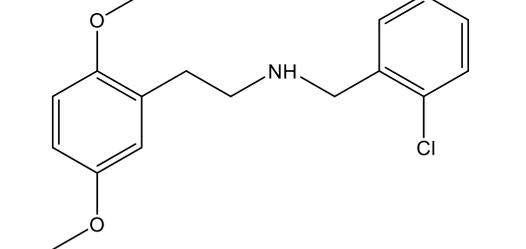
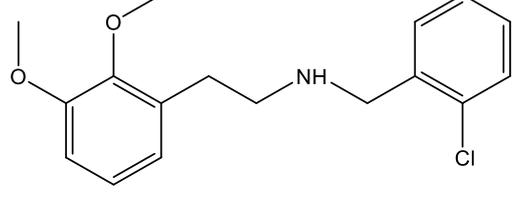
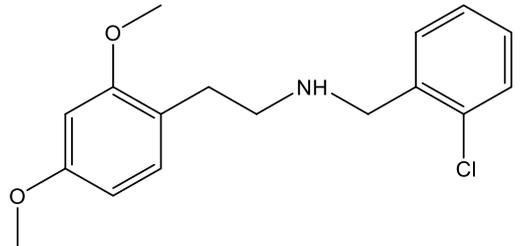
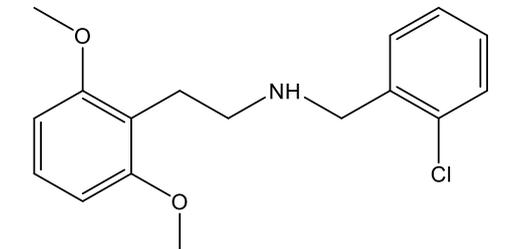
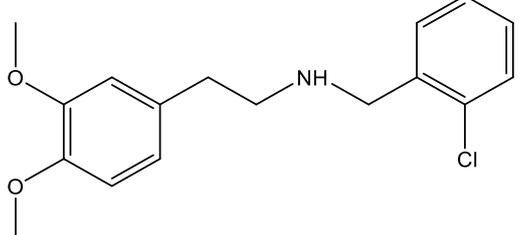
Объектами исследования данной работы являются шесть серий позиционных изомеров, приведенных в таблице 2.1.

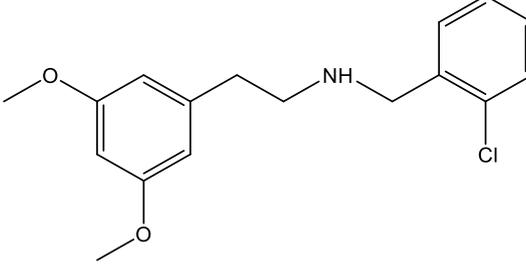
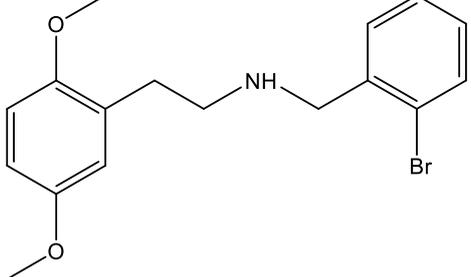
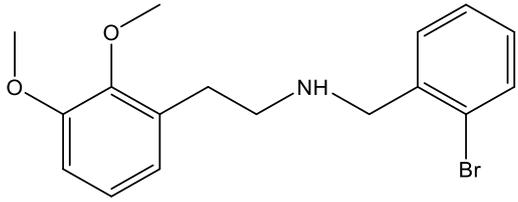
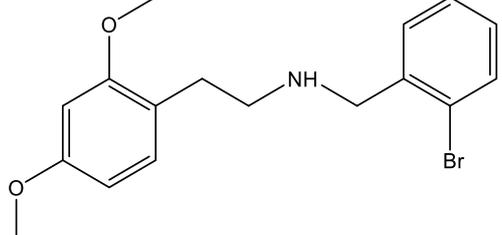
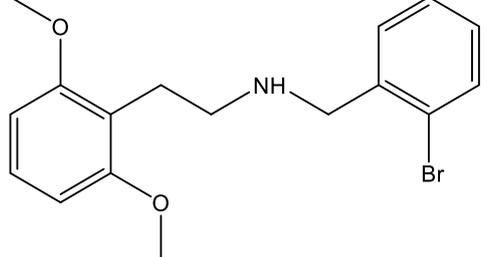
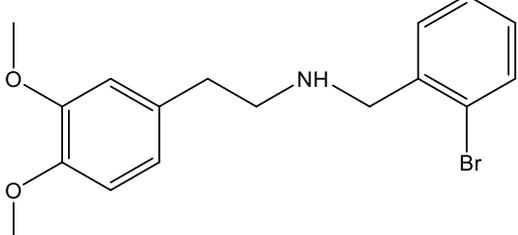
Таблица 2.1 – Номера, структурные формулы и названия объектов исследования.

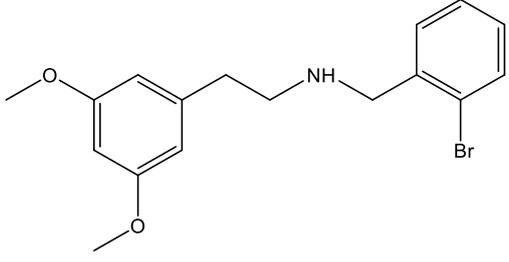
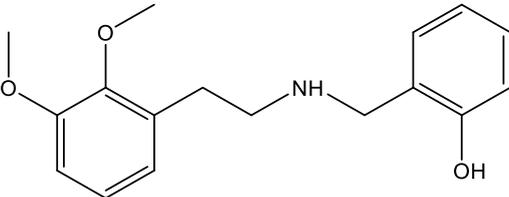
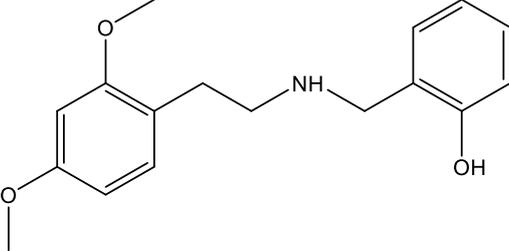
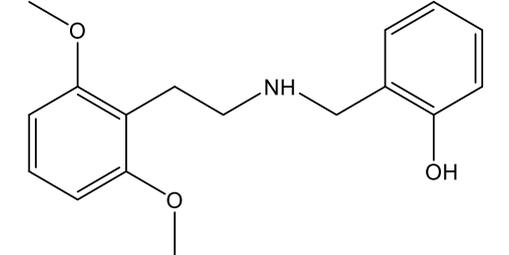
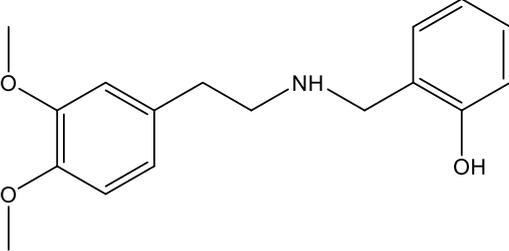
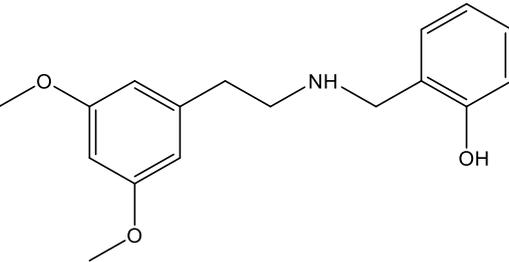
№	Условное наименование	Структурная формула	Химическое название
<b>серия NBOMe</b>			
1	25H-NBOMe		<i>N</i> -(2-метоксибензил)-2-(2,5-диметоксифенил)этанамин
2	23H-NBOMe		<i>N</i> -(2-метоксибензил)-2-(2,3-диметоксифенил)этанамин
3	24H-NBOMe		<i>N</i> -(2-метоксибензил)-2-(2,4-диметоксифенил)этанамин
4	26H-NBOMe		<i>N</i> -(2-метоксибензил)-2-(2,6-диметоксифенил)этанамин
5	34H-NBOMe		<i>N</i> -(2-метоксибензил)-2-(3,4-диметоксифенил)этанамин

№	Условное наименование	Структурная формула	Химическое название
6	35H-NBOMe		<i>N</i> -(2-метоксибензил)-2-(3,5-диметоксифенил)этанамин
<b>серия NBOMe(F)</b>			
7	25H-NBOMe(F)		2-(2,5-диметоксифенил)- <i>N</i> -(2-(трифторметокси)бензил)этанамин
8	23H-NBOMe(F)		2-(2,3-диметоксифенил)- <i>N</i> -(2-(трифторметокси)бензил)этанамин
9	24H-NBOMe(F)		2-(2,4-диметоксифенил)- <i>N</i> -(2-(трифторметокси)бензил)этанамин
10	26H-NBOMe(F)		2-(2,6-диметоксифенил)- <i>N</i> -(2-(трифторметокси)бензил)этанамин
11	34H-NBOMe(F)		2-(3,4-диметоксифенил)- <i>N</i> -(2-(трифторметокси)бензил)этанамин

№	Условное наименование	Структурная формула	Химическое название
12	35H-NBOMe(F)		2-(3,5-диметоксифенил)- <i>N</i> -(2-(трифторметокси)бензил)этанамин
<b>серия NBF</b>			
13	25H-NBF		2-(2,5-диметоксифенил)- <i>N</i> -(2-фторбензил)этанамин
14	23H-NBF		2-(2,3-диметоксифенил)- <i>N</i> -(2-фторбензил)этанамин
15	24H-NBF		2-(2,4-диметоксифенил)- <i>N</i> -(2-фторбензил)этанамин
16	26H-NBF		2-(2,6-диметоксифенил)- <i>N</i> -(2-фторбензил)этанамин
17	34H-NBF		2-(3,4-диметоксифенил)- <i>N</i> -(2-фторбензил)этанамин

№	Условное наименование	Структурная формула	Химическое название
18	35H-NBF		2-(3,5-диметоксифенил)- <i>N</i> -(2-фторбензил)этанамин
<b>серия NBCI</b>			
19	25H-NBCI		2-(2,5-диметоксифенил)- <i>N</i> -(2-хлорбензил)этанамин
20	23H-NBCI		2-(2,3-диметоксифенил)- <i>N</i> -(2-хлорбензил)этанамин
21	24H-NBCI		2-(2,4-диметоксифенил)- <i>N</i> -(2-хлорбензил)этанамин
22	26H-NBCI		2-(2,6-диметоксифенил)- <i>N</i> -(2-хлорбензил)этанамин
23	34H-NBCI		2-(3,4-диметоксифенил)- <i>N</i> -(2-хлорбензил)этанамин

№	Условное наименование	Структурная формула	Химическое название
24	35H-NBCl		2-(3,5-диметоксифенил)-N-(2-хлорбензил)этанамин
<b>серия NBBr</b>			
25	25H-NBBr		N-(2-бромбензил)-2-(2,5-диметоксифенил)этанамин
26	23H-NBBr		N-(2-бромбензил)-2-(2,3-диметоксифенил)этанамин
27	24H-NBBr		N-(2-бромбензил)-2-(2,4-диметоксифенил)этанамин
28	26H-NBBr		N-(2-бромбензил)-2-(2,6-диметоксифенил)этанамин
29	34H-NBBr		N-(2-бромбензил)-2-(3,4-диметоксифенил)этанамин

№	Условное наименование	Структурная формула	Химическое название
30	35H-NBBr		<i>N</i> -(2-бромбензил)-2-(3,5-диметоксифенил)этанамин
<b>серия NBOH</b>			
31	23H-NBOH		<i>N</i> -(2-гидроксибензил)-2-(2,3-диметоксифенил)этанамин
32	24H-NBOH		<i>N</i> -(2-гидроксибензил)-2-(2,4-диметоксифенил)этанамин
33	26H-NBOH		<i>N</i> -(2-гидроксибензил)-2-(2,6-диметоксифенил)этанамин
34	34H-NBOH		<i>N</i> -(2-гидроксибензил)-2-(3,4-диметоксифенил)этанамин
35	35H-NBOH		<i>N</i> -(2-гидроксибензил)-2-(3,5-диметоксифенил)этанамин

## 2.2. Реактивы, растворители, материалы, оборудование

Для проведения исследований использовали следующие растворители, реактивы, материалы, вспомогательное оборудование и средства измерения.

### Реактивы и растворители:

- 2,3-диметоксибензальдегид (97%), 2-метоксибензальдегид (98%), нитрометан (96%), алюмогидрид лития (95%), борогидрид натрия (99%) - все Acros Organics, США, 2,4-диметоксибензальдегид (98%), 2,6-диметоксибензальдегид (97%), 3,4-диметоксибензальдегид (99%), 3,5-диметоксибензальдегид (98%), 2-(трифторметокси)бензальдегид (96%), 2-фторбензальдегид (97%), 2-хлорбензальдегид (97%), 2-бромбензальдегид (98%), салициловый альдегид (99%), пентафторпропионовый ангидрид (98%) - все Alfa Aesar, Германия, ацетат аммония (98.5 %, ГОСТ 3117-78) уксусная кислота ледяная (хч, ГОСТ 61-75), соляная кислота (хч, ГОСТ 3118-77), серная кислота (хч, ГОСТ 4204-77), хлорид натрия (хч, ГОСТ 4233-77), гидроксид натрия (хч, ГОСТ 4328-77) - все Реахим, Россия, сульфат магния безводный ( $\geq 99.0$  %, Bioshop, Канада); пропанол-2 (хч, ТУ 2632-181-44493179-14), ацетон (хч, ТУ 2633-018-44493179-98), метилен хлористый (хч, ТУ 2631-019-44493179-98), толуол (чда, ГОСТ 5789-78) – все Екос-1, Россия, диэтиламин (чда, СТП ТУ Комп 2-203-10, Россия), ангидрид трифторуксусной кислоты (99%), ацетонитрил для градиентной ВЭЖХ, не менее 99.9 мас. %, формалин водн. (37-38% формальдегида) - все Panreac, Испания, этиловый спирт 95,5 % раствор, диэтиловый эфир (хч, Медхимпром, Россия, ТУ 2600-001-45286126-11), метанол-d4 (CD<sub>3</sub>OD) с изотопной чистотой не менее 99.5 % по ТУ 95.669-79, не менее 99.5 мас. % (ФГУП «Российский научный центр «Прикладная химия»», Россия), метанол для жидкостной хроматографии, не менее 99.8 мас. % (Merck, Германия), вода для ГХ, ВЭЖХ и спектрометрии, высокочистая (Honeywell, Burdick and Jackson, США), муравьиная кислота, не менее 99.2 мас. % (Sigma-Aldrich, Германия); набор индивидуальных n-алканов от C<sub>9</sub> до C<sub>36</sub>, не менее 99.0 мас. % каждого (Fluka, Sigma-Aldrich, Германия) – использовались без очистки;
- тетрагидрофуран (99.8%, имп., Татхимпродукт, Россия), метанол (хч, Вектон, Россия, ГОСТ 6995-77) были высушены и абсолютированы с помощью стандартных процедур [89,90];

### Материалы, вспомогательное оборудование и средства измерения:

- система Шленка для кипячения, перегонки и синтеза в инертной атмосфере;
- азот газообразный, осч, 1 сорт, ГОСТ 9293-74, 99.999 об. % (Россия);
- азот жидкий (ГОСТ 9293-74, Россия);
- гелий газообразный, марки 5.5, ТУ 0271-001-45905715-02, не менее 99.9995 об. % (Россия);

- стеклянная посуда и вспомогательное оборудование для кипячения и простой перегонки;
- пипетки мерные лабораторные стеклянные по ГОСТ 29228-91 2 класса точности вместимостью 1, 10, 25 см<sup>3</sup>; цилиндры мерные стеклянные по ГОСТ 1770-74 2 класса точности вместимостью 10, 25, 100, 500 см<sup>3</sup>;
- колбы круглодонные вместимостью 50, 100, 250, 500, 1000 см<sup>3</sup>, колбы плоскодонные вместимостью 100, 300, 1000 см<sup>3</sup>, сосуды Шленка, кристаллизатор с носиком 900 см<sup>3</sup>, трубка соединительная без холодильника 150 мм, пробка стеклянная шестиугольная 34/35 - все ISOLAB, Германия, холодильник шариковый длиной 400 мм с рубашкой, воронка капельная 100 см<sup>3</sup>, воронка делительная 250 см<sup>3</sup> (DURAN Group, Германия), химические стаканчики В-1-50, В-1-100, стеклянные воронки ВД-1-50, ВД-1-125 (KLIN, Россия);
- мешалка магнитная ИКА RH basic 2 ИКАМАГ с контактным термометром ИКА ETS-D5 (Германия), перемешивающие элементы ИКАFLON (Германия), термометр ртутный Amarell -10 +250/75 (Германия), фарфоровая ступка 100 мм с пестиком (Россия), фильтры обеззоленные «Белая лента» 11 см (Россия), асбестовое полотно;
- весы лабораторные ALC 210.4 (Acculab, США) специального класса точности по ГОСТ 24104-2001, с ценой деления не более 0.0001 г, наибольшим пределом взвешивания не более 210 г, погрешностью не более 0.0002 г.;
- хроматограф газовый «Agilent Technologies 6890N GC System» с пламенно-ионизационным детектором «Agilent Technologies G1562A» и устройством автоматического ввода жидких проб «Agilent Technologies G2613A» («Agilent Technologies», США);
- хроматограф газовый «Agilent Technologies 7890B GC System» с масс-селективным детектором «Agilent Technologies 5977A MSD» («Agilent Technologies», США);
- ультравысокоэффективный жидкостной хроматограф «Agilent 1290 Infinity» с tandemным квадруполь-времяпролетным детектором точных масс «Agilent 6540 UHD Accurate-Mass Q-TOF LC/MS» (Agilent Technologies, США);
- виалы хроматографические для автоматического дозатора с крышками (Agilent Technologies, США, part. number 5182-0714 и 5182-0717);
- шприц одноразовый типа «Луер» с градуировкой на 2 см<sup>3</sup> (SFM, Германия);
- фильтры мембранные целлюлозные типа «Луер» диаметром 13 мм и размером пор 0.2 мкм (Agilent Technologies, США, part. number 5064-8222);
- силикагель высокой чистоты (9385, 60 Å, 230-400 меш) от Merck (Германия);
- оборудование для анализа методом ТСХ: нагревательный столик для сушки пластин УСП-2, хроматографические пластины «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ» 10x10 см (ЗАО «Сорбполимер», Россия), камера хроматографическая стеклянная для пластин 10x10 см,

микрошприц для ТСХ МШ-10 емкостью 10 мкл, лампа УФ VL--6 LC (Vilber Lourmat) на длину волны 254 и 365 нм;

- прибор для определения температуры плавления Stuart SMP 30 (Bibby Scientific, Limited Great Britain).

### 2.3. Синтез соединений серий NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBR, NBOH

Соединения **2-6, 8-12, 14-18, 20-24, 26-35** были синтезированы в соответствии с процедурами, описанными ниже. Соединения 1,7,13,19,25 предоставлены лабораториями судебной экспертизы в виде готовых для проведения анализа растворов.

Контроль полноты протекания реакции в процессе синтеза осуществляли методом ГХ с пламенно-ионизационным детектированием (ГХ-ПИД). Для хроматографического разделения использовали капиллярную колонку HP-5 с химически привитой фазой 5%-дифенил-95%-диметилполисилоксан (30.0 м × 0.25 мм × 0.25 мкм) (19091J-433; Agilent). Температуру термостата колонки поддерживали на уровне 70°C в течение 1 мин., а затем программировали со скоростью 15 °C/мин. до 295 °C, поддерживая в течение 15 мин. Температура испарителя хроматографа - 280 °C, температура детектора - 280 °C. В качестве газа-носителя использовали азот в режиме постоянного потока; скорость потока - 1.0 мл/мин. Расход газов: водорода – 25 мл/мин., азота – 25 мл/мин., воздуха – 300 мл/мин. Ввод пробы осуществляли с делением потока 1:20. Объем пробы - 1 мкл.

#### 2.3.1. Методика синтеза соединений

Позиционные изомеры **2-6, 8-12, 14-18, 20-24, 26-35** были получены в результате превращений, приведенных на схемах 2.1 и 2.2.

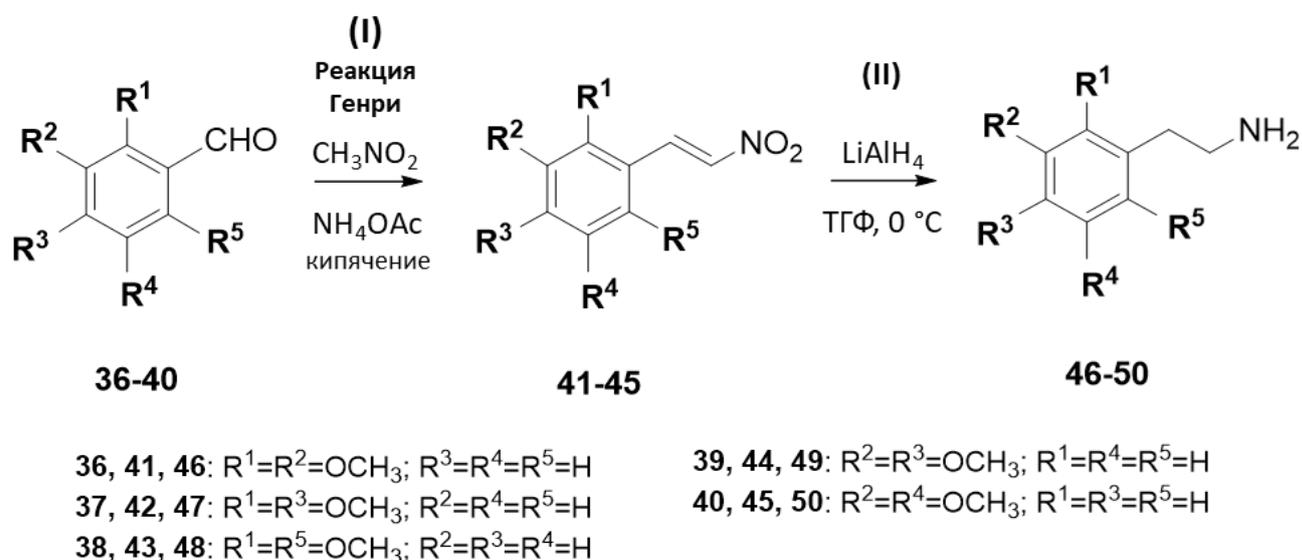


Схема 2.1 – Реагенты и условия синтеза соединений 41-45 и 46-50

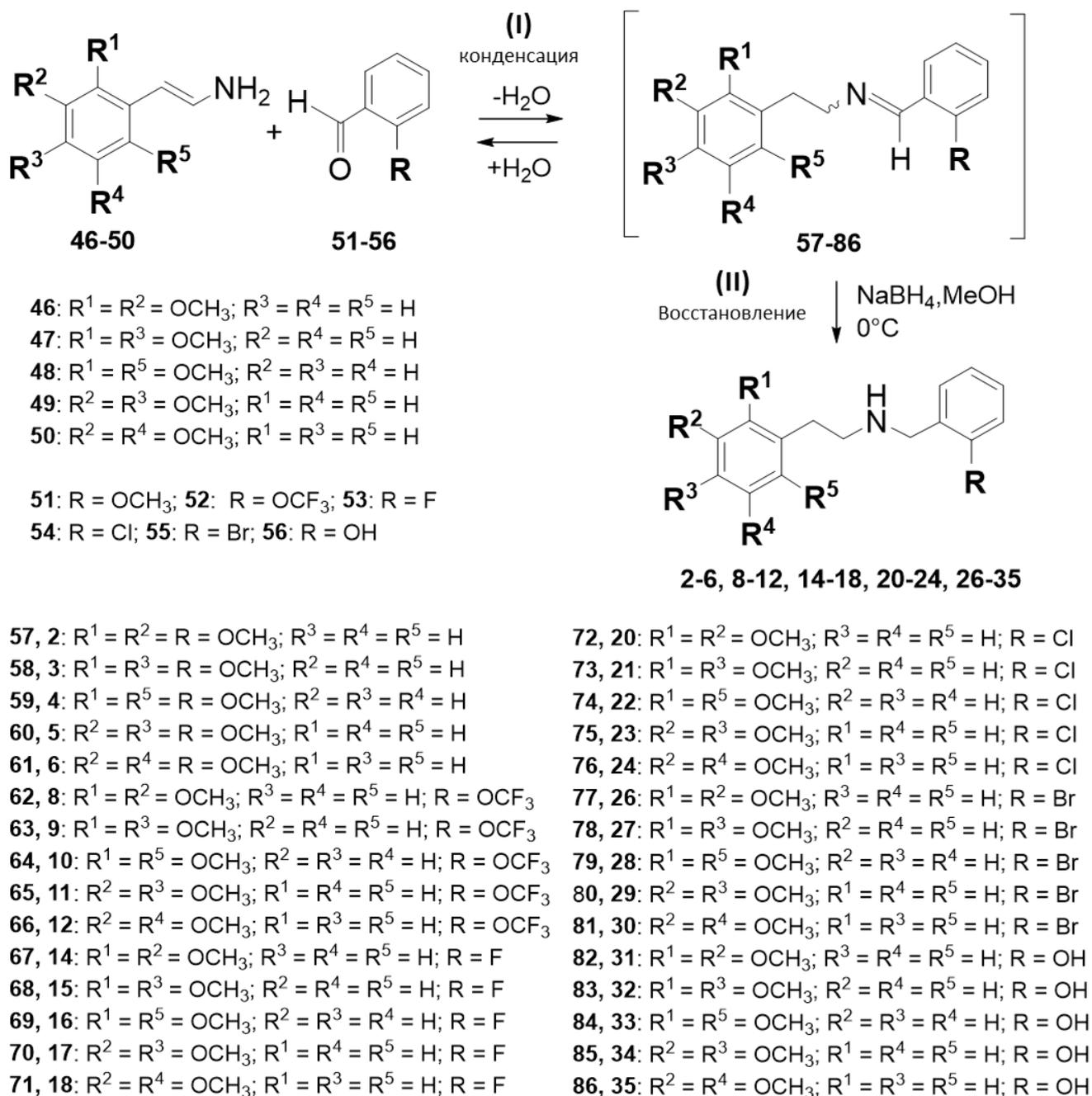


Схема 2.2 – Синтез позиционных изомеров **2-6, 8-12, 14-18, 20-24, 26-35** с помощью реакции ступенчатого восстановительного аминирования

### Синтез $\beta$ -нитростирола (**41-45**)

Производные  $\beta$ -нитростирола (соединения **41-45**) были синтезированы с помощью реакции нитроальдольной конденсации (реакции Генри) [91, 92] из соответствующих альдегидов **36-40** по методу, описанному в [93], с учетом изменений для получаемого класса соединений: молярного соотношения реагентов, условий проведения реакции и используемых для очистки растворителей [21, 94-96]. В конечном итоге синтез проводили по описанной ниже методике (Схема 2.1, (I)).

Замещенный бензальдегид **36-40** в количестве 5.0 г (30.0 ммоль) и ацетат аммония в количестве 0.58 г (7.5 ммоль) растворяли в 10 мл ледяной уксусной кислоты, затем при перемешивании добавляли 3.21 мл (60.0 ммоль) нитрометана. Полученную реакционную смесь кипятили при перемешивании в течение 4 ч, после чего охлаждали, затем добавляли 4 мл воды и выдерживали 2 ч в морозильной камере до выпадения кристаллов. Полученные кристаллы дважды промывали водой, холодным изопропиловым спиртом и фильтровали. В результате получили кристаллы желтого (**41,43-45**) и желто-зеленого (**42**) цветов, которые высушивали, а затем очищали при помощи перекристаллизации из пропанола-2.

#### Синтез фенилэтанаминов (**46-50**)

Замещенные фенилэтанамины **46-50** были получены восстановлением **41-45** по методу, описанному в [93, 95], который был адаптирован к синтезируемому классу соединений (Схема 2.1, (II)) путем изменения соотношения реагентов и условий проведения синтеза. С целью очистки продукта-основания от нежелательных примесей, вместо флеш-хроматографии, применяемой для очистки продуктов синтеза указанного класса соединений или их производных [21, 89, 95], был использован принципиально иной метод - вакуумная перегонка «trap to trap» («ловушка в ловушку»). Такой способ очистки амина-основания от нелетучих примесей и растворителя оказался приемлемым, так как целевые соединения не разлагаются в условиях высокого вакуума, а также быстрым и удобным по сравнению с флеш-хроматографией, поскольку очистка не требует дополнительного оборудования (флеш-хроматографа). Ниже приведена окончательная методика, используемая для синтеза **46-50**.

К LiAlH<sub>4</sub> массой 2.88 г (75.8 ммоль), суспензированному в 180 мл безводного тетрагидрофурана (далее - ТГФ), охлаждали с помощью изопропанольной бани до 0 °С, затем добавляли по каплям суспензированную смесь **44, 45** или раствор **41-43** (масса **41-45** составляет 5.4 г (25.8 ммоль)) в 60 мл безводного ТГФ. Перемешивание при охлаждении продолжали в течение 5 ч, а затем 20 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили 18 мл дистиллированной воды, затем добавляли 72 мл 25% водного раствора NaOH. Осадок отфильтровывали, фильтрат собирали и сушили безводным MgSO<sub>4</sub>, после чего отгоняли растворитель до получения масла желто-оранжевого цвета, которое очищали с помощью вакуумной перегонки «trap to trap». В результате получили бесцветное прозрачное масло для всех соединений **46-50**.

#### Синтез соединений серий NBOMe (**2-6**), NBOMe (F) (**8-12**), NBF (**14-18**), NBCl (**20-24**), NBBr (**26-30**), NBOH (**31-35**)

Соединения **2-6, 8-12, 14-18, 20-24, 26-35** синтезировали по реакции ступенчатого восстановительного *N*-алкилирования из диметоксифенилэтанаминов **46-50** через

образование соответствующих иминов **57-86**, с использованием метода, приведенного в [21], который был нами адаптирован к синтезируемому классу соединений путем незначительного изменения соотношения реагентов и условий проведения синтеза (Схема 2.2).

Соединения **2-6** были получены из соответствующих замещенных фенилэтанаминов **46-50** массой 1.0 г (5.52 ммоль) и 2-метоксибензальдегида (**51**) массой 0.864 г (6.35 ммоль), соединения **8-12** - из соответствующих замещенных фенилэтанаминов **46-50** массой 1.0 г (5.52 ммоль) и 2-(трифторметокси)бензальдегида (**52**) массой 1.207 г (6.35 ммоль), соединения **14-18** - из соответствующих замещенных фенилэтанаминов **46-50** массой 1.0 г (5.52 ммоль) и 2-фторбензальдегида (**53**) массой 0.788 г (6.35 ммоль), соединения **20-24** - из соответствующих замещенных фенилэтанаминов **46-50** массой 1.0 г (5.52 ммоль) и 2-хлорбензальдегида (**54**) массой 0.893 г (6.35 ммоль), соединения **26-30** - из соответствующих замещенных фенилэтанаминов **46-50** массой 1.0 г (5.52 ммоль) и 2-бромбензальдегида (**55**) массой 1.175 г (6.35 ммоль), соединения **31-35** - из соответствующих замещенных фенилэтанаминов **46-50** массой 1.0 г (5.52 ммоль) и 2-гидроксибензальдегида (**56**) массой 0.775 г (6.35 ммоль).

Раствор замещенного бензальдегида в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл) по каплям добавляли к раствору замещенного фенилэтанамина в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл) при охлаждении до  $0^\circ\text{C}$  и перемешивании в течение 4-5 часов. Полноту протекания реакции образования иминов контролировали с помощью ГХ-ПИД. Идентификацию иминов осуществляли с помощью ГХ-МС и ВЭЖХ-МСВР. После образования иминов отгоняли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , добавляли 80 мл абсолютного метанола, после чего добавляли  $\text{NaBH}_4$  массой 0.839 г (22.08 ммоль) в течение 1 ч. Реакцию гасили 20 мл дистиллированной воды, затем отгоняли растворитель, доводили pH до 11, добавляя водный раствор  $\text{NaOH}$  ( $c = 3 \text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$ ). Синтезируемые целевые соединения извлекали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 40 мл), объединенные органические фазы очищали дистиллированной водой (2 x 30 мл), насыщали раствором  $\text{NaCl}$  (40 мл), высушивали безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и отгоняли растворитель. В результате для всех соединений **2-6**, **8-12**, **14-18**, **20-24**, **26-35** были получены вещества в виде прозрачного масла желтоватого цвета (продукты-основания), которые растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и очищали с помощью колоночной хроматографии. Получение гидрохлоридов: соединения **2-6**, **8-12**, **14-18**, **20-24**, **26-35** в виде оснований растворяли в этаноле, затем добавляли при перемешивании 5 мл соляной кислоты в изопропиловом спирте ( $c = 5 \text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$ ). Для всех соединений были получены твердые вещества белого цвета, которые отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали.

Очистку **2-6**, **8-12**, **14-18**, **20-24**, **26-35** проводили с помощью флеш-хроматографии.

### 2.3.2. Аналитические данные синтезированных позиционных изомеров и промежуточных соединений

Для подтверждения химической структуры соединений **1-86** использовали аналитические методы, приведенные ниже.

ЯМР-спектроскопия.  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  ЯМР спектры регистрировали в  $\text{CD}_3\text{OD}$  при 400, 101 и 376 МГц соответственно на спектрометре Bruker Avance II (Швейцария). Для спектров  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  сигналы остаточных протонов и атомов углерода от растворителя (3.31 и 49.00 м.д. соответственно) использовались в качестве внутренних стандартов. Для записи спектров  $^{19}\text{F}$  в качестве внешнего стандарта использовали трихлорфторметан (0.00 м.д.). Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  записывали с протонной развязкой (BB) и в J-режиме (тест присоединенных протонов, АПП). Спектры обрабатывали с помощью стандартного программного обеспечения Bruker.

Температура плавления. Точки плавления были получены со скоростью  $1^\circ\text{C}/\text{мин}$ .

ГХ-МС. Для хроматографического разделения использовали капиллярную колонку HP-5MS с химически привитой фазой 5%-дифенил-95%-диметилполисилоксан ( $30.0 \text{ м} \times 0.25 \text{ мм} \times 0.25 \text{ мкм}$ , 19091S-433; Agilent). Температуру термостата колонки поддерживали на уровне  $70^\circ\text{C}$  в течение 1.0 мин, затем программировали со скоростью  $15^\circ\text{C}/\text{мин}$  до  $295^\circ\text{C}$  и выдерживали в течение 15 мин. при конечной температуре. Температура инжектора составляла  $280^\circ\text{C}$ , а температура интерфейса детектора -  $290^\circ\text{C}$ . В качестве газа-носителя использовали гелий в режиме постоянного потока; скорость потока составляла 1.0 мл/мин. Масс-селективный детектор снабжен источником ИЭ ( $70 \text{ эВ}$ ). Спектры ИЭ регистрировали в диапазоне  $m/z$  30–550. Калибровка массы выполнялась автоматически в режиме «Autotune» с использованием перфтортрибутиламина (PFTBA, 99.8%; Agilent Technologies) в качестве стандарта. Настройку прибора, а также обработку полученных данных производили с помощью программ MSD ChemStation F.01.01.2317 .

ВЭЖХ-МСВР. Масс-спектры высокого разрешения регистрировали с использованием источника ИЭР в режиме положительно заряженных ионов. Подвижная фаза была приготовлена из 0.1% водного раствора муравьиной кислоты (растворитель А) и 0.1% муравьиной кислоты в ацетонитриле (растворитель Б). Применяли градиент от 5% растворителя В до 100% растворителя В за 5 мин. со скоростью потока 0.4 мл / мин. ВЭЖХ анализ проводился на колонке «Zorbax Eclipse Plus C18 RRHD» (959758-902, Agilent Technologies) с предколонкой 5 мм.

Элементный анализ. Элементный анализ углерода, азота, водорода, выполняли на элементном CHNS-O высокотемпературном анализаторе EuroEA 3028-НТ-ОМ Eurovector S.p.A. (Италия) методом Дюма-Прегля. Количественное содержание элементов хлора и брома в образцах выполняли по методу Шёнигера.

**2,3-диметокси- $\beta$ -нитростирол (41).** Выход 89%; т. пл. 83-85 °С;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 3.90 (с, 3H), 3.92 (с, 3H), 7.29-7.05 (м, 3H), 7.91 (д,  $^3J=13.7$ , 1H), 8.21 (д,  $^3J=13.7$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 56.5, 61.6, 117.4, 122.2, 125.7, 125.4, 135.1, 139.7, 150.7, 154.6; ИЭ МС,  $m/z$  (%): 209 ( $\text{M}^+$ , 100), 77 (60), 148 (58), 91 (44), 133 (43), 105 (41), 51(29), 178 (26), 89 (22), 65(22); элементный анализ  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$  (%): вычислено С 57.41, Н 5.30, N 6.70; найдено С 56.99, Н 5.16, N 6.31.

**2,4-диметокси- $\beta$ -нитростирол (42).** Выход 92%; т. пл. 101-103 °С;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 3.89 (с, 3H), 3.97 (с, 3H), 6.64 (д,  $^3J=8.8$ , 1H), 6.65 (с, 1H), 7.53 (д,  $^3J=8.8$ , 1H), 7.88 (д,  $^3J=13.5$ , 1H), 8.15 (д,  $^3J=13.5$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 56.2, 56.4, 99.6, 107.8, 113.5, 134.8, 136.4, 136.8, 162.8, 166.3; ИЭ МС,  $m/z$  (%): 209 ( $\text{M}^+$ ), 162 (100), 209 (60), 133 (34), 77 (32), 161 (29), 148 (23), 91 (21), 121 (16), 63 (16), 51 (15); элементный анализ  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$  (%): вычислено С 57.41, Н 5.30, N 6.70; найдено С 57.12, Н 5.15, N 6.44.

**2,6-диметокси- $\beta$ -нитростирол (43).** Выход 92%; т. пл. 119-121 °С;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 3.96 (с, 6H), 6.74 (д,  $^3J=8.4$ , 2H), 7.46 (т,  $^3J=8.4$ , 1H), 8.05 (д,  $^3J=13.6$ , 1H), 8.52 (д,  $^3J=13.6$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 56.6 (2C), 105.0 (2C), 109.3, 130.6, 135.3, 139.6, 162.2 (2C); ИЭ МС,  $m/z$  (%): 209 ( $\text{M}^+$ ), 148 (100), 209 (96), 133 (77), 162 (72), 77 (61), 91 (49), 105 (47), 163 (34), 178 (30), 51 (24); элементный анализ  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$  (%): вычислено С 57.41, Н 5.30, N 6.70; найдено С 57.10, Н 5.10, N 6.42.

**3,4-диметокси- $\beta$ -нитростирол (44).** Выход 87%; т. пл. 141-142 °С (лит. [21] т. пл. 142-144 °С; лит. [95] т. пл. 131-132 °С; лит. [96] т. пл. 137-140 °С);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 3.89 (с, 3H), 3.90 (с, 3H), 7.03 (д,  $^3J=8.8$ ), 7.23-7.32 (м, 2H), 7.81 (д,  $^3J=13.5$ , 1H), 8.01 (д,  $^3J=13.5$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 56.5, 56.6, 112.2, 112.8, 124.7, 126.1, 136.8, 140.5, 151.1, 154.3; ИЭ МС,  $m/z$  (%): 209 ( $\text{M}^+$ , 100), 162 (87), 77 (55), 91 (51), 51 (42), 119 (39), 89 (37), 147 (33), 79 (30), 63 (29); элементный анализ  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$  (%): вычислено С 57.41, Н 5.30, N 6.70; найдено С 56.95, Н 5.08, N 6.40.

**3,5-диметокси- $\beta$ -нитростирол (45).** Выход 72%; т. пл. 132-134 °С;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 3.83 (с, 6H), 6.64 (с, 1H), 6.86 (с, 2H), 7.91 (д,  $^3J=13.6$ , 1H), 7.99 (д,  $^3J=13.6$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 56.1 (2C), 105.3, 108.3 (2C), 133.7, 139.2, 140.2, 162.9 (2C); ИЭ МС,  $m/z$  (%): 209 ( $\text{M}^+$ , 100), 162 (42), 91 (28), 77 (27), 133 (25), 148 (24), 89 (20), 119 (18), 63 (16), 210 (16); элементный анализ  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$  (%): вычислено С 57.41, Н 5.30, N 6.70; найдено С 57.18, Н 5.14, N 6.51.

**1-(2,3-диметоксифенил)-2-аминоэтан (46).** Выход 53%; т. кип. 261-262 °С;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 2.73-2.80 (м, 2H), 2.80-2.87 (м, 2H), 3.80 (с, 3H), 3.82 (с, 3H), 6.78 (дд,  $J=8.0$ , 1.4, 1H), 6.87 (дд,  $J=8.0$ , 1.4, 1H), 6.99 (т,  $^3J=8.0$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 34.6, 43.6, 56.1, 61.3, 112.2, 123.4, 125.2, 134.4, 148.7, 154.2; ИЭ МС,  $m/z$  (%): 181 ( $\text{M}^+$ ),

150 (100), 152 (80), 137 (46), 91 (46), 136 (33), 149 (23), 65 (23), 151 (21); 77 (20), 109 (13); элементный анализ  $C_{10}H_{15}NO_2$  (%): вычислено С 66.27, Н 8.34, N 7.73; найдено С 66.06, Н 8.25, N 7.56.

**1-(2,4-диметоксифенил)-2-аминоэтан (47).** Выход 57%; т. пл. 105-107 °С;  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д., J, Гц)  $\delta$ : 2.69 (т,  $^3J=7.2$ , 2H), 2.79 (т,  $^3J=7.2$ , 2H), 3.77 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 6.44 (д,  $^3J=8.2$ , 1H), 6.51 (с, 1H), 7.02 (д,  $^3J=8.2$ , 1H);  $^{13}C$  ЯМР ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д., J, Гц)  $\delta$ : 34.2, 42.9, 55.8 (2C), 99.4, 105.6, 121.1, 131.8, 159.9, 161.2; ИЭ МС,  $m/z$  (%): 181 ( $M^+$ ), 152 (100), 151 (96), 121 (77), 91 (37), 77 (25), 153 (21), 78 (18), 65 (14), 181 (12), 122 (10); элементный анализ  $C_{10}H_{15}NO_2$  (%): вычислено С 66.27, Н 8.34, N 7.73; найдено С 66.17, Н 8.30, N 7.66.

**1-(2,6-диметоксифенил)-2-аминоэтан (48).** Выход 61%; т. пл. 118-120 °С;  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д., J, Гц)  $\delta$ : 2.70-2.76 (м, 2H), 2.79-2.86 (м, 2H), 3.79 (с, 6H), 6.60 (д,  $^3J=8.4$ , 2H), 7.15 (т,  $^3J=8.4$ , 1H);  $^{13}C$  ЯМР ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д., J, Гц)  $\delta$ : 27.5, 42.2, 56.1 (2C), 104.7 (2C), 116.8, 128.6, 159.9 (2C); ИЭ МС,  $m/z$  (%): 181 ( $M^+$ ), 152 (100), 91 (75), 151 (50), 121 (30), 153 (25), 77 (25), 65 (19), 137 (15), 106 (15), 93 (15); элементный анализ  $C_{10}H_{15}NO_2$  (%): вычислено С 66.27, Н 8.34, N 7.73; найдено С 66.21, Н 8.32, N 7.69.

**1-(3,4-диметоксифенил)-2-аминоэтан (49).** Выход 54%; т. пл. 154-156 °С (лит. [97] т. пл. 155-156 °С);  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д., J, Гц)  $\delta$ : 2.74 (т,  $^3J=7.2$ , 2H), 2.92 (т,  $^3J=7.2$ , 2H), 3.82 (с, 3H), 3.84 (с, 3H), 6.79 (д,  $^3J=8.1$ , 1H), 6.85 (с, 1H), 6.91 (д,  $^3J=8.1$ , 1H);  $^{13}C$  ЯМР ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д., J, Гц)  $\delta$ : 38.7, 43.9, 56.5, 56.6, 113.4, 113.8, 122.2, 133.4, 149.2, 150.5; ИЭ МС,  $m/z$  (%): 181 ( $M^+$ ), 152 (100), 151 (47), 30 (25), 137 (22), 107 (15), 181 (10), 153 (10), 65 (8), 91 (8), 78 (8); элементный анализ  $C_{10}H_{15}NO_2$  (%): вычислено С 66.27, Н 8.34, N 7.73; найдено С 66.09, Н 8.25, N 7.57

**1-(3,5-диметоксифенил)-2-аминоэтан (50).** Выход 54%; т. пл. 95-97 °С;  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д., J, Гц)  $\delta$ : 2.69 (т,  $^3J=7.2$ , 2H), 2.86 (т,  $^3J=7.2$ , 2H), 3.76 (с, 6H), 6.34 (с, 1H), 6.39 (с, 2H);  $^{13}C$  ЯМР ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д., J, Гц)  $\delta$ : 40.4, 44.0, 55.7 (2C), 99.2, 107.8 (2C), 143.3, 162.5 (2C); ИЭ МС,  $m/z$  (%): 181 ( $M^+$ ), 152 (100), 181 (17), 153 (15), 91 (14), 77 (13), 151 (12), 123 (11), 78 (10), 65 (9), 121 (9); элементный анализ  $C_{10}H_{15}NO_2$  (%): вычислено С 66.27, Н 8.34, N 7.73; найдено С, 66.12; Н, 8.27; N, 7.58.

**N-(2-метоксибензилиден)-N-(2,3-диметоксифенил)этанамин (57).** ИЭ МС,  $m/z$  (%): 299 ( $M^+$ ), 268 (100), 121 (93), 148 (86), 269 (49), 91 (37), 133 (18), 77 (16), 105 (16), 149 (15), 136 (14); ИЭР МСВР ( $[M + H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 300.1601, рассчитано 300.1594,  $\Delta = -2.41$  ppm,  $C_{18}H_{21}NO_3$ .

**N-(2-метоксибензилиден)-N-(2,4-диметоксифенил)этанамин (58).** ИЭ МС,  $m/z$  (%): 299 ( $M^+$ ), 151 (100), 121 (92), 148 (88), 268 (61), 91 (37), 152 (26), 77 (20), 78 (16), 149 (15), 269

(14); **ИЭР МСВР** ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 300.1601, рассчитано 300.1594,  $\Delta = -2.41$  ppm,  $C_{18}H_{21}NO_3$ .

***N*-(2-метоксибензилиден)-*N*-(2,6-диметоксифенил)этанамин (59)**. **ИЭ МС**,  $m/z$  (%): 299 ( $M^+$ ), 148 (100), 268 (98), 121 (92), 91 (54), 151 (37), 269 (30), 149 (24), 133 (18), 77 (18), 105 (16); **ИЭР МСВР** ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 300.1600, рассчитано 300.1594,  $\Delta = -2.06$  ppm,  $C_{18}H_{21}NO_3$ .

***N*-(2-метоксибензилиден)-*N*-(3,4-диметоксифенил)этанамин (60)**. **ИЭ МС**,  $m/z$  (%): 299 ( $M^+$ ), 148 (100), 121 (96), 151 (56), 299 (36), 91 (30), 149 (27), 133 (18), 105 (16), 77 (16), 78 (15); **ИЭР МСВР** ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 300.1599, рассчитано 300.1594,  $\Delta = -1.7$  ppm,  $C_{18}H_{21}NO_3$ .

***N*-(2-метоксибензилиден)-*N*-(3,5-диметоксифенил)этанамин (61)**. **ИЭ МС**,  $m/z$  (%): 299 ( $M^+$ ), 148 (100), 121 (80), 91 (25), 192 (23), 119 (15), 149 (14), 299 (14), 77 (13), 166 (12), 133 (12); **ИЭР МСВР** ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 300.1601, рассчитано 300.1594,  $\Delta = -2.4$  ppm,  $C_{18}H_{21}NO_3$ .

***N*-(2,3-диметоксифенил)-*N*-(2-(трифторметокси)бензилиден)этанамин (62)**. **ИЭ МС**,  $m/z$  (%): 353 ( $M^+$ ), 322 (100), 175 (64), 202 (37), 323 (24), 136 (17), 91 (12), 109 (11), 77 (8), 176 (6), 78 (6); **ИЭР МСВР** ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 354.1306, рассчитано 354.1312,  $\Delta = 1.53$  ppm,  $C_{18}H_{18}F_3NO_3$ .

***N*-(2,4-диметоксифенил)-*N*-(2-(трифторметокси)бензилиден)этанамин (63)**. **ИЭ МС**,  $m/z$  (%): 353 ( $M^+$ ), 151 (100), 121 (26), 175 (18), 152 (11), 91 (11), 77 (10), 78 (7), 202 (6), 109 (6), 353 (5); **ИЭР МСВР** ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 354.1312, рассчитано 354.1312,  $\Delta = -0.14$  ppm,  $C_{18}H_{18}F_3NO_3$ .

***N*-(2,6-диметоксифенил)-*N*-(2-(трифторметокси)бензилиден)этанамин (64)**. **ИЭ МС**,  $m/z$  (%): 353 ( $M^+$ ), 151 (100), 322 (73), 175 (51), 202 (33), 91 (33), 323 (15), 77 (12), 152 (11), 109 (11), 78 (8); **ИЭР МСВР** ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 354.1315, рассчитано 354.1312,  $\Delta = -0.86$  ppm,  $C_{18}H_{18}F_3NO_3$ .

***N*-(3,4-диметоксифенил)-*N*-(2-(трифторметокси)бензилиден)этанамин (65)**. **ИЭ МС**,  $m/z$  (%): 353 ( $M^+$ ), 151 (100), 175 (46), 202 (35), 353 (24), 152 (13), 107 (11), 109 (9), 77 (7), 78 (7), 106 (6); **ИЭР МСВР** ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 354.1311, рассчитано 354.1312,  $\Delta = 0.01$  ppm,  $C_{18}H_{18}F_3NO_3$ .

***N*-(3,5-диметоксифенил)-*N*-(2-(трифторметокси)бензилиден)этанамин (66)**. **ИЭ МС**,  $m/z$  (%): 353 ( $M^+$ ), 175 (100), 202 (86), 353 (26), 192 (25), 166 (23), 109 (19), 77 (13), 78 (10), 151 (10), 176 (10); **ИЭР МСВР** ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 354.1323, рассчитано 354.1312,  $\Delta = -3.1$  ppm,  $C_{18}H_{18}F_3NO_3$ .

***N*-(2,3-диметоксифенил)-*N*-(2-фторбензилиден)этанамин (67). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 287 ( $M^+$ ), 256 (100), 109 (60), 136 (51), 257 (20), 91 (12), 107 (8), 135 (8), 65 (6), 108 (6), 77 (5); ИЭР МСВР ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 288.1396, рассчитано 288.1394,  $\Delta = -0.52$  ppm,  $C_{17}H_{18}FNO_2$ .**

***N*-(2,4-диметоксифенил)-*N*-(2-фторбензилиден)этанамин (68). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 287 ( $M^+$ ), 151 (100), 109 (28), 121 (28), 91 (12), 152 (10), 136 (9), 77 (8), 108 (7), 78 (7), 107 (7); ИЭР МСВР ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 288.1393, рассчитано 288.1394,  $\Delta = 0.59$  ppm,  $C_{17}H_{18}FNO_2$ .**

***N*-(2,6-диметоксифенил)-*N*-(2-фторбензилиден)этанамин (69). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 287 ( $M^+$ ), 151 (100), 256 (78), 109 (62), 136 (43), 91 (39), 257 (15), 77 (11), 107 (11), 108 (11), 152 (11); ИЭР МСВР ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 288.1394, рассчитано 288.1394,  $\Delta = 0.1$  ppm,  $C_{17}H_{18}FNO_2$ .**

***N*-(3,4-диметоксифенил)-*N*-(2-фторбензилиден)этанамин (70). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 287 ( $M^+$ ), 151 (100), 109 (51), 136 (35), 287 (18), 107 (15), 152 (10), 108 (8), 135 (7), 106 (6), 78 (6); ИЭР МСВР ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 288.1395, рассчитано 288.1394,  $\Delta = -0.28$  ppm,  $C_{17}H_{18}FNO_2$ .**

***N*-(3,5-диметоксифенил)-*N*-(2-фторбензилиден)этанамин (71). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 287 ( $M^+$ ), 109 (100), 136 (94), 192 (30), 287 (29), 166 (17), 137 (11), 77 (10), 108 (10), 151 (9), 91 (9); ИЭР МСВР ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 288.1398, рассчитано 288.1394,  $\Delta = -1.15$  ppm,  $C_{17}H_{18}FNO_2$ .**

***N*-(2,3-диметоксифенил)-*N*-(2-хлорбензилиден)этанамин (72). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 303 ( $M^+$ ), 272 (100), 125 (64), 152 (37), 274 (36), 127 (22), 136 (19), 273 (19), 91 (18), 89 (16), 154 (13); ИЭР МСВР ( $[M + H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 304.1096, рассчитано 304.1099,  $\Delta = 0.88$  ppm,  $C_{17}H_{18}ClNO_2$ .**

***N*-(2,4-диметоксифенил)-*N*-(2-хлорбензилиден)этанамин (73). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 303 ( $M^+$ ), 151 (100), 121 (25), 125 (18), 152 (16), 91 (11), 89 (9), 77 (8), 127 (6), 78 (6), 90 (4); ИЭР МСВР ( $[M + H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 304.1099, рассчитано 304.1099,  $\Delta = -0.11$  ppm,  $C_{17}H_{18}ClNO_2$ .**

***N*-(2,6-диметоксифенил)-*N*-(2-хлорбензилиден)этанамин (74). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 303 ( $M^+$ ), 151 (100), 272 (66), 125 (42), 152 (36), 91 (33), 274 (23), 127 (14), 89 (14), 273 (12), 77 (10); ИЭР МСВР ( $[M + H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 304.1100, рассчитано 304.1099,  $\Delta = 0.30$  ppm,  $C_{17}H_{18}ClNO_2$ .**

***N*-(3,4-диметоксифенил)-*N*-(2-хлорбензилиден)этанамин (75). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 303 ( $M^+$ ), 151 (100), 125 (38), 152 (33), 303 (14), 127 (13), 89 (12), 107 (11), 154 (8), 90 (7), 77 (7); ИЭР МСВР ( $[M + H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 304.1099, рассчитано 304.1099,  $\Delta = 0.24$  ppm,  $C_{17}H_{18}ClNO_2$ .**

***N*-(3,5-диметоксифенил)-*N*-(2-хлорбензилиден)этанамин (76). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 303 ( $M^+$ ), 125 (100), 152 (79), 192 (37), 127 (34), 154 (26), 166 (25), 89 (23), 303 (17), 77 (16), 151 (14); ИЭР МСВР ( $[M + H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 304.1106, рассчитано 304.1099,  $\Delta = -2.5$  ppm,  $C_{17}H_{18}ClNO_2$ .**

***N*-(2-бромбензилиден)-*N*-(2,3-диметоксифенил)этанамин (77). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 347/349 ( $M^+$ ), 316 (100), 318 (98), 169 (56), 171 (55), 196 (36), 198 (35), 91 (25), 136 (25), 90 (24), 89**

(22); **ИЭР МСВР** ( $[M + H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 348.0596 / 350.0581, рассчитано 348.0594 / 350.0575,  $\Delta = -0.66 / -1.70$  ppm,  $C_{17}H_{18}BrNO_2$ .

***N*-(2-бромбензилиден)-*N*-(2,4-диметоксифенил)этанамин (78)**. **ИЭ МС**,  $m/z$  (%): 347/349 ( $M^+$ ), 151 (100), 121 (27), 152 (15), 91 (11), 169 (11), 171 (11), 89 (10), 90 (9), 77 (8), 78 (5); **ИЭР МСВР** ( $[M + H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 348.0592 / 350.0577, рассчитано 348.0594 / 350.0575,  $\Delta = 0.41 / -0.54$  ppm,  $C_{17}H_{18}BrNO_2$ .

***N*-(2-бромбензилиден)-*N*-(2,6-диметоксифенил)этанамин (79)**. **ИЭ МС**,  $m/z$  (%): 347/349 ( $M^+$ ), 151 (100), 91 (42), 316 (37), 318 (36), 169 (30), 171 (29), 89 (20), 90 (19), 196 (17), 198 (16); **ИЭР МСВР** ( $[M + H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 348.0594 / 350.0578, рассчитано 348.0594 / 350.0575,  $\Delta = -0.18 / -0.88$ ,  $C_{17}H_{18}BrNO_2$ .

***N*-(2-бромбензилиден)-*N*-(3,4-диметоксифенил)этанамин (80)**. **ИЭ МС**,  $m/z$  (%): 347/349 ( $M^+$ ), 151 (100), 169 (23), 171 (23), 196 (20), 198 (19), 90 (13), 347 (3), 349 (13), 152 (12), 89 (11); **ИЭР МСВР** ( $[M + H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 348.0592 / 350.0565, рассчитано 348.0594 / 350.0575,  $\Delta = 0.45 / 2.86$ ,  $C_{17}H_{18}BrNO_2$ .

***N*-(2-бромбензилиден)-*N*-(3,5-диметоксифенил)этанамин (81)**. **ИЭ МС**,  $m/z$  (%): 347/349 ( $M^+$ ), 169 (100), 171 (98), 196 (94), 198 (92), 192 (78), 166 (52), 90 (42), 89 (37), 91 (26), 77 (26); **ИЭР МСВР** ( $[M + H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 348.0601 / 350.0580, рассчитано 348.0594 / 350.0575,  $\Delta = -2.17 / -1.94$ ,  $C_{17}H_{18}BrNO_2$ .

***N*-(2-гидроксибензилиден)-*N*-(2,3-диметоксифенил)этанамин (82)**. **ИЭ МС**,  $m/z$  (%): 285 ( $M^+$ ), 134 (100), 107 (89), 254 (56), 77 (26), 91 (19), 136 (17), 135 (15), 285 (12), 78 (11), 255 (11); **ИЭР МСВР** ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 286.1444, рассчитано 286.1438,  $\Delta = -2.21$  ppm,  $C_{17}H_{19}NO_3$ .

***N*-(2-гидроксибензилиден)-*N*-(2,4-диметоксифенил)этанамин (83)**. **ИЭ МС**,  $m/z$  (%): 285 ( $M^+$ ), 151 (100), 121 (44), 285 (41), 134 (37), 107 (33), 152 (25), 77 (20), 91 (18), 78 (11), 286 (8); **ИЭР МСВР** ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 286.1443, рассчитано 286.1438,  $\Delta = -1.98$  ppm,  $C_{17}H_{19}NO_3$ .

***N*-(2-гидроксибензилиден)-*N*-(2,6-диметоксифенил)этанамин (84)**. **ИЭ МС**,  $m/z$  (%): 285 ( $M^+$ ), 134 (100), 151 (96), 107 (63), 285 (52), 91 (42), 77 (23), 164 (19), 254 (17), 135 (13), 152 (12); **ИЭР МСВР** ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 286.1442, рассчитано 286.1438,  $\Delta = -1.55$  ppm,  $C_{17}H_{19}NO_3$ .

***N*-(2-гидроксибензилиден)-*N*-(3,4-диметоксифенил)этанамин (85)**. **ИЭ МС**,  $m/z$  (%): 285 ( $M^+$ ), 151 (100), 134 (88), 107 (62), 285 (32), 77 (16), 152 (14), 135 (13), 164 (11), 78 (8), 106 (8); **ИЭР МСВР** ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 286.1445, рассчитано 286.1438,  $\Delta = -2.42$  ppm,  $C_{17}H_{19}NO_3$ .

***N*-(2-гидроксибензилиден)-*N*-(3,5-диметоксифенил)этанамин (86).** ИЭ МС,  $m/z$  (%): 285 ( $M^+$ ), 134 (100), 107 (81), 192 (79), 77 (23), 285 (20), 135 (14), 193 (11), 78 (10), 284 (10), 91 (10); ИЭР МСВР ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 286.1444, рассчитано 286.1438,  $\Delta = -2.35$  ppm,  $C_{17}H_{19}NO_3$ .

***N*-(2-метоксибензил)-2-(2,3-диметоксифенил)этанамин гидрохлорид (23Н-НВОМе) (2).** Выход 87%; т. пл. 156-158 °С;  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 3.02-3.11 (м, 2H), 3.17-3.26 (м, 2H), 3.84 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 3.90 (с, 3H), 4.26 (с, 2H), 6.85 (дд,  $J=7.6, 1.2$ , 1H), 6.95-7.13 (м, 4H), 7.38-7.50 (м, 2H);  $^{13}C$  ЯМР ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 28.2, 48.1, 48.8; 56.2, 56.3, 61.2, 112.1, 113.4, 120.3, 122.1, 123.3, 125.7, 131.2, 132.7 (2C), 148.7, 154.3, 159.4; ИЭ МС,  $m/z$  (%): 301 ( $M^+$ ), 121 (100), 150 (45), 91 (30), 122 (9), 270 (7), 65 (6), 151 (5), 136 (5), 77 (3), 93 (3); ИЭР МСВР ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 302.1753, рассчитано 302.1751,  $\Delta = -0.75$  ppm,  $C_{18}H_{23}NO_3$ ; элементный анализ  $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HCl$  (%): вычислено С 63.99, Н 7.16, Cl 10.49, N 4.15; найдено С 63.78, Н 7.07, Cl 10.48, N 4.09.

***N*-(2-метоксибензил)-2-(2,4-диметоксифенил)этанамин гидрохлорид (24Н-НВОМе) (3).** Выход 75%; т. пл. 122-124 °С;  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 2.94-3.04 (м, 2H), 3.13-3.23 (м, 2H), 3.80 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 3.89 (с, 3H), 4.24 (с, 2H), 6.51 (д,  $^3J=8.2$ , 1H), 6.56 (с, 1H), 7.03 (т,  $^3J=7.6$ , 1H), 7.07-7.15 (м, 2H; H-6), 7.41 (д,  $^3J=7.6$ , 1H), 7.43-7.50 (м, 1H);  $^{13}C$  ЯМР ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 27.8, 48.0, 48.3; 55.9 (2 (OCH<sub>3</sub>)), 56.2, 99.7, 106.0, 112.1, 117.8, 120.4, 122.1, 132.1, 132.7, 132.8, 159.3, 159.9, 162.1; ИЭ МС,  $m/z$  (%): 301 ( $M^+$ ), 121 (100), 150 (36), 91 (27), 152 (20), 151 (12), 122 (8), 65 (5), 77 (4), 78 (4), 93 (2); ИЭР МСВР ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 302.1759, рассчитано 302.1751,  $\Delta = -2.77$  ppm,  $C_{18}H_{23}NO_3$ ; элементный анализ  $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HCl$  (%): вычислено С 63.99, Н 7.16, Cl 10.49, N 4.15; найдено С 63.79, Н 7.11, Cl 10.48, N 4.08.

***N*-(2-метоксибензил)-2-(2,6-диметоксифенил)этанамин гидрохлорид (26Н-НВОМе) (4).** Выход 76%; т. пл. 112–114 °С;  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 3.06-3.15 (м, 4H), 3.83 (с, 6H), 3.87 (с, 3H), 4.25 (с, 2H), 6.68 (д,  $^3J=8.4$ , 2H), 7.03 (т,  $^3J=7.6$ , 1H), 7.09 (д,  $^3J=8.2$ , 1H), 7.26 (т,  $^3J=8.4$ , 1H), 7.39 (д,  $^3J=7.6$ , 1H), 7.42-7.49 (м, 1H);  $^{13}C$  NMR ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 20.8, 47.4, 47.9; 56.3 (3C), 105.0, 112.1, 113.2, 120.4, 122.1, 130.1, 132.7, 132.8, 159.3, 159.7 (2C); ИЭ МС,  $m/z$  (%): 301 ( $M^+$ ), 121 (100), 150 (47), 91 (35), 151 (9), 122 (9), 65 (5), 77 (4), 93 (4), 78 (3), 92 (3); ИЭР МСВР ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 302.1755, рассчитано 302.1751,  $\Delta = -1.48$  ppm,  $C_{18}H_{23}NO_3$ ; элементный анализ  $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HCl$  (%): вычислено С 63.99, Н 7.16, Cl 10.49, N 4.15; найдено С 63.82, Н 7.07, Cl 10.49, N 4.09.

***N*-(2-метоксибензил)-2-(3,4-диметоксифенил)этанамин гидрохлорид (34Н-НВОМе) (5).** Выход 81%; т. пл. 153–155 °С (лит. [71] т. пл. 152-154 °С);  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 2.93-3.09 (м, 2H), 3.21-3.31 (м, 2H), 3.82 (с, 3H), 3.84 (с, 3H), 3.89 (с, 3H), 4.26 (с, 2H), 6.85 (д,

$^3J=8.1$ , 1H), 6.89-6.97 м, 2H), 7.03 (т,  $^3J=7.6$ , 1H), 7.10 (д,  $^3J=8.2$ , 1H), 7.39-7.51 (м, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 32.6, 48.1, 49.7; 56.2, 56.6 (2C), 112.1, 113.5, 113.8, 120.4, 122.1, 122.3, 130.5, 132.7, 132.8, 149.8, 150.9, 159.4; ИЭМС,  $m/z$  (%): 301 ( $\text{M}^+$ ), 121 (100), 150 (45), 91 (28), 151 (13), 152 (11), 122 (9), 65 (5), 107 (4), 78 (4), 77 (3); ИЭРМСВР ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 302.1755, рассчитано 302.1751,  $\Delta = -1.36$  ppm,  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ ; элементный анализ  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$  (%): вычислено С 63.99, Н 7.16, Cl 10.49, N 4.15, найдено С 63.90, Н 7.14, Cl 10.48, N 4.14.

***N*-(2-метоксибензил)-2-(3,5-диметоксифенил)этанамин гидрохлорид (35H-NBOMe) (6).** Выход 84%; т. пл. 157–158 °С;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 2.96-3.05 (м, 2H), 3.21-3.31 (м, 2H), 3.78 (с, 6H), 3.89 (с, 3H), 4.26 (с, 2H), 6.41 (с, 1H), 6.47 (с, 2H), 7.03 (т,  $^3J=7.6$ , 1H), 7.09 (д,  $^3J=8.2$ , 1H), 7.38-7.52 (м, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 33.3, 48.1, 49.4; 55.9 (2C), 56.2, 100.1, 107.9, 112.1, 120.3, 122.1, 132.8, 140.1, 159.4, 162.8 (2C); ИЭМС,  $m/z$  (%): 301 ( $\text{M}^+$ ), 121 (100), 150 (47), 91 (29), 122 (9), 151 (7), 65 (5), 77 (4), 136 (4), 78 (3), 148 (3); ИЭРМСВР ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 302.1753, рассчитано 302.1751,  $\Delta = -0.73$  ppm,  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ ; элементный анализ  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$  (%): вычислено С 63.99, Н 7.16, Cl 10.49, N 4.15; найдено С 63.93, Н 7.11, Cl 10.42, N 4.15.

**2-(2,3-диметоксифенил)-*N*-(2-(трифторметокси)бензил)этанамин гидрохлорид (23H-NBOMe(F)) (8).** Выход 95%; т. пл. 112–113 °С;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: 3.07-3.14 (м, 2H), 3.25-3.33 (м, 2H), 3.85 (с, 3H), 3.86 (с, 3H), 4.39 (с, 2H), 6.88 (дд,  $^3J=7.6$  /  $^4J=1.3$ , 1H), 6.98 (дд,  $^3J=8.2$  /  $^4J=1.4$ , 1H), 7.03-7.09 (м, 1H), 7.44-7.53 (м, 2H), 7.60 (тд,  $^3J=8.1$  /  $^4J=1.7$ , 1H), 7.77 (дд,  $^3J=7.6$  /  $^4J=1.5$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: 28.19, 46.16, 49.31, 56.32, 61.22, 113.39, 119.34 (д,  $^1J_{\text{C-F}} = 257.9$ ), 121.64 (д,  $^4J_{\text{C-F}} = 1.3$ ), 123.19, 125.41 (д,  $^3J_{\text{C-F}} = 66.3$ ), 125.66, 128.92, 130.99, 132.81, 133.25, 148.64, 149.11, 154.29;  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: -58.65 (3F); ИЭМС,  $m/z$  (%): 355 ( $\text{M}^+$ ), 175 (100), 204 (85), 109 (55), 91 (13), 136 (9), 176 (9), 83 (9), 324 (9), 205 (8), 77 (7); ИЭРМСВР ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 356.1474, рассчитано 356.1468,  $\Delta = -1.54$  ppm,  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3$ .

**2-(2,4-диметоксифенил)-*N*-(2-(трифторметокси)бензил)этанамин гидрохлорид (24H-NBOMe(F)) (9).** Выход 94%; т. пл. 92–94 °С;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: 2.98-3.05 (м, 2H), 3.21-3.29 (м, 2H), 3.80 (с, 3H), 3.84 (с, 3H), 4.36 (с, 2H), 6.51 (дд,  $^3J=8.4$  /  $^4J=2.4$ , 1H), 6.57 (д,  $^4J=2.4$ , 1H), 7.14 (д,  $^3J=8.4$ , 1H), 7.43-7.53 (м, 2H), 7.61 (тд,  $^3J=7.8$  /  $^4J=1.6$ , 1H), 7.74 (дд,  $^3J=7.6$  /  $^4J=2.4$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: 27.94, 46.10, 48.85, 55.89, 55.92, 99.63, 105.98, 117.65, 121.62 (д,  $^4J_{\text{C-F}} = 1.2$ ), 121.89 (д,  $^1J_{\text{C-F}} = 258.9$ ), 125.43 (д,  $^3J_{\text{C-F}} = 62.7$ ), 128.90, 132.03, 132.80, 133.22, 149.13 (д,  $^4J_{\text{C-F}} = 1.0$ ), 159.88, 162.16;  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: -58.67 (3F); ИЭМС,  $m/z$  (%): 355 ( $\text{M}^+$ ), 175 (100), 152 (82), 204 (70), 109

(48), 151 (17), 121 (13), 176 (10), 153 (9), 91 (9), 205 (8); **ИЭР МСВР** ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 356.1479, рассчитано 356.1468,  $\Delta = -2.95$  ppm,  $C_{18}H_{20}F_3NO_3$ .

**2-(2,6-диметоксифенил)-N-(2-(трифторметокси)бензил)этанамин гидрохлорид (26H-NBOMe(F)) (10)**. Выход 94%; т. пл. 169–171 °С; **<sup>1</sup>H ЯМР** ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: 3.10–3.22 (м, 4H), 3.85 (с, 6H), 4.37 (с, 2H), 6.68 (д,  $^4J=8.4$ , 2H), 7.26 (т,  $^3J=8.4$ , 1H), 7.44–7.54 (м, 2H), 7.57–7.64 (м, 1H), 7.72 (д,  $^4J=7.6$ , 1H); **<sup>13</sup>C ЯМР** ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: 20.85, 45.98, 47.95, 56.28 (2C), 104.99 (2C), 113.04, 121.64 (д,  $^4J_{C-F} = 1.6$ ), 121.90 (д,  $^1J_{C-F} = 258.9$ ), 125.42 (д,  $^3J_{C-F} = 64.5$ ), 128.90, 130.04, 132.78, 133.09, 149.13, 159.74 (2C); **<sup>19</sup>F ЯМР** ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: –58.69 (3F); **ИЭ МС**,  $m/z$  (%): 355 ( $M^+$ ), 175 (100), 204 (81), 109 (54), 152 (28), 91 (22), 77 (9), 151 (9), 176 (9), 83 (9), 205 (8); **ИЭР МСВР** ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 356.1474, рассчитано 356.1468,  $\Delta = -1.69$  ppm,  $C_{18}H_{20}F_3NO_3$ .

**2-(3,4-диметоксифенил)-N-(2-(трифторметокси)бензил)этанамин гидрохлорид (34H-NBOMe(F)) (11)**. Выход 77%; т. пл. 78–80 °С; **<sup>1</sup>H ЯМР** ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: 3.01–3.08 (м, 2H), 3.29–3.38 (м, 2H), 3.82 (с, 3H), 3.85 (с, 3H), 4.37 (с, 2H), 6.86 (дд,  $^3J=8.0 / ^4J=2.0$ , 1H), 6.90–6.97 (м, 2H), 7.43–7.53 (м, 2H), 7.57–7.66 (м, 1H), 7.77 (дд,  $^3J=7.6 / ^4J=1.6$ , 1H); **<sup>13</sup>C ЯМР** ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: 32.79, 46.26, 50.32; 56.58 (2C), 113.49, 113.75, 121.62 (д,  $^4J_{C-F} = 1.3$ ), 121.90 (д,  $^1J_{C-F} = 258.8$ ), 122.23, 125.46 (д,  $^3J_{C-F} = 57.7$ ), 128.90, 130.46, 132.81, 133.31, 149.11 (д,  $^4J_{C-F} = 1.2$ ), 149.82, 150.86; **<sup>19</sup>F ЯМР** ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: –58.69 (3F); **ИЭ МС**,  $m/z$  (%): 355 ( $M^+$ ), 175 (100), 204 (72), 109 (48), 152 (46), 151 (15), 176 (9), 205 (8), 107 (7), 83 (6), 78 (5); **ИЭР МСВР** ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 356.1476, рассчитано 356.1468,  $\Delta = -2.23$  ppm,  $C_{18}H_{20}F_3NO_3$ .

**2-(3,5-диметоксифенил)-N-(2-(трифторметокси)бензил)этанамин гидрохлорид (35H-NBOMe(F)) (12)**. Выход 81%; т. пл. 139–140 °С; **<sup>1</sup>H ЯМР** ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: 3.01–3.08 (м, 2H), 3.32–3.38 (м, 2H), 3.79 (с, 6H), 4.37 (с, 2H), 6.41 (т,  $^4J=2.2$ , 1H), 6.49 (д,  $^4J=2.2$ , 2H), 7.49–7.53 (м, 2H), 7.60 (тд,  $^3J=8.0 / ^4J=1.6$ , 1H), 7.77 (дд,  $^3J=7.6 / ^4J=1.5$ , 1H); **<sup>13</sup>C ЯМР** ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: 33.41, 46.26, 50.01, 55.80 (2C), 100.10, 107.82 (2C), 121.62 (д,  $^4J_{C-F} = 1.2$ ), 121.89 (д,  $^1J_{C-F} = 258.0$ ), 125.42 (д,  $^3J_{C-F} = 64.7$ ), 128.90, 132.83, 133.31, 139.91, 149.11 (д,  $^4J_{C-F} = 1.0$ ), 162.82 (2C); **<sup>19</sup>F ЯМР** ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: –58.68 (3F); **ИЭ МС**,  $m/z$  (%): 355 ( $M^+$ ), 175 (100), 204 (90), 109 (56), 152 (12), 205 (9), 77 (9), 176 (9), 83 (8), 91 (8), 78 (7); **ИЭР МСВР** ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 356.1469, рассчитано 356.1468,  $\Delta = -0.40$  ppm,  $C_{18}H_{20}F_3NO_3$ .

**2-(2,3-диметоксифенил)-N-(2-фторбензил)этанамин гидрохлорид (23H-NBF) (14)**. Выход 87%; т. пл. 153–155 °С; **<sup>1</sup>H ЯМР** ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: 3.05–3.14 (м, 2H), 3.23–3.31 (м, 2H), 3.85 (с, 3H), 3.86 (с, 3H), 4.36 (с, 2H), 6.87 (д,  $^3J=7.6$ , 1H), 6.97 (д,  $^3J=7.2$ , 1H), 7.05 (т,  $^3J=8.0$ , 1H), 7.21–7.34 (м, 2H), 7.48–7.56 (м, 1H); 7.61–7.68 (м, 1H); **<sup>13</sup>C ЯМР** ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ ,

Гц)  $\delta$ , ppm: 28.19, 45.48 (д,  $^3J_{C-F} = 4.0$ ), 49.05, 56.35, 61.25, 113.38, 116.97 (д,  $^2J_{C-F} = 21.5$ ), 119.79 (д,  $^2J_{C-F} = 14.9$ ), 123.23, 125.64, 126.24 (д,  $^3J_{C-F} = 3.7$ ), 131.05, 133.30 (д,  $^3J_{C-F} = 8.3$ ), 133.48 (д,  $^4J_{C-F} = 2.8$ ), 148.66, 154.28, 162.71 (д,  $^1J_{C-F} = 247.8$ );  **$^{19}\text{F}$  ЯМР** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: -117.96 (1F); **ИЭ МС**,  $m/z$  (%): 289 ( $\text{M}^+$ ), 109 (100), 138 (71), 136 (8), 110 (8), 91 (8), 258 (8), 139 (7), 83 (6), 65 (4), 77 (3); **ИЭР МСВР** ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 290.1552, рассчитано 290.1551,  $\Delta = -0.57$  ppm,  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$ .

**2-(2,4-диметоксифенил)-*N*-(2-фторбензил)этанамин гидрохлорид (24Н-NBF) (15)**. Выход 72%; т. пл. 123–124 °С;  **$^1\text{H}$  ЯМР** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: 2.96-3.04 (м, 2H), 3.19-3.28 (м, 2H), 3.80 (с, 3H), 3.83 (с, 3H), 4.33 (с, 2H), 6.50 (дд  $^3J=8.2$  /  $^4J=2.4$ , 1H), 6.56 (д,  $^4J=2.4$ , 1H), 7.13 (д,  $^3J=8.2$ , 1H), 7.22-7.35 (м, 2H), 7.48-7.56 (м, 1H), 7.62 (тд,  $^3J=7.6$  /  $^4J=1.6$ , 1H);  **$^{13}\text{C}$  ЯМР** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: 27.91, 45.45 (д,  $^3J_{C-F} = 4.0$ ), 48.67, 55.90, 55.93, 99.62, 105.96, 116.95 (д,  $^2J_{C-F} = 21.6$ ), 117.73, 119.85 (д,  $^2J_{C-F} = 14.8$ ), 126.21 (д,  $^3J_{C-F} = 3.7$ ), 132.04, 133.27 (д,  $^3J_{C-F} = 8.4$ ), 133.42 (д,  $^4J_{C-F} = 2.8$ ), 159.90, 162.13, 162.72 (д,  $^1J_{C-F} = 247.8$ );  **$^{19}\text{F}$  ЯМР** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: -118.31 (1F); **ИЭ МС**,  $m/z$  (%): 289 ( $\text{M}^+$ ), 109 (100), 138 (53), 152 (46), 151 (11), 121 (8), 110 (8), 91 (6), 83 (6), 77 (5), 139 (5); **ИЭР МСВР** ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 290.1553, рассчитано 290.1551,  $\Delta = -0.79$  ppm,  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$ .

**2-(2,6-диметоксифенил)-*N*-(2-фторбензил)этанамин гидрохлорид (26Н-NBF) (16)**. Выход 83%; т. пл. 118–120 °С;  **$^1\text{H}$  ЯМР** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: 3.06-3.22 (м, 4H), 3.85 (с, 6H), 4.34 (с, 2H), 6.67 (д,  $^3J=8.4$ , 2H), 7.19-7.35 (м, 3H), 7.48-7.62 (м, 2H);  **$^{13}\text{C}$  ЯМР** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: 20.85, 45.38 (д,  $^3J_{C-F} = 3.9$ ), 47.76; 56.26 (2C), 104.95 (2C), 113.07, 116.96 (д,  $^2J_{C-F} = 21.5$ ), 119.85 (д,  $^2J_{C-F} = 14.7$ ), 126.20 (д,  $^3J_{C-F} = 3.7$ ), 130.01, 133.20 (д,  $^3J_{C-F} = 8.4$ ), 133.28 (д,  $^4J_{C-F} = 2.8$ ), 159.75 (2C), 162.72 (д,  $^1J_{C-F} = 247.6$ );  **$^{19}\text{F}$  ЯМР** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: -118.16 (1F); **ИЭ МС**,  $m/z$  (%): 289 ( $\text{M}^+$ ), 109 (100), 138 (66), 152 (18), 91 (14), 110 (8), 139 (6), 83 (6), 151 (6), 77 (5), 65 (4); **ИЭР МСВР** ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 290.1555, рассчитано 290.1551,  $\Delta = -1.27$  ppm,  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$ .

**2-(3,4-диметоксифенил)-*N*-(2-фторбензил)этанамин гидрохлорид (34Н-NBF) (17)**. Выход 82%; т. пл. 163–165 °С;  **$^1\text{H}$  ЯМР** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: 2.99-3.09 (м, 2H), 3.28-3.38 (м, 2H), 3.82 (с, 3H), 3.85 (с, 3H), 4.35 (с, 2H), 6.86 (д,  $^3J=8.0$ , 1H), 6.89-6.97 (м, 2H), 7.22-7.34 (м, 2H), 7.48-7.57 (м, 1H), 7.65 (тд,  $^3J=7.6$  /  $^4J=1.6$ , 1H);  **$^{13}\text{C}$  ЯМР** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: 32.76, 45.59 (д,  $^3J_{C-F} = 4.0$ ), 50.13; 56.60 (2C), 113.50, 113.80, 116.96 (д,  $^2J_{C-F} = 21.5$ ), 119.84 (д,  $^2J_{C-F} = 14.8$ ), 122.25, 126.23 (д,  $^3J_{C-F} = 3.7$ ), 130.50, 133.32 (д,  $^3J_{C-F} = 8.4$ ), 133.50 (д,  $^4J_{C-F} = 2.7$ ), 149.79, 150.84, 162.71 (д,  $^1J_{C-F} = 247.7$ );  **$^{19}\text{F}$  ЯМР** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: -118.04 (1F); **ИЭ МС**,  $m/z$  (%): 289 ( $\text{M}^+$ ), 109 (100), 138 (55), 152 (27), 151 (10), 110 (8), 107 (6), 83 (6), 139 (5), 136 (3), 77 (3); **ИЭР МСВР** ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 290.1553, рассчитано 290.1551,  $\Delta = -0.87$  ppm,  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$ .

**2-(3,5-диметоксифенил)-N-(2-фторбензил)этанамин гидрохлорид (35Н-NBF) (18).** Выход 77%; т. пл. 126–128 °С; <sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J, Гц) δ, ppm: 2.98-3.06 (м, 2H), 3.29-3.36 (м, 2H), 3.78 (с, 6H), 4.34 (с, 2H), 6.40 (т, <sup>3</sup>J=2.2, 1H), 6.48 (д, <sup>3</sup>J=2.2, 2H), 7.22-7.34 (м, 2H), 7.49-7.56 (м, 1H), 7.64 (тд, <sup>3</sup>J=7.6 / <sup>4</sup>J=1.6, 1H); <sup>13</sup>С ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J, Гц) δ, ppm: 33.40, 45.60 (д, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 4.0), 49.82; 56.87 (2C), 100.11, 107.85 (2C), 116.97 (д, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 21.4), 119.79 (д, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 14.8, 126.23 (д, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.7), 133.33 (д, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 8.4), 133.49 (д, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 2.8), 139.96, 162.71 (д, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 247.8), 162.80 (2C); <sup>19</sup>F ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J, Гц) δ, ppm: -118.14 (1F); ИЭ МС, m/z (%): 289 (M<sup>+</sup>), 109 (100), 138 (72), 152 (8), 110 (8), 139 (7), 83 (6), 77 (5), 91 (4), 151 (4), 78 (4); ИЭР МСВР ([M+H]<sup>+</sup>, m/z): измерено 290.1553, рассчитано 290.1551, Δ = -0.88 ppm, C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>2</sub>.

**2-(2,3-диметоксифенил)-N-(2-хлорбензил)этанамин гидрохлорид (23Н-NBCl) (20).** Выход 87%; т. пл. 127–129 °С; <sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J, Гц) δ: 3.08-3.14 (м, 2H), 3.28-3.34 (м, 2H), 3.86 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 4.44 (с, 2H), 6.88 (дд, J=7.6, 1.6 1H), 6.98 (дд, J=8.2, 1.2, 1H), 7.03-7.09 (м, 1H), 7.42-7.49 (м, 2H), 7.56 (дд, J=7.8, 1.2, 1H), 7.69 (дд, J=7.2, 2.0, 1H); <sup>13</sup>С ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J, Гц) δ: 28.2, 49.3, 49.4, 56.3, 61.2, 113.4, 123.2, 125.7, 129.1, 130.6, 132.0, 131.2, 132.6, 133.3, 135.8, 148.6, 154.3; ИЭ МС, m/z (%): 305 (M<sup>+</sup>), 125 (100), 154 (86), 127 (34), 156 (27), 91 (15), 89 (10), 136 (8), 274 (8), 126 (8), 155 (8); ИЭР МСВР ([M+H]<sup>+</sup>, m/z): измерено 306.1255, рассчитано 306.1255, Δ = 0.10 ppm, C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>; элементный анализ C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>·HCl (%): вычислено С 59.66, Н 6.18, Cl 20.72, N 4.09; найдено С 58.77, Н 5.98, Cl 20.26, N 3.92.

**2-(2,4-диметоксифенил)-N-(2-хлорбензил)этанамин гидрохлорид (24Н-NBCl) (21).** Выход 92%; т. пл. 105–107 °С; <sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J, Гц) δ, ppm: 2.98-3.06 (м, 2H), 3.23-3.31 (м, 2H), 3.80 (с, 3H), 3.84 (с, 3H), 4.42 (с, 2H), 6.50 (дд, J=8.0, 2.4, 1H), 6.56 (д, J=2.4, 1H), 7.15 (д, J=8.4, 1H), 7.41-7.51 (м, 2H), 7.56 (дд, J=7.6, 2.0, 1H), 7.67 (дд, J=7.2, 2.0, 1H); <sup>13</sup>С ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J, Гц) δ, ppm: 27.93, 48.89, 49.26; 55.92, 55.97, 99.64, 105.99, 117.70, 129.03, 130.63, 131.22, 132.08, 132.56, 133.25, 135.83, 159.89, 162.14; ИЭ МС, m/z (%): 305 (M<sup>+</sup>), 125 (100), 152 (69), 154 (68), 127 (35), 156 (22), 151 (19), 91 (13), 121 (13), 89 (11), 77 (10); ИЭР МСВР ([M+H]<sup>+</sup>, m/z): измерено 306.1260, рассчитано 306.1255, Δ = -1.43 ppm, C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>; элементный анализ C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>·HCl (%): вычислено С 59.66, Н 6.18, Cl 20.72, N 4.09; найдено С 58.57, Н 5.99, Cl 20.16, N 3.96.

**2-(2,6-диметоксифенил)-N-(2-хлорбензил)этанамин гидрохлорид (26Н-NBCl) (22).** Выход 79%; т. пл. 129–133 °С; <sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J, Гц) δ: 3.12-3.22 (м, 4H), 3.85 (с, 6H), 4.43 (с, 2H), 6.67 (д, J=8.4, 2H), 7.26 (т, J=8.0, 1H), 7.42-7.51 (м, 2H), 7.55 (д, J=7.6, 1H), 7.65 (дд, J=7.0, 2.0, 1H); <sup>13</sup>С ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J, Гц) δ: 20.9, 47.9, 49.1; 56.3 (2C), 105.0 (2C), 113.1, 129.0, 130.0, 130.6, 131.2, 132.5, 133.2, 135.8, 159.7 (2C); ИЭ МС, m/z (%): 305

(M<sup>+</sup>), 125 (100), 154 (82), 127 (31), 152 (28), 156 (26), 91 (25), 89 (11), 151 (10), 77 (8), 155 (8); **ИЭР МСВР** ([M+H]<sup>+</sup>, *m/z*): измерено 306.1259, рассчитано 306.1255, Δ = -1.1 ppm, C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>; **элементный анализ** C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>·HCl (%): вычислено С 59.66, Н 6.18, Cl 20.72, N 4.09; найдено С 58.82, Н 5.90, Cl 20.32, N 3.85.

**2-(3,4-диметоксифенил)-N-(2-хлорбензил)этанамин гидрохлорид (34H-NBCl) (23).**  
Выход 89%; т. пл. 166–168°C; **<sup>1</sup>H ЯМР** (CD<sub>3</sub>OD) δ, ppm: 3.02-3.10 (м, 2H), 3.31-3.41 (м, 2H), 3.82 (с, 3H), 3.85 (с, 3H), 4.44 (с, 2H), 6.87 (д, *J*=8.4, 1H), 6.90-6.98 (м, 2H), 7.41-7.51 (м, 2H), 7.53-7.59 (м, 1H), 7.70 (дд, *J*=7.0, 1.6, 1H); **<sup>13</sup>C ЯМР** (CD<sub>3</sub>OD) δ, ppm: 32.75, 49.42, 50.33; 56.62 (2(OCH<sub>3</sub>)), 113.52, 113.82, 122.27, 129.04, 130.48, 130.62, 131.23, 132.61, 133.35, 135.84, 149.82, 150.86; **ИЭ МС**, *m/z* (%): 305 (M<sup>+</sup>), 125 (100), 154 (73), 152 (42), 127 (32), 156 (23), 151 (17), 89 (10), 91 (8), 126 (8), 107 (7); **ИЭР МСВР** ([M+H]<sup>+</sup>, *m/z*): измерено 306.1259, рассчитано 306.1255, Δ = -1.06 ppm, C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>; **элементный анализ** C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>·HCl (%): вычислено С 59.66, Н 6.18, Cl 20.72, N 4.09; найдено С 58.87, Н 6.12, Cl 20.35, N 3.88.

**2-(3,5-диметоксифенил)-N-(2-хлорбензил)этанамин гидрохлорид (35H-NBCl) (24).**  
Выход 79%; т. пл. 149–150°C; **<sup>1</sup>H ЯМР** (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., *J*, Гц) δ: 3.02-3.08 (м, 2H), 3.32-3.41 (м, 2H), 3.79 (с, 6H), 4.43 (с, 2H), 6.40 (т, *J*=2.0, 1H), 6.50 (д, *J*=2.0, 2H), 7.41-7.51 (м, 2H), 7.55 (дд, *J*=7.8, 1.2, 1H), 7.70 (дд, *J*=7.2, 2.0, 1H); **<sup>13</sup>C ЯМР** (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., *J*, Гц) δ: 33.4, 49.4, 50.0; 55.9 (2C), 100.1, 107.9 (2C), 129.0, 130.6, 131.2, 132.6, 133.4, 135.8, 140.0, 162.8 (2C); **ИЭ МС**, *m/z* (%): 305 (M<sup>+</sup>), 125 (100), 154 (92), 127 (33), 156 (28), 152 (13), 91 (10), 89 (9), 155 (9), 77 (8), 126 (8); **ИЭР МСВР** ([M+H]<sup>+</sup>, *m/z*): измерено 306.1261, рассчитано 306.1255, Δ = -1.98 ppm, C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>; **элементный анализ** C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>·HCl (%): вычислено С 59.66, Н 6.18, Cl 20.72, N 4.09; найдено С 58.49, Н 5.80, Cl 20.33, N 3.79.

**N-(2-бромбензил)-2-(2,3-диметоксифенил)этанамин гидрохлорид (23H-NBBr) (26).**  
Выход 92%; т. пл. 114–116°C; **<sup>1</sup>H ЯМР** (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., *J*, Гц) δ: 3.08-3.14 (м, 2H), 3.29-3.36 (м, 2H), 3.86 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 4.45 (с, 2H), 6.88 (д, *J*=7.6, 1H), 6.98 (дд, *J*=8.0, 1.2, 1H), 7.06 (т, *J*=8.0, 1H), 7.39 (тд, *J*=7.6, 1.2, 1H); 7.47-7.56 (м, 1H), 7.66-7.76 (м, 2H); **<sup>13</sup>C ЯМР** (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., *J*, Гц) δ: 28.2, 49.3, 49.4, 56.3, 61.3, 113.4, 123.2, 125.7, 125.9, 129.7, 131.0, 132.4, 132.7, 133.1, 134.6, 148.6, 154.3; **ИЭ МС**, *m/z* (%): 349 / 351 (M<sup>+</sup>), 169 (100), 171 (97), 198 (96), 200 (91), 91 (42), 90 (23), 89 (19), 118 (19), 136 (18), 65 (15); **ИЭР МСВР** ([M+H]<sup>+</sup>, *m/z*): измерено 350.0756 / 352.0739, рассчитано 350.0750 / 352.0731, Δ = -1.63 / -2.20 ppm, C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>2</sub>; **элементный анализ** C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>2</sub>·HCl (%): вычислено С 52.80, Н 5.47, Br 20.66, Cl 9.17, N 3.62; найдено С 52.67, Н 5.33, Br 19.85, Cl 8.82, N 3.38.

**N-(2-бромбензил)-2-(2,4-диметоксифенил)этанамин гидрохлорид (24H-NBBr) (27).**  
Выход 94%; т. пл. 125–126°C; **<sup>1</sup>H ЯМР** (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., *J*, Гц) δ, ppm: 2.98-3.08 (м, 2H), 3.26-3.32 (м, 2H), 3.80 (с, 3H), 3.84 (с, 3H), 4.42 (с, 2H), 6.51 (дд, *J*=8.0, 2.4, 1H), 6.57 (д, *J*=2.0, 1H),

7.15 (д,  $J=8.4$ , 1H), 7.39 (тд,  $J=7.4$ , 1.6, 1H), 7.50 (тд,  $J=7.4$ , 1.2, 1H), 7.67 (дд,  $J=7.6$ , 2.4, 1H), 7.73 (дд,  $J=8.0$ , 1.2, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: 27.96, 48.94, 51.77; 55.92, 55.99, 99.65, 106.00, 117.69, 125.93, 129.64, 132.09, 132.43, 132.67, 133.12, 134.63, 159.89, 162.15; ИЭ МС,  $m/z$  (%): 349 / 351 ( $\text{M}^+$ ), 152 (100), 169 (73), 171 (71), 198 (55), 200 (52), 91 (30), 151 (28), 121 (20), 90 (18), 118 (16); ИЭР МСВР ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 350.0756 / 352.0739, рассчитано 350.0750 / 352.0731,  $\Delta = -1.76 / -2.11$  ppm,  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$ ; элементный анализ  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2 \cdot \text{HCl}$  (%): вычислено С 52.80, Н 5.47, Br 20.66, Cl 9.17, N 3.62; найдено С 52.72, Н 5.39, Br 19.99, Cl 8.88, N 3.50.

***N*-(2-бромбензил)-2-(2,6-диметоксифенил)этанамина гидрохлорид (26H-NBBr) (28).**  
Выход 76%; т. пл. 140–142°C;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 3.12 (м, 4H), 3.86 (с, 6H), 4.44 (с, 2H), 6.68 (д,  $J=8.4$ , 2H), 7.26 (т,  $J=8.0$ , 1H), 7.39 (тд,  $J=8.0$ , 1.6, 1H), 7.50 (тд,  $J=7.6$ , 1.2, 1H), 7.65 (дд,  $J=7.8$ , 1.2, 1H), 7.73 (дд,  $J=8.0$ , 1.2, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 20.9, 48.0, 51.6, 56.3 (2C), 105.0 (2C), 113.1, 125.9, 129.6, 130.1, 132.4, 132.7, 133.0, 134.6, 159.7 (2C); ИЭ МС,  $m/z$  (%): 349 / 351 ( $\text{M}^+$ ), 169 (100), 171 (98), 198 (96), 200 (94), 91 (66), 152 (50), 90 (26), 89 (22), 151 (21), 118 (21); ИЭР МСВР ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 350.0755 / 352.0738, рассчитано 350.0750 / 352.0731,  $\Delta = -1.35 / -1.82$  ppm,  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$ ; элементный анализ  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2 \cdot \text{HCl}$  (%): вычислено С 52.80, Н 5.47, Br 20.66, Cl 9.17, N 3.62; найдено С 52.77, Н 5.42, Br 20.07, Cl 8.92, N 3.43.

***N*-(2-бромбензил)-2-(3,4-диметоксифенил)этанамина гидрохлорид (34H-NBBr) (29).**  
Выход 91%; т. пл. 163–165°C;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: 3.03–3.10 (м, 2H), 3.34–3.42 (м, 2H), 3.82 (с, 3H), 3.85 (с, 3H), 4.44 (с, 2H), 6.87 (дд,  $J=8.0$ , 1.6, 1H), 6.90–6.98 (м, 2H), 7.39 (тд,  $J=7.8$ , 1.6, 1H), 7.49 (тд,  $J=7.4$ , 0.8, 1H), 7.72 (тд,  $J=8.0$ , 1.2, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: 32.77, 50.36, 51.92, 56.63 (2C), 113.53, 113.83, 122.29, 125.94, 129.65, 130.47, 132.41, 132.72, 133.24, 134.63, 149.82, 150.86; ИЭ МС,  $m/z$  (%): 349 / 351 ( $\text{M}^+$ ), 169 (100), 171 (98), 152 (87), 198 (83), 200 (78), 151 (42), 91 (32), 90 (26), 118 (22), 89 (21); ИЭР МСВР ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 350.0755 / 352.0737, рассчитано 350.0750 / 352.0731,  $\Delta = -1.38 / -1.46$  ppm,  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$ ; элементный анализ  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2 \cdot \text{HCl}$  (%): вычислено С 52.80, Н 5.47, Br 20.66, Cl 9.17, N 3.62; найдено С 52.06, Н 5.19, Br 19.92, Cl 8.86, N 3.58.

***N*-(2-бромбензил)-2-(3,5-диметоксифенил)этанамина гидрохлорид (35H-NBBr) (30).**  
Выход 81%; т. пл. 137–138°C;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: 3.03–3.09 (м, 2H), 3.32–3.42 (м, 2H), 3.79 (с, 6H), 4.44 (с, 2H), 6.41 (с, 1H), 6.50 (д,  $J=2.0$ , 2H), 7.39 (т,  $J=7.6$ , 1H), 7.49 (т,  $J=7.6$ , 1H), 7.72 (т,  $J=8.4$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ , ppm: 33.4, 50.1, 52.0; 55.9 (2C), 100.1, 107.9 (2C), 125.9, 129.7, 132.4, 132.7, 133.2, 134.7, 140.0, 162.8 (2C); ИЭ МС,  $m/z$  (%): 349 / 351 ( $\text{M}^+$ ), 198 (100), 169 (97), 171 (95), 200 (94), 91 (34), 90 (23), 118 (20), 89 (19), 152 (19), 77 (17); ИЭР МСВР ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 350.0755 / 352.0738, рассчитано

350.0750 / 352.0731,  $\Delta = -1.46 / -1.98$  ppm,  $C_{17}H_{20}BrNO_2$ ; элементный анализ  $C_{17}H_{20}BrNO_2 \cdot HCl$  (%): вычислено С 52.80, Н 5.47, Br 20.66, Cl 9.17, N 3.62; найдено С 52.06, Н 5.33, Br 19.69, Cl 8.74, N 3.25.

***N*-(2-гидроксибензил)-2-(2,3-диметоксифенил)этанамина гидрохлорид (23H-NBOH) (31).**  
Выход 84%; т. пл. 153–155°C;  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 3.01-3.09 (м, 2H), 3.18-3.26 (м, 2H), 3.84 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 4.25 (с, 2H), 6.84 (д,  $J=7.3$ , 1H), 6.87-6.96 (м, 2H), 6.98 (д,  $J=8.0$ , 1H), 7.06 (т,  $J=7.8$  z, 1H), 7.26-7.38 (м, 2H);  $^{13}C$  ЯМР ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 26.8, 47.5, 47.8, 54.8, 59.7, 111.9, 114.9, 117.3, 119.6, 121.7, 124.2, 129.7, 131.0, 131.2, 147.2, 152.9, 156.1; ИЭР МСВР ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 288.1600, рассчитано 288.1594,  $\Delta = -2.04$  ppm,  $C_{17}H_{21}NO_3$ ; элементный анализ  $C_{17}H_{21}NO_3 \cdot HCl$  (%): вычислено С 63.06, Н 6.85, Cl 10.95, N 4.33; найдено С 62.86, Н 6.77, Cl 10.88, N 4.29.

***N*-(2-гидроксибензил)-2-(2,4-диметоксифенил)этанамина гидрохлорид (24H-NBOH) (32).**  
Выход 76%; т. пл. 154–156°C;  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 2.94-2.99 (м, 2H), 3.16-3.21 (м, 2H), 3.80 (с, 3H), 3.82 (с, 3H), 4.23 (с, 2H), 6.51 (дд,  $J=8.3, 2.4$ , 1H), 6.57 (д,  $J=2.3$ , 1H), 6.92 (дд,  $J=12.0, 4.6$ , 2H), 7.11 (д,  $J=8.3$ , 1H), 7.28-7.33 (м, 2H);  $^{13}C$  ЯМР ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 26.5, 47.5, 47.8, 54.4, 54.5, 98.2, 104.5, 114.8, 116.2, 117.2, 119.6, 130.7, 130.9, 131.2, 156.1, 158.4, 160.7; ИЭР МСВР ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 288.1601, рассчитано 288.1594,  $\Delta = -2.30$  ppm,  $C_{17}H_{21}NO_3$ ; элементный анализ  $C_{17}H_{21}NO_3 \cdot HCl$  (%): вычислено С 63.06, Н 6.85, Cl 10.95, N 4.33; найдено С 62.91, Н 6.87, Cl 10.87, N 4.27.

***N*-(2-гидроксибензил)-2-(2,6-диметоксифенил)этанамина гидрохлорид (26H-NBOH) (33).**  
Выход 77%; т. пл. 199–201°C;  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 3.06-3.16 (м, 4H), 3.84 (с, 6H), 4.23 (с, 2H), 6.68 (д,  $J=8.4$ , 2H), 6.88-6.94 (м, 2H), 7.23-7.32 (м, 3H);  $^{13}C$  ЯМР ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 19.4, 47.5, 47.8, 54.8 (2C), 103.5 (2C), 111.7, 114.8, 117.3, 119.6, 128.6, 130.9, 131.1, 156.0, 158.3 (2C); ИЭР МСВР ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 288.1600, рассчитано 288.1594,  $\Delta = -2.11$  ppm,  $C_{17}H_{21}NO_3$ ; элементный анализ  $C_{17}H_{21}NO_3 \cdot HCl$  (%): вычислено С 63.06, Н 6.85, Cl 10.95, N 4.33; найдено С 63.95, Н 6.79, Cl 10.86, N 4.26.

***N*-(2-гидроксибензил)-2-(3,4-диметоксифенил)этанамина гидрохлорид (34H-NBOH) (34).**  
Выход 70%; т. пл. 188–190°C;  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 2.97-3.01 (м, 2H), 3.24-3.29 (м, 2H), 3.83 (с, 3H), 3.85 (с, 3H), 4.25 (с, 2H), 6.84 (дд,  $J=8.1, 1.7$ , 1H), 6.88-6.95 (м, 4H), 7.27-7.35 (м, 2H);  $^{13}C$  ЯМР ( $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц)  $\delta$ : 31.2, 47.5, 47.8, 55.1, 55.2, 112.0, 112.2, 114.9, 117.3, 119.6, 120.8, 129.0, 130.9, 131.2, 148.4, 149.5, 156.1; ИЭР МСВР ( $[M+H]^+$ ,  $m/z$ ): измерено 288.1601, рассчитано 288.1594,  $\Delta = -2.36$  ppm,  $C_{17}H_{21}NO_3$ ; элементный анализ  $C_{17}H_{21}NO_3 \cdot HCl$  (%): вычислено С 63.06, Н 6.85, Cl 10.95, N 4.33; найдено С 63.00, Н 6.77, Cl 10.89, N 4.28.

***N*-(2-гидроксибензил)-2-(3,5-диметоксифенил)этанамина гидрохлорид (35H-NBOH) (35).**

Выход 71%; т. пл. 146–148°C; <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J, Гц) δ: 2.96-3.01 (м, 2H), 3.24-3.29 (м, 2H), 3.79 (с, 6H), 4.25 (с, 2H), 6.41 (т, J=2.1, 1H), 6.45 (д, J=2.0, 2H), 6.88-6.96 (м, 2H), 7.28-7.36 (м, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J, Гц) δ: 31.9, 47.5, 47.8, 54.4 (2C), 98.6, 106.4 (2C), 114.9, 117.3, 119.6, 131.0, 131.2, 138.5, 156.1, 161.4 (2C); ИЭР МСВР ([M+H]<sup>+</sup>, m/z): измерено 288.1601, рассчитано 288.1594, Δ = -2.27 ppm, C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>; элементный анализ C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>·HCl (%): вычислено С 63.06, Н 6.85, Cl 10.95, N 4.33; найдено С 62.99, Н 6.79, Cl 10.86, N 4.29.

Ниже приведены аналитические данные для соединений **1,7,13,19** и **25**, подтверждающие их химическую структуру.

**N-(2-метоксибензил)-2-(2,5-диметоксифенил)этанамина гидрохлорид (25H-NBOMe) (1).**

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J, Гц) δ: 2.95-3.11 (м, 2H), 3.16-3.29 (м, 2H), 3.77 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 3.90 (с, 3H), 4.25 (с, 2H), 6.79-6.98 (м, 3H), 7.04 (т, <sup>3</sup>J=7.6, 1H), 7.10 (д, <sup>3</sup>J=8.2, 1H), 7.35-7.53 (м, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J, Гц) δ: 28.5, 48.0, 48.1, 56.2 (2C), 56.4, 112.1, 112.9, 114.0, 118.0, 120.4, 122.1, 126.7, 132.7, 132.8, 153.1, 155.3, 159.4; ИЭ МС m/z (%): 301 (M<sup>+</sup>), 121 (100), 150 (44), 91 (28), 122 (9), 151 (7), 152 (6), 65 (5), 77 (5), 270 (4), 78 (3); ИЭР МСВР ([M+H]<sup>+</sup>, m/z): измерено 302.1760, рассчитано 302.1751, Δ = -2.91 ppm, C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>.

**2-(2,5-диметоксифенил)-N-(2-(трифторметокси)бензил)этанамина гидрохлорид (25H-NBOMe(F)) (7).**

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J, Гц) δ, ppm: 3.02-3.08 (м, 2H), 3.26-3.32 (м, 2H), 3.76 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 4.36 (с, 2H), 6.84 (дд, <sup>3</sup>J=6.7 / <sup>4</sup>J=3.0, 2H), 6.91-6.95 (м, 1H), 7.49 (ддд, <sup>2</sup>J=13.0 / <sup>3</sup>J=7.1 / <sup>4</sup>J=1.1, 2H), 7.61 (тд, <sup>3</sup>J=8.0 / <sup>4</sup>J=1.6, 1H), 7.72 (дд, <sup>3</sup>J=7.6 / <sup>4</sup>J=1.3, 1H); <sup>13</sup>C ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J, Гц) δ, ppm: 28.62, 46.21, 49.03, 56.15, 56.32, 112.80, 114.01, 117.91, 121.64 (д, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 1.0), 121.89 (д, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 258.8), 125.46 (д, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 56.3), 126.58, 128.89, 132.80, 133.15, 149.07, 153.07, 155.29; <sup>19</sup>F ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J, Гц) δ, ppm: -58.72 (3F); ИЭ МС, m/z (%): 355 (M<sup>+</sup>), 175 (100), 204 (87), 109 (45), 152 (37), 176 (11), 205 (11), 121 (7), 83 (6), 77 (6), 91 (6); ИЭР МСВР ([M+H]<sup>+</sup>, m/z): измерено 356.1476, рассчитано 356.1468, Δ = -2.35 ppm, C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>.

**2-(2,5-диметоксифенил)-N-(2-фторбензил)этанамина гидрохлорид (25H-NBF) (13).**

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J, Гц) δ: 3.01-3.07 (м, 2H), 3.25-3.35 (м, 2H), 3.76 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 4.33 (с, 2H), 6.84 (дд, J=7.4, 2.4, 2H), 6.93 (дд, J=7.0, 2.4, 1H), 7.23-7.34 (м, 2H), 7.49-7.61 (м, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J, Гц) δ: 28.6, 45.54 (д, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.9), 49.0, 56.2, 56.3, 112.8, 114.0, 116.96 (д, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 21.5), 117.9, 119.87 (д, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 14.9), 126.22 (д, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.6), 126.6, 133.29 (д, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 8.5), 133.37 (д, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 2.9), 153.1, 155.3, 162.73 (д, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 248.7); <sup>19</sup>F ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J, Гц) δ, ppm: -118.14 (1F); ИЭ МС m/z (%): 289 (M<sup>+</sup>), 109 (100), 138 (83), 152 (40), 110 (11), 139 (10), 121 (6), 83 (6), 91 (6), 137 (5), 77 (5); ИЭР МСВР ([M+H]<sup>+</sup>, m/z): измерено 290.1554, рассчитано 290.1551, Δ = -1.06 ppm, C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>2</sub>.

**2-(2,5-диметоксифенил)-N-(2-хлорбензил)этанамина гидрохлорид (25H-NBCl) (19).** <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J, Гц) δ: 2.90-2.97 (м, 2H), 3.16-3.22 (м, 2H), 3.64 (с, 3H), 3.70 (с, 3H), 4.29 (с, 2H), 6.70-6.74 (м, 2H), 6.81 (д, J=9.6, 1H), 7.30-7.39 (м, 2H), 7.42-7.48 (м, 1H), 7.50-7.54 (м, 1H); <sup>13</sup>C ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J, Гц) δ: 28.7, 49.0, 49.2, 56.2, 56.3, 112.8, 114.0, 118.0, 126.6, 129.0, 130.7, 131.2, 132.6, 133.2, 135.8, 153.1, 155.3; ИЭ МС, m/z (%): 305 (M<sup>+</sup>), 125 (100), 154 (93), 152 (40), 127 (35), 156 (32), 91 (9), 155 (9), 126 (9), 89 (8), 121 (7); ИЭР МСВР ([M+H]<sup>+</sup>, m/z): измерено 306.1260, рассчитано 306.1255, Δ = -1.39 ppm, C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>.

**N-(2-бромбензил)-2-(2,5-диметоксифенил)этанамина гидрохлорид (25H-NBBr) (25).** <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J, Гц) δ: 3.04-3.10 (м, 2H), 3.30-3.37 (м, 2H), 3.77 (с, 3H), 3.82 (с, 3H), 4.43 (с, 2H), 6.82-6.87 (м, 2H), 6.94 (д, J=8.4, 1H), 7.37-7.43 (м, 1H), 7.50 (т, J=7.2, 1H), 7.65 (д, J=7.6, 1H), 7.75 (д, J=8.0, 1H); <sup>13</sup>C ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J, Гц) δ: 28.7, 49.0, 51.9, 56.2, 56.4, 112.8, 114.0, 118.0, 125.9, 126.6, 129.6, 132.5, 132.7, 133.1, 134.7, 153.0, 155.3; ИЭ МС, m/z (%): 349 / 351 (M<sup>+</sup>), 198 (100), 200 (97), 169 (91), 171 (89), 152 (60), 91 (20), 90 (15), 118 (13), 121 (12), 89 (11); ИЭР МСВР ([M+H]<sup>+</sup>, m/z): измерено 350.0757 / 352.0738, рассчитано 350.0750 / 352.0731, Δ = -1.9 / -1.95 ppm, C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>2</sub>.

### 2.3.3. Получение дериватов изучаемых соединений и их аналитические данные

К раствору соединений **1-35** (1–5 мг) в 0.4 мл ацетонитрила добавляли 0.2 мл трифторуксусного или пентафторпропионового ангидрида. Для получения моно-ТФА (соединения **87-92**, **99-127**) и моно-ПФП (соединения **93-98**) смесь выдерживали при комнатной температуре в закрытой вials в течение 30 минут. Реакционную смесь осторожно упаривали досуха в слабом потоке воздуха, затем добавляли 0.1 мл метанола [51]. Химическую структуру продуктов **87-127** подтверждали методом ГХ-МС (см. пп 2.3.2).

**N-(2-метоксибензил)-N-(2,5-диметоксифенилэтил)амид трифторуксусной кислоты (25H-NBOMe-ТФА) (87).** ИЭ МС, m/z (%): 397 (M<sup>+</sup>), 164 (100), 121 (64), 91 (41), 397 (20), 151 (19), 165 (13), 65 (7), 77 (7), 149 (7), 78 (6).

**N-(2-метоксибензил)-N-(2,3-диметоксифенилэтил)амид трифторуксусной кислоты (23H-NBOMe-ТФА) (88).** ИЭ МС, m/z (%): 397 (M<sup>+</sup>), 121 (100), 164 (96), 91 (77), 136 (25), 165 (14), 65 (13), 149 (13), 151 (11), 77 (10), 397 (10).

**N-(2-метоксибензил)-N-(2,4-диметоксифенилэтил)амид трифторуксусной кислоты (24H-NBOMe-ТФА) (89).** ИЭ МС, m/z (%): 397 (M<sup>+</sup>), 151 (100), 164 (71), 121 (42), 91 (39), 165 (10), 152 (10), 77 (9), 149 (8), 78 (8), 65 (8).

**N-(2-метоксибензил)-N-(2,6-диметоксифенилэтил)амид трифторуксусной кислоты (26H-NBOMe-ТФА) (90).** ИЭ МС, m/z (%): 397 (M<sup>+</sup>), 164 (100), 91 (89), 151 (89), 121 (57), 149 (23), 165 (18), 65 (13), 77 (12), 78 (11), 93 (10).

*N*-(2-метоксибензил)-*N*-(3,4-диметоксифенилэтил)амид трифторуксусной кислоты (34Н-НВОМе-ТФА) (91). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 397 ( $M^+$ ), 164 (100), 151 (62), 91 (34), 121 (30), 165 (12), 107 (9), 65 (7), 397 (6), 77 (6), 78 (6).

*N*-(2-метоксибензил)-*N*-(3,5-диметоксифенилэтил)амид трифторуксусной кислоты (35Н-НВОМе-ТФА) (92). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 397 ( $M^+$ ), 164 (100), 121 (83), 91 (56), 165 (15), 397 (10), 65 (9), 77 (9), 78 (8), 122 (8), 151 (7).

*N*-(2-метоксибензил)-*N*-(2,5-диметоксифенилэтил)амид пентафторпропионовой кислоты (25Н-НВОМе-ПФП) (93). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 447 ( $M^+$ ), 164 (100), 121 (72), 91 (42), 447 (22), 151 (21), 165 (13), 77 (7), 149 (7), 122 (7), 65 (6).

*N*-(2-метоксибензил)-*N*-(2,3-диметоксифенилэтил)амид пентафторпропионовой кислоты (23Н-НВОМе-ПФП) (94). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 447 ( $M^+$ ), 121 (100), 164 (84), 91 (65), 136 (21), 165 (13), 151 (10), 65 (10), 149 (10), 447 (9), 122 (9).

*N*-(2-метоксибензил)-*N*-(2,4-диметоксифенилэтил)амид пентафторпропионовой кислоты (24Н-НВОМе-ПФП) (95). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 447 ( $M^+$ ), 151 (100), 164 (69), 121 (44), 91 (36), 165 (10), 152 (10), 149 (8), 77 (7), 78 (6), 65 (6).

*N*-(2-метоксибензил)-*N*-(2,6-диметоксифенилэтил)амид пентафторпропионовой кислоты (26Н-НВОМе-ПФП) (96). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 447 ( $M^+$ ), 164 (100), 151 (86), 91 (79), 121 (63), 149 (20), 165 (18), 65 (10), 77 (10), 93 (9), 152 (9).

*N*-(2-метоксибензил)-*N*-(3,4-диметоксифенилэтил)амид пентафторпропионовой кислоты (34Н-НВОМе-ПФП) (97). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 447 ( $M^+$ ), 164 (100), 151 (64), 121 (40), 91 (38), 165 (12), 107 (10), 65 (7), 78 (6), 152 (6), 77 (6).

*N*-(2-метоксибензил)-*N*-(3,5-диметоксифенилэтил)амид пентафторпропионовой кислоты (35Н-НВОМе-ПФП) (98). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 447 ( $M^+$ ), 164 (100), 121 (96), 91 (56), 165 (15), 447 (10), 122 (9), 77 (9), 65 (8), 151 (8), 78 (8).

*N*-(2,5-диметоксифенилэтил)-*N*-(2-(трифторметокси)бензил)амид трифторуксусной кислоты (25Н-НВОМе(Ф)-ТФА) (99). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 451 ( $M^+$ ), 164 (100), 151 (40), 109 (39), 175 (37), 451 (29), 121 (25), 165 (18), 149 (12), 91 (11), 77 (8).

*N*-(2,3-диметоксифенилэтил)-*N*-(2-(трифторметокси)бензил)амид трифторуксусной кислоты (23Н-НВОМе(Ф)-ТФА) (100). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 451 ( $M^+$ ), 164 (100), 109 (74), 175 (60), 136 (52), 91 (37), 151 (21), 149 (19), 165 (17), 77 (14), 83 (13).

*N*-(2,4-диметоксифенилэтил)-*N*-(2-(трифторметокси)бензил)амид трифторуксусной кислоты (24Н-НВОМе(Ф)-ТФА) (101). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 451 ( $M^+$ ), 151 (100), 164 (47), 121 (24), 109 (21), 152 (11), 91 (10), 175 (9), 165 (9), 77 (7), 149 (7).

*N*-(2,6-диметоксифенилэтил)-*N*-(2-(трифторметокси)бензил)амид трифторуксусной кислоты (26Н-**НВОМе(Ф)-ТФА**) (102). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 451 ( $M^+$ ), 151 (100), 164 (79), 91 (52), 109 (45), 149 (21), 175 (20), 165 (14), 77 (14), 78 (10), 152 (9).

*N*-(3,4-диметоксифенилэтил)-*N*-(2-(трифторметокси)бензил)амид трифторуксусной кислоты (34Н-**НВОМе(Ф)-ТФА**) (103). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 451 ( $M^+$ ), 151 (100), 164 (97), 109 (33), 175 (17), 165 (14), 107 (11), 152 (11), 83 (6), 91 (6), 77 (6).

*N*-(3,5-диметоксифенилэтил)-*N*-(2-(трифторметокси)бензил)амид трифторуксусной кислоты (35Н-**НВОМе(Ф)-ТФА**) (104). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 451 ( $M^+$ ), 164 (100), 109 (54), 175 (48), 151 (21), 165 (17), 77 (11), 91 (10), 83 (9), 78 (9), 69 (7).

*N*-(2,5-диметоксифенилэтил)-*N*-(2-фторбензил)амид трифторуксусной кислоты (25Н-**НВФ-ТФА**) (105). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 385 ( $M^+$ ), 164 (100), 109 (70), 151 (35), 385 (29), 121 (25), 165 (13), 149 (12), 91 (11), 77 (7), 83 (6).

*N*-(2,3-диметоксифенилэтил)-*N*-(2-фторбензил)амид трифторуксусной кислоты (23Н-**НВФ-ТФА**) (106). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 385 ( $M^+$ ), 109 (100), 164 (58), 136 (32), 91 (22), 149 (12), 151 (10), 83 (9), 165 (8), 110 (7), 65 (7).

*N*-(2,4-диметоксифенилэтил)-*N*-(2-фторбензил)амид трифторуксусной кислоты (24Н-**НВФ-ТФА**) (107). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 385 ( $M^+$ ), 151 (100), 164 (44), 109 (37), 121 (26), 91 (11), 152 (10), 77 (8), 149 (7), 165 (6), 83 (6).

*N*-(2,6-диметоксифенилэтил)-*N*-(2-фторбензил)амид трифторуксусной кислоты (26Н-**НВФ-ТФА**) (108). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 385 ( $M^+$ ), 151 (100), 109 (80), 164 (79), 91 (57), 149 (23), 77 (13), 165 (12), 83 (12), 152 (9), 65 (9).

*N*-(3,4-диметоксифенилэтил)-*N*-(2-фторбензил)амид трифторуксусной кислоты (34Н-**НВФ-ТФА**) (109). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 385 ( $M^+$ ), 151 (100), 164 (96), 109 (57), 107 (13), 165 (12), 152 (11), 83 (7), 149 (6), 106 (6), 91 (5).

*N*-(3,5-диметоксифенилэтил)-*N*-(2-фторбензил)амид трифторуксусной кислоты (35Н-**НВФ-ТФА**) (110). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 385 ( $M^+$ ), 109 (100), 164 (77), 151 (15), 165 (11), 83 (8), 110 (8), 77 (7), 91 (7), 78 (5), 65 (4).

*N*-(2,5-диметоксифенилэтил)-*N*-(2-хлорбензил)амид трифторуксусной кислоты (25Н-**НВCl-ТФА**) (111). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 401 ( $M^+$ ), 164 (100), 125 (48), 151 (31), 121 (21), 401 (19), 127 (16), 91 (13), 165 (13), 149 (10), 77 (8).

*N*-(2,3-диметоксифенилэтил)-*N*-(2-хлорбензил)амид трифторуксусной кислоты (23Н-**НВCl-ТФА**) (112). ИЭ МС,  $m/z$  (%): 401 ( $M^+$ ), 164 (100), 125 (96), 136 (41), 91 (36), 127 (31), 151 (16), 149 (16), 165 (15), 89 (14), 77 (12).

*N*-(2,4-диметоксифенилэтил)-*N*-(2-хлорбензил)амид трифторуксусной кислоты (24Н-**НВСІ-ТФА**) (113). ИЭ МС, *m/z* (%): 401 (M<sup>+</sup>), 151 (100), 164 (48), 121 (23), 125 (22), 93 (13), 152 (10), 77 (8), 127 (7), 149 (7), 165 (7).

*N*-(2,6-диметоксифенилэтил)-*N*-(2-хлорбензил)амид трифторуксусной кислоты (26Н-**НВСІ-ТФА**) (114). ИЭ МС, *m/z* (%): 401 (M<sup>+</sup>), 151 (100), 164 (86), 91 (55), 125 (46), 149 (20), 127 (15), 165 (14), 77 (12), 89 (11), 152 (10).

*N*-(3,4-диметоксифенилэтил)-*N*-(2-хлорбензил)амид трифторуксусной кислоты (34Н-**НВСІ-ТФА**) (115). ИЭ МС, *m/z* (%): 401 (M<sup>+</sup>), 164 (100), 151 (98), 125 (38), 127 (12), 165 (12), 107 (11), 152 (10), 91 (10), 89 (9), 77 (6).

*N*-(3,5-диметоксифенилэтил)-*N*-(2-хлорбензил)амид трифторуксусной кислоты (35Н-**НВСІ-ТФА**) (116). ИЭ МС, *m/z* (%): 401 (M<sup>+</sup>), 164 (100), 125 (77), 127 (25), 165 (15), 151 (13), 91 (12), 89 (10), 77 (10), 78 (6), 126 (6).

*N*-(2-бромбензил)-*N*-(2,5-диметоксифенилэтил)амид трифторуксусной кислоты (25Н-**НВВr-ТФА**) (117). ИЭ МС, *m/z* (%): 445/447 (M<sup>+</sup>), 164 (100), 151 (28), 169 (25), 171 (24), 121 (18), 91 (15), 165 (14), 447 (14), 445 (13), 149 (9).

*N*-(2-бромбензил)-*N*-(2,3-диметоксифенилэтил)амид трифторуксусной кислоты (23Н-**НВВr-ТФА**) (118). ИЭ МС, *m/z* (%): 445/447 (M<sup>+</sup>), 164 (100), 169 (44), 171 (42), 91 (40), 136 (35), 90 (15), 165 (15), 149 (15), 151 (14), 89 (13).

*N*-(2-бромбензил)-*N*-(2,4-диметоксифенилэтил)амид трифторуксусной кислоты (24Н-**НВВr-ТФА**) (119). ИЭ МС, *m/z* (%): 445/447 (M<sup>+</sup>), 151 (100), 164 (52), 121 (23), 91 (17), 169 (12), 171 (11), 152 (10), 77 (9), 90 (9), 165 (8).

*N*-(2-бромбензил)-*N*-(2,6-диметоксифенилэтил)амид трифторуксусной кислоты (26Н-**НВВr-ТФА**) (120). ИЭ МС, *m/z* (%): 445/447 (M<sup>+</sup>), 151 (100), 164 (98), 91 (62), 171 (24), 169 (23), 149 (23), 165 (16), 90 (14), 77 (13), 89 (12).

*N*-(2-бромбензил)-*N*-(3,4-диметоксифенилэтил)амид трифторуксусной кислоты (34Н-**НВВr-ТФА**) (121). ИЭ МС, *m/z* (%): 445/447 (M<sup>+</sup>), 164 (100), 151 (91), 169 (19), 171 (18), 91 (15), 90 (12), 165 (12), 107 (10), 152 (9), 89 (9).

*N*-(2-бромбензил)-*N*-(3,5-диметоксифенилэтил)амид трифторуксусной кислоты (35Н-**НВВr-ТФА**) (122). ИЭ МС, *m/z* (%): 445/447 (M<sup>+</sup>), 164 (100), 169 (38), 171 (35), 91 (20), 165 (17), 151 (13), 90 (12), 77 (9), 89 (8), 78 (8).

*N*-(2-гидроксибензил)-*N*-(2,3-диметоксифенилэтил)амид трифторуксусной кислоты (23Н-**НВОH-ТФА**) (123). ИЭ МС, *m/z* (%): 383 (M<sup>+</sup>), 107 (100), 164 (91), 136 (52), 91 (37), 77 (30), 78 (24), 149 (18), 151 (16), 165 (14), 106 (12).

*N*-(2-гидроксибензил)-*N*-(2,4-диметоксифенилэтил)амид трифторуксусной кислоты (24Н-НВОН-ТФА) (124). ИЭ МС, *m/z* (%): 383 (M<sup>+</sup>), 151 (100), 164 (45), 121 (28), 77 (17), 107 (17), 78 (13), 91 (12), 152 (10), 165 (7), 149 (7).

*N*-(2-гидроксибензил)-*N*-(2,6-диметоксифенилэтил)амид трифторуксусной кислоты (26Н-НВОН-ТФА) (125). ИЭ МС, *m/z* (%): 383 (M<sup>+</sup>), 151 (100), 164 (69), 91 (53), 107 (50), 77 (29), 165 (26), 149 (21), 78 (19), 106 (11), 152 (10).

*N*-(2-гидроксибензил)-*N*-(3,4-диметоксифенилэтил)амид трифторуксусной кислоты (34Н-НВОН-ТФА) (126). ИЭ МС, *m/z* (%): 383 (M<sup>+</sup>), 151 (100), 164 (88), 107 (41), 77 (19), 78 (18), 106 (11), 165 (10), 152 (10), 79 (8), 91 (7).

*N*-(2-гидроксибензил)-*N*-(3,5-диметоксифенилэтил)амид трифторуксусной кислоты (35Н-НВОН-ТФА) (127). ИЭ МС, *m/z* (%): 383 (M<sup>+</sup>), 164 (100), 107 (77), 77 (26), 151 (23), 165 (23), 78 (22), 91 (11), 79 (10), 108 (9), 152 (8).

## 2.4. Анализ соединений NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr, NBOH

### 2.4.1. Методы анализа исследуемых соединений

Дифференциацию позиционных изомеров **1-35** и их дериватов **87-127** проводили с использованием методов ГХ-МС и ВЭЖХ-МСВР в режимах МС и МС/МС. Для оперативного разделения изомерных соединений 24Н-NBOMe (F) (**9**) и 34Н-NBOMe (F) (**11**) в условиях экспертных лабораторий также использовали метод ТСХ.

### 2.4.2. Анализ методом ГХ-МС

Определение и дифференциация позиционных изомеров в пяти группах NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr (объекты №№**1-30**) методом ГХ-МС проводили в их метанольных растворах с содержанием исследуемых соединений около 1 мг/мл. Дериваты шести групп позиционных изомеров NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr и NBOH (объекты №№**87-127**) исследовали методом ГХ-МС сразу же после их пробоподготовки, описанной в пп.2.3.3.

Исследования методом ГХ-МС проводили на газовом хроматографе «Agilent Technologies 7890B GC System», совмещенным с масс-селективным детектором «Agilent Technologies 5977A MSD» («Agilent Technologies», США). Для хроматографического разделения соединений применяли хроматографическую кварцевую капиллярную колонку HP-5MS (Agilent, part. number 19091S-433) с химически привитой жидкой фазой 5%-дифенил-95%-диметилполисилоксан (30.0 м x 0.25 мм x 0.25 мкм). Температуру термостата колонки в изотермических условиях устанавливали на 210 °С, температуру испарителя хроматографа – на 280 °С, температуру интерфейса детектора – на 290 °С. В качестве газа-

носителя использовали гелий, режим постоянного потока – 1.0 мл/мин. Объем вводимой пробы – 1.0 мкл. Дозирование пробы осуществляли с делением потока 1:50.

Детектор был оснащен источником электронной ионизации, значение энергии ионизирующих электронов - 70 эВ. Температура источника ионов 230 °С, температура квадруполя 150 °С. Сканирование масс-спектров проводили по полному ионному току в диапазоне  $m/z$  30–550 Да. Настройку детектора осуществляли автоматически в режиме «Autotune» с использованием калибровочного стандарта перфтортрибутиламина (ПФТБА, не менее 99.8 мас. %, Agilent, part. number 05971-60571). Настройку прибора, управление и обработку полученных результатов выполняли с использованием программного обеспечения «MSD ChemStation F.01.01.2317» (Agilent).

#### **2.4.3. Определение индексов удерживания позиционных изомеров и их дериватов при газохроматографическом разделении**

С целью идентификации исследуемых соединений **1-30**, **87-127** и их последующей дифференциации рассчитывали значения индексов газохроматографического удерживания в режиме программирования температуры и изотермическом режиме.

Для режима программирования температуру термостата колонки поддерживали на уровне 70 °С в течение 1.0 мин, затем программировали со скоростью 15 °С/мин до 295 °С и выдерживали в течение 15 мин. В изотермическом режиме температуру печи поддерживали на уровне 210°С, что было описано выше.

Для определения хроматографических индексов удерживания одновременно с экстрактом пробы в инжектор газового хроматографа вводили 1 мкл раствора индивидуальных *n*-алканов (C<sub>9</sub> – C<sub>36</sub>) в гексане с содержанием каждого из *n*-алканов 1 мг/мл.

Более универсальные обобщенные (линейно-логарифмические) индексы (**GI**) были получены для обоих режимов [98]. В режиме программирования температуры были определены линейные (**RI**) индексы удерживания, а в изотермическом режиме - логарифмические индексы (Ковача (**I**)) [99, 100]. Все индексы удерживания определяли по временам удерживания ряда реперных *n*-алканов ближайших гомологов, различающихся между собой лишь на 1 атом углерода, и исследуемых соединений. Значения индексов удерживания, вычисленные для разных хроматографических режимов, неодинаковы, что объясняется их зависимостью от температуры [100-102].

Расчет обобщенных (линейно-логарифмических) индексов удерживания (**GI**) осуществляли по следующим формулам:

$$GI_x = 100 \cdot \left[ n + \frac{(RT_x + q \cdot \lg RT_x) - (RT_n + q \cdot \lg RT_n)}{(RT_{n+1} + q \cdot \lg RT_{n+1}) - (RT_n + q \cdot \lg RT_n)} \right]$$

$$q = \frac{RT_{n-1} + RT_{n+1} - 2 \cdot RT_n}{\lg\left(\frac{RT_n^2}{RT_{n-1} \cdot RT_{n+1}}\right)},$$

где  $GI_x$  – обобщенный (линейно-логарифмический) индекс удерживания исследуемого соединения;  $RT_x$  – время удерживания (неисправленное) исследуемого соединения, мин;  $RT_{n-1}$ ,  $RT_n$  и  $RT_{n+1}$  – времена удерживания (неисправленные)  $n$ -алканов с числом атомов углерода  $n-1$ ,  $n$  и  $n+1$  соответственно ( $RT_{n-1} < RT_x \leq RT_n < RT_{n+1}$ ), мин.

Линейные индексы газохроматографического удерживания (**RI**) рассчитывали по приведенной ниже формуле:

$$RI_x = 100 \cdot \left[ \frac{t_{(x)} - t_{(z)}}{t_{(z+1)} - t_{(z)}} + Z \right],$$

где  $RI_x$  – линейный индекс удерживания исследуемого соединения;  $Z$  – количество атомов углерода в молекуле 1-го реперного  $n$ -алкана;  $t_{(x)}$  – полное (неисправленное) время удерживания исследуемого соединения, мин.;  $t_{(z)}$ ,  $t_{(z+1)}$  – полные (неисправленные) времена удерживания  $n$ -алканов с числом атомов углерода  $z$  и  $z+1$  соответственно ( $t_{(z)} < t_{(x)} < t_{(z+1)}$ ), мин.

Логарифмические индексы газохроматографического удерживания (Ковача (**I**)) определяли по формуле:

$$I_x = 100 \cdot \left[ \frac{\lg t'_{(x)} - \lg t'_{(z)}}{\lg t'_{(z+1)} - \lg t'_{(z)}} + Z \right],$$

где  $I_x$  – логарифмический индекс удерживания исследуемого соединения;  $Z$  – количество атомов углерода в молекуле 1-го реперного  $n$ -алкана;  $\lg t'_{(x)}$  – приведенное (исправленное) время удерживания исследуемого соединения, мин.;  $\lg t'_{(z)}$ ,  $\lg t'_{(z+1)}$  – приведенные (исправленные) времена удерживания  $n$ -алканов с числом атомов углерода  $z$  и  $z+1$  соответственно ( $t'_{(z)} < t'_{(x)} < t'_{(z+1)}$ , мин.).

Оценку правильности определения линейно-логарифмических индексов удерживания проводили, используя  $n$ -алканы, для которых истинное значение индексов удерживания составляет  $100n$ , где  $n$  – число атомов углерода. При этом  $n$ -алканы служили не только в качестве реперных соединений для расчетов индексов удерживания, но и в качестве моделей аналитов [103]. Правильность определения индексов удерживания рассчитывали как разность между полученными экспериментально по результатам серии из шести измерений средними значениями индексов удерживания для  $n$ -алканов с числом атомов углерода  $C_9$  –  $C_{36}$  и их теоретическими значениями. Для оценки прецизионности определения индексов удерживания рассчитывали значения среднеквадратического отклонения среднего

арифметического результата измерений индексов и границы доверительного интервала при доверительной вероятности 0.95.

Полученные результаты измерений во всех экспериментах для всех соединений были гарантированы высокой повторяемостью хроматографических данных (6 измерений на трех приборах). Относительные стандартные отклонения индексов удерживания во всех случаях составляли не более 0.28%.

#### **2.4.4. Анализ методом ВЭЖХ-МСВР**

Дифференциацию соединений **1-35** методом ВЭЖХ-МСВР проводили с использованием ультравысокоэффективного жидкостного хроматографа «Agilent 1290 Infinity» с тандемным квадруполь-времяпролетным детектором точных масс «Agilent 6540 UHD Accurate-Mass Q-TOF LC/MS» (Agilent Technologies, США).

Предварительно хроматографическое разделение осуществляли на колонке с обращенной фазой «Zorbax Eclipse Plus C18 RRHD» (959758-902, Agilent Technologies) и «Zorbax Eclipse Plus Phenyl-Hexyl RRHD» (959758-912, Agilent Technologies). Параметры каждой колонки: длина - 100 мм, внутренний диаметр - 2.1 мм, диаметр зерна сорбента - 1.8 мкм. В окончательном варианте хроматографическое разделение проводили на колонке с обращенной фазой «Poroshell 120 Bonus-RP» (100 мм × 2.1 мм × 2.7 мкм; 695768-901, Agilent Technologies) с предколонкой длиной 5 мм.

Температура термостата колонок 50 °С. В качестве компонентов подвижной фазы использовали ацетонитрил в воде (15% об.) с добавлением муравьиной кислоты 0.1% об. / об. и 10 мМ формиата аммония. Скорость потока 0.4 мл/мин. Анализ проводили в изократическом режиме. Для проведения анализа готовили метанольные растворы соединений с содержанием определяемых веществ 5 мкг/мл. Объем вводимой пробы 1 мкл.

Квадруполь-времяпролетный детектор с источником ИЭР использовали в режиме ионизации положительно заряженных ионов. В качестве высушивающего газа применяли азот, производимый генератором азота из комплекта поставки прибора, при температуре 350 °С со скоростью потока 10 л/мин, давление на распылителе 40 psi. Напряжение на капилляре 3500 В, на скиммере 65 В. Напряжение на фрагменторе 90 В. При работе в МС режиме квадруполь настраивали на пропускание полного ионного тока, при работе в МС/МС режиме квадруполь выделял только ион-предшественник с полосой пропускания  $\Delta m/z = 1.3$  Да. МС/МС спектры получали в результате ДИС иона-предшественника с энергиями соударений 10–40 эВ в гексапольной ячейке столкновений, заполненной азотом (99.999 %). Диапазон сканирования масс 100-1000 Да в МС режиме и 50-350 Да в МС/МС режиме. Времяпролетный детектор работал в режиме расширенного динамического диапазона (2

ГГц), скорость сканирования 1 спектр в секунду. Настройку масс-спектрометра и коррекцию точности измерения масс проводили автоматически в реальном времени с использованием стандартных калибровочных растворов (Agilent, part. number G1969-85000 и G1969-85001). Настройку прибора и обработка полученных результатов выполняли с использованием ПО прибора «MassHunter Workstation B.08.00» (Agilent).

С целью дифференциации исследуемых соединений **1-35** определяли значения коэффициентов удерживания в изократическом режиме [60]. Значения доверительного интервала находились в границах  $\pm 0.1$  единицы.

#### **2.4.5. Анализ методом ТСХ**

Дифференциацию соединений **9, 11** и их дериватов **101, 103** методом ТСХ проводили с использованием оборудования, реактивов и растворителей, описанных в п. 2.2.

Для проведения анализа ТСХ применяли наиболее универсальную систему растворителей: толуол - этанол – диэтиламин в соотношении 9:1:1 и проявляющий реагент «реагент Марки» (смесь 9 мл концентрированной серной кислоты и 1 мл формалина), при обработке которым некоторые производные фенилэтанамина приобретают характерное окрашивание [65, 66].

По 4 мкл метанольных экстрактов 24Н-NBOMe (F) (**9**), 34Н-NBOMe (F) (**11**), 24Н-NBOMe (F) - ТФА (**101**) и 34Н-NBOMe (F) - ТФА (**103**) наносили на пластинку для тонкослойной хроматографии и хроматографировали восходящим способом. Полученные хроматограммы осматривали в свете УФ-лампы при длине волны 254 нм, отмечая при этом зоны поглощения флуоресценции, затем проявляли реактивом Марки.

#### **2.4.6. Анализ методом ГХ-МСВР**

Фрагментацию соединения 2,4,6-ТМРЕА-NBOMe изучали методом ГХ-МСВР в режиме ИЭ на газовом хроматографе Agilent 7890А, соединенном с тандемным квадрупольным времяпролетным детектором точных масс (ГХ-МС Agilent 7200 Accurate-Mass Q-TOF; Agilent Technologies, США). Условия устанавливали такими, какие были описаны для ГХ-МС анализа. При работе в МС режиме квадруполь настраивали на пропускание полного ионного тока. При работе в МС/МС режиме квадруполь выделял только ион-предшественник с полосой пропускания  $\Delta m/z = 1.3$  Да. МС/МС спектры регистрировали в результате ДИС иона-предшественника с энергиями соударений 5–20 эВ. Детектор точных масс работал в режиме расширенного динамического диапазона (2 ГГц) со скоростью сбора данных 5 спектров в секунду. Настройку прибора и обработку данных проводили с помощью программы MassHunter Qualitative Analysis B.05.00.

**ГЛАВА 3. ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ПОЗИЦИОННЫХ ИЗОМЕРОВ  
N-(2-ЗАМЕЩЕННЫХ)БЕНЗИЛ-2-(ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)ЭТАНАМИНОВ  
СЕРИЙ NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr, NBON С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ  
МЕТОДОВ ХРОМАТОГРАФИИ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ  
(ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)**

**3.1. Выбор методов анализа**

N-((2-замещенные)бензил)фенилэтанамины представляют собой сравнительно новое семейство синтетических соединений, которые были выведены на нелегальный рынок в 2011 году. Позиционные изомеры, содержащие две метоксигруппы в положениях 2 и 5 фенилэтильного фрагмента молекулы, проявляют ярко выраженные психотомиметические свойства, в результате чего они приобрели статус законодательно контролируемых, что требует достоверной их идентификации в экспертных лабораториях и дифференциации среди других позиционных изомеров. В этой связи возникает необходимость в научно-обоснованном методическом подходе, который позволит избежать ошибок идентификации в ходе лабораторного анализа. Поскольку при проведении судебных и токсикологических исследований широко применяются методы хроматографии и масс-спектрометрии, в рамках данной работы нами был предложен способ дифференциации позиционных изомеров на примере соединений серий NBOMe, NBOMe(F), NBF, NBCl, NBBr и NBON с помощью методов хроматографии (газовой и жидкостной обращенно-фазовой) и масс-спектрометрии (низкого и высокого разрешений).

**3.1.1. Метод ГХ-МС**

Среди современных методов анализа метод ГХ-МС хорошо себя зарекомендовал как универсальный метод для определения НС, НПС, лекарственных препаратов, в связи с чем, он активно применяется в экспертных лабораториях. Метод ГХ-МС обладает высокой идентификационной надежностью и информативностью, низким пределом детектирования, экспрессностью, относительно низкой стоимостью и относится к подтверждающим методам анализа. При наличии соответствующего информационного обеспечения надежность идентификации определяемых соединений очень высока. Достоверность идентификации изучаемых соединений обеспечивается измерением хроматографических параметров удерживания в совокупности с регистрацией масс-спектров и последующей их интерпретацией, в том числе с использованием компьютерного библиотечного поиска.

Поскольку ГХ-МС относится к комбинированным методам анализа, то интерпретация его результатов только на основе масс-спектров без учета хроматографических параметров

может привести к ошибочным результатам идентификации [104], особенно для соединений с близкими структурами, например, в случае изомеров. Индексы удерживания являются наиболее надежными и воспроизводимыми относительными параметрами удерживания аналитов в ГХ. В связи с этим они широко используются в качестве одномерного параметра для идентификации органических соединений и позволяют выявлять не различимые по масс-спектрам структурные особенности молекул. Представленные в настоящей работе справочные данные индексов удерживания для описываемых соединений позволяют заменить сопоставление параметров удерживания идентифицируемых аналитов с параметрами образцов сравнения операцией их сопоставления со справочными значениями, аналогично тому, как это делается в случае масс-спектров [104].

Следует отметить, что масс-спектры ИЭ позиционных изомеров обладают высоким сходством между собой, что может привести к ошибкам идентификации. Дериватизация (в первую очередь ацилирование) первичных и вторичных аминов - довольно распространенная практика решения проблемы дифференциации изомеров, успешно применяемая, в частности, в случае различных производных амфетамина и фенилэтанамин [5,105,106]. В результате дериватизации сигнал молекулярного иона может быть усилен за счет увеличения молекулярной массы, кроме того основные пути фрагментации соединений могут изменяться, часто обеспечивая дополнительную структурную информацию [106]. Поэтому нами были получены ТФА дериваты для всех исследуемых соединений (для соединений **1-6** и ПФП дериваты), спектры которых существенно разнообразнее. С другой стороны газохроматографические пики дериватов позиционных изомеров, как правило, имеют лучшее разрешение, чем пики соответствующих исходных соединений, что также делает целесообразным получение дериватов. И, наконец, позиционные изомеры группы NBOH являются термически неустойчивыми [78], что делает невозможным их определение методом ГХ-МС, поэтому получение дериватов соединений этой группы с целью их последующей дифференциации методом ГХ-МС является необходимой задачей.

### **3.1.2. Метод ВЭЖХ-МСВР**

В качестве альтернативного метода для дифференциации позиционных изомеров *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанамин может использоваться метод ВЭЖХ. Метод тандемной масс-спектрометрии высокого разрешения в сочетании с жидкостной хроматографией был нами использован для установления брутто-формулы изучаемых соединений и полупродуктов, а также для определения направлений фрагментации с использованием ИЭР в условиях ДИС. Применение метода ИЭР с регистрацией положительно заряженных ионов приводит к образованию протонированных молекул определяемых

соединений. При использованном на фрагменторе напряжении 90 В в качестве масс-спектрометрических данных были получены сигналы протонированных молекул исследуемых соединений без дальнейшей их фрагментации, что повышает точность измерения молекулярной массы соединения. Также были зафиксированы соответствующие аддукты с калием и натрием. С целью изучения фрагментации молекул соединений, вызванной столкновениями с нейтральными молекулами азота, были проведены МС/МС эксперименты с использованием в качестве ионов-предшественников протонированных молекул. Значения энергии столкновения (СЕ) подбирались индивидуально для группы соединений таким образом, чтобы можно было зафиксировать характерные фрагментные ионы, но при этом избежать слишком сложной картины фрагментации, возникающей при полном разрушения иона-предшественника. Подобранные условия позволили определить для исследуемых соединений ключевые структурные фрагменты молекул. Зарегистрированные при этом МС/МС-спектры протонированных молекул позиционных изомеров являются такой же уникальной аналитической характеристикой этих соединений, как и спектры ИЭ, и могут использоваться для надежной идентификации позиционных изомеров в условиях предложенной аналитической методики.

В целом, независимо от выбора того или иного инструментального подхода, комплексная оценка различий хроматографических параметров удерживания и масс-спектральных данных позволяет успешно дифференцировать позиционные изомеры всех шести серий.

### ***3.1.3. Подбор условий хроматографического разделения***

Выбор условий хроматографического разделения позиционных изомеров определялся рядом факторов. Во-первых, тип фазы хроматографической колонки должен быть достаточно универсальным, пригодным для анализа других видов НС и ПВ. Во-вторых, позиционные изомеры должны эффективно разделяться между собой. Исходя из литературных данных, существующих методик анализа наркотических средств и практического опыта работы, для анализа методом ГХ-МС нами была выбрана капиллярная колонка длиной 30 м с фазой типа НР-5, как наиболее востребованная в данном виде анализа и чаще всего применяемая в лабораториях по исследованию наркотических средств [6,7,53,54,67,105,107].

С целью выбора хроматографического режима в качестве отправной точки были рассмотрены условия программирования температуры, применяемые нами ранее для определения хроматографических характеристик некоторых НПС, в том числе соединений

NBOMe [108]. Однако, как показали проведенные эксперименты, в этих условиях дифференциация позиционных изомеров затруднена или невозможна.

В связи с этим, для разделения изомерных соединений нами были изучены возможности изотермического режима, позволяющего добиться лучшего разделения хроматографических пиков соединений с близкими временами удерживания. Экспериментально было установлено, что для соединений всех шести серий, кроме критической пары 24H-NBOMe (F) и 34H-NBOMe (F), приемлемого разрешения пиков на хроматографической колонке типа HP-5 длиной 30 м можно добиться в изотермическом режиме при температуре 210 °С. В этих условиях максимальное время анализа для всех серий изомеров и их дериватов не превышает 27 минут, что является важным аспектом при идентификации изомерных соединений в криминалистических лабораториях. Времена удерживания пиков соединений в каждой из серии позиционных изомеров (за исключением NBOH) увеличиваются в ряду **23H-NBX < 26H-NBX < 25H-NBX < 34H-NBX < 24H-NBX < 35H-NBX**, где X – заместители -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -F, -Cl, -Br в *N*-2-бензильном фрагменте. Для дериватов изомеров всех серий порядок выхода пиков на хроматограмме аналогичен, за исключением серий NBBr и NBOH, для которых порядок выхода пиков меняется в случае 2,4- и 3,4- изомеров.

Для хроматографического разделения шести серий позиционных изомеров с использованием метода ВЭЖХ изначально была выбрана колонка Agilent Zorbax Eclipse Plus C<sub>18</sub> RRHD с силикагелем, модифицированным октадецильными группами (C<sub>18</sub>), традиционно используемым для анализа наркотических средств [12,77,107], в том числе соединений NBOMe [77]. Нами варьировались следующие параметры: начальный и конечный составы подвижной фазы и скорость изменения состава подвижной фазы при использовании градиентного режима или соотношение воды и ацетонитрила в изократическом режиме. В качестве дополнительного параметра подбиралась также температура термостата колонки. Скорость потока подвижной фазы лимитировалась условиями работы источника ионизации масс-спектрометра и создаваемым давлением в системе, и была выбрана изначально. Однако в случае использования колонки с неподвижной фазой C<sub>18</sub> изомеры 2,3- и 3,5- образуют критическую пару пиков, которые не удалось полностью разделить ни в одном из режимов. Аналогичная ситуация наблюдалась при использовании колонки Agilent с неподвижной фазой фенил-гексил (Zorbax Eclipse Plus Phenyl-Hexyl RRHD). Хроматографическое разделение позиционных изомеров всех шести групп с разделением до базовой линии (хроматографическое разрешение  $R_s \geq 1,5$ ) было достигнуто с использованием колонки Agilent со встроенными амидными группами в C<sub>14</sub>-алкильной цепи (Poroshell 120 Bonus-RP) менее чем за 25 минут в изократическом режиме при содержании ацетонитрила 15% (об.).

Времена удерживания пиков соединений в каждой из шести групп позиционных изомеров увеличивались в ряду **34H-NBX** < **23H-NBX** < **35H-NBX** < **25H-NBX** < **24H-NBX** < **26H-NBX**, где X – заместители -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -F, -Cl, -Br и -OH в *N*-2-бензильном фрагменте.

### 3.2. Дифференциация позиционных изомеров серии NBOMe

#### 3.2.1. Дифференциация с помощью метода газожидкостной хроматографии

Экспериментально было установлено, что приемлемого разрешения хроматографических пиков всех соединений группы можно добиться в изотермическом режиме при температуре 210 °С (рисунок 3.1).

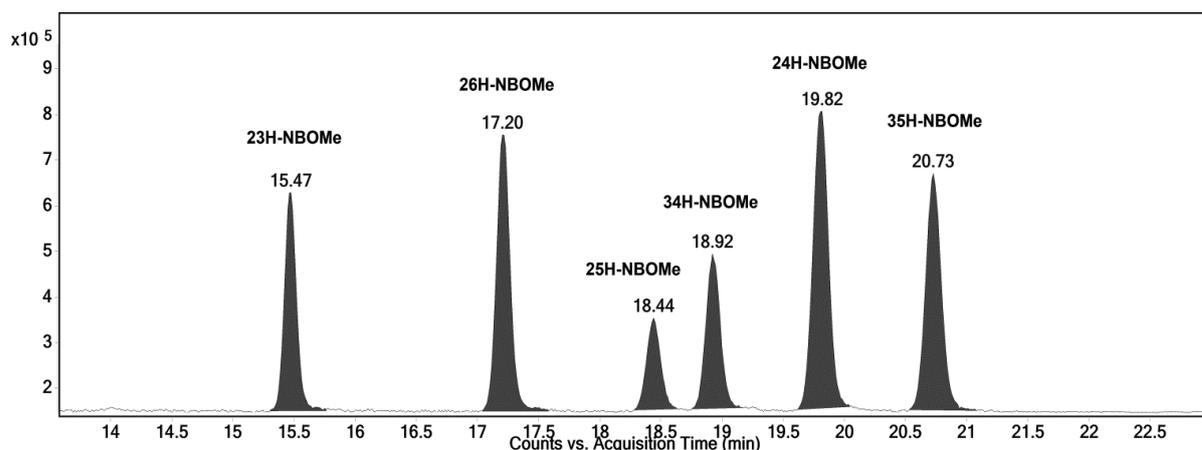


Рисунок 3.1 – Хроматограмма смеси шести позиционных изомеров серии NBOMe в изотермическом режиме (210 °С)

Наряду с этим, нами было изучено хроматографическое поведение ТФА (**87-92**) и ПФП (**93-98**) дериватов NBOMe. Изотермический режим оказался вполне пригодным для разделения ТФА дериватов **87-92**, хроматографические пики которых более узкие и имеют лучшее разрешение, чем соответствующие пики соединений **1-6** (рисунок 3.2).

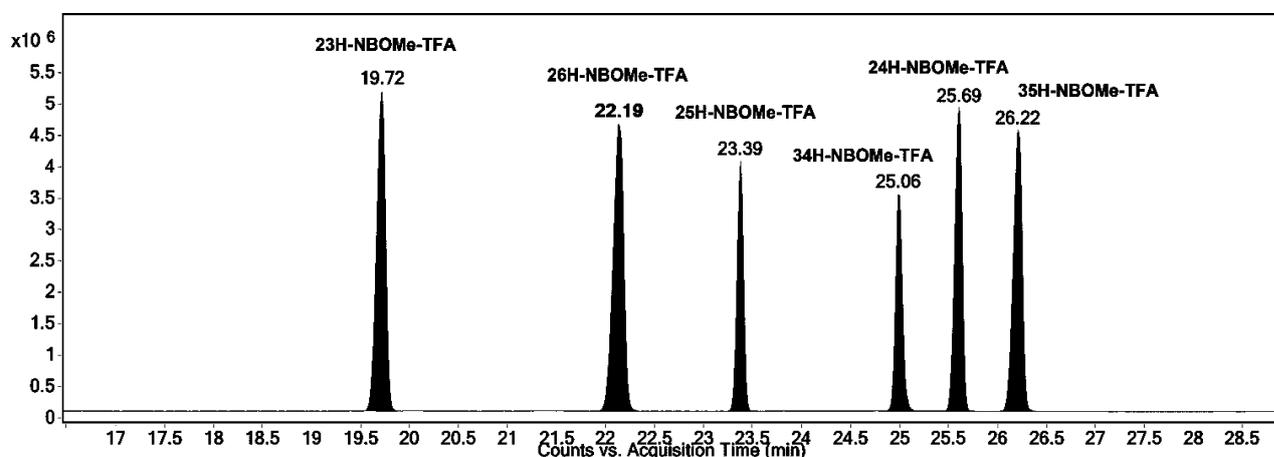


Рисунок 3.2 – Хроматограмма смеси шести трифторацетильных дериватов позиционных изомеров NBOMe в изотермическом режиме (210 °С)

Для *N*-пентафторпропионовых производных не удалось добиться разделения в случае изомерных 34Н-NBOMe-ПФП (97) и 24Н-NBOMe-ПФП (95).

Рассчитанные нами значения индексов газохроматографического удерживания шести изомеров NBOMe (1-6) и их трифторацетилных (87-92) и пентафторпропионовых (93-98) дериватов для режима программирования температуры и изотермического режима приведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Значения газохроматографических индексов удерживания диметоксизамещенных изомеров NBOMe и их дериватов, а также доверительные интервалы значений индексов, рассчитанных с доверительной вероятностью 95%

Название соединения	Линейный индекс удерживания, <b>RI</b>	Обобщенный (линейно-логарифмический) индекс удерживания, <b>GI</b>		Логарифмический индекс удерживания Ковача, <b>I</b>
		режим программирования	изотермический режим	
<b>23Н-NBOMe (2)</b>	<b>2417±5</b>	<b>2417±5</b>	<b>2388±4</b>	<b>2388±4</b>
23Н-NBOMe-ТФА (88)	2488±4	2489±4	2462±3	2463±3
23Н-NBOMe-ПФП (94)	2435±3	2435±3	2420±4	2420±4
<b>26Н-NBOMe (4)</b>	<b>2455±5</b>	<b>2455±5</b>	<b>2422±4</b>	<b>2422±4</b>
26Н-NBOMe-ТФА (90)	2531±3	2532±3	2499±3	2499±3
26Н-NBOMe-ПФП (96)	2471±5	2471±5	2452±4	2451±4
<b>25Н-NBOMe (1)</b>	<b>2473±4</b>	<b>2473±4</b>	<b>2441±3</b>	<b>2441±3</b>
25Н-NBOMe-ТФА (87)	2550±3	2550±3	2516±3	2516±3
25Н-NBOMe-ПФП (93)	2490±4	2490±4	2475±3	2475±3
<b>34Н-NBOMe (5)</b>	<b>2486±6</b>	<b>2486±6</b>	<b>2453±4</b>	<b>2454±4</b>
34Н-NBOMe-ТФА (91)	2564±4	2565±4	2538±3	2538±3
34Н-NBOMe-ПФП (97)	2512±5	2513±5	2499±3	2499±3
<b>24Н-NBOMe (3)</b>	<b>2499±6</b>	<b>2499±6</b>	<b>2468±4</b>	<b>2469±4</b>
24Н-NBOMe-ТФА (89)	2573±3	2573±3	2545±3	2545±3
24Н-NBOMe-ПФП (95)	2525±6	2525±6	2503±3	2503±3
<b>35Н-NBOMe (6)</b>	<b>2519±6</b>	<b>2519±6</b>	<b>2483±4</b>	<b>2483±4</b>
35Н-NBOMe-ТФА (92)	2582±3	2582±3	2553±3	2553±3
35Н-NBOMe-ПФП (98)	2528±5	2528±5	2512±3	2512±3

Таким образом, нами установлена возможность дифференциации соединений серии NBOMe методом ГХ или ГХ-МС в условиях изотермического режима при температуре 210°C за счет различий измеренных значений индексов удерживания соединений или их ТФА дериватов.

### 3.2.2. Дифференциация с помощью метода жидкостной хроматографии

Хроматографическое разделение всех шести изомеров NBOMe методом ЖХ было достигнуто в изократическом режиме при 15% (об.) содержании ацетонитрила с использованием хроматографической колонки Poroshell 120 Bonus-RP (рисунок 3.3).

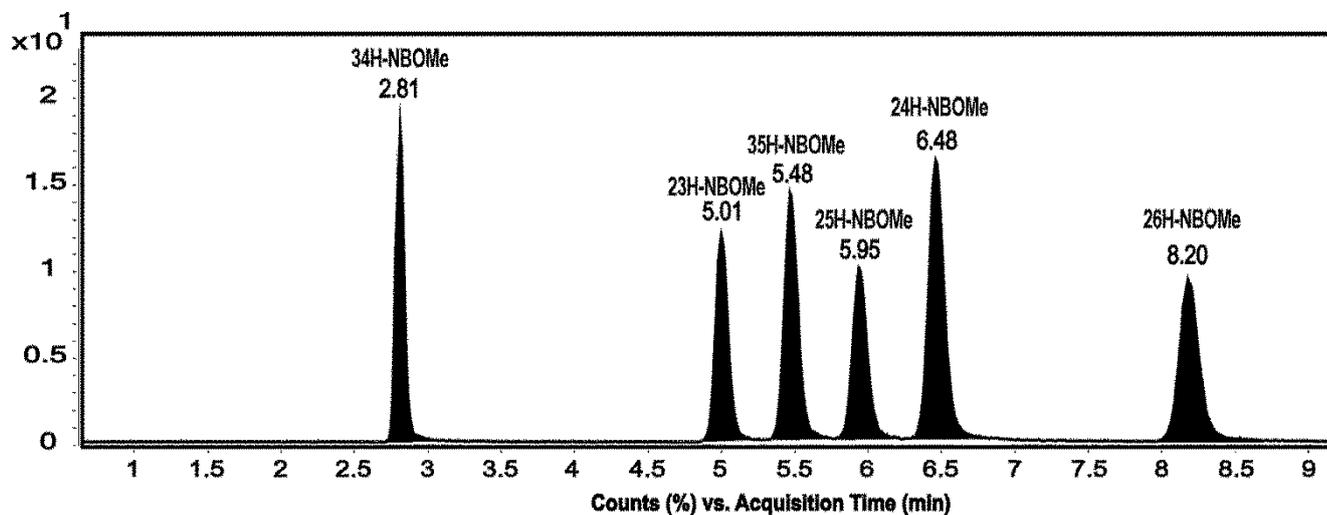


Рисунок 3.3 - ВЭЖХ-МС хроматограмма смеси шести позиционных изомеров NBOMe в изократическом режиме с временами удерживания.

В этих условиях были рассчитаны коэффициенты удерживания ( $k$ ), которые составили: 3.7 (34H-NBOMe), 7.3 (23H-NBOMe), 8.1 (35H-NBOMe), 8.9 (25H-NBOMe), 9.8 (24H-NBOMe) и 12.7 (26H-NBOMe).

Таким образом, возможности жидкостной хроматографии позволяют надежно дифференцировать позиционные изомеры серии NBOMe по параметрам хроматографического удерживания.

### 3.2.3. Дифференциация с помощью масс-спектров электронной ионизации

#### 3.2.3.1. Масс-спектры электронной ионизации

Изучение зарегистрированных масс-спектров ИЭ позиционных изомеров серии NBOMe (рисунок 3.4) показало, что интенсивности сигналов основных ионов ( $m/z$  121, 150 и 91) близки между собой, поэтому их сложно использовать для дифференциации соединений по масс-спектру. Сравнение масс-спектров этой серии с помощью программы NIST MS Search выявило достаточно высокое сходство спектров (Match factor в диапазоне 850-900), что может привести к ошибкам идентификации.

Полученные нами ТФА и ПФП дериваты (**87–98**) имеют более выраженные различия в масс-спектрах между изомерными структурами (рисунки 3.5, 3.6) по сравнению со спектрами исходных соединений, что позволяет достаточно успешно их дифференцировать.

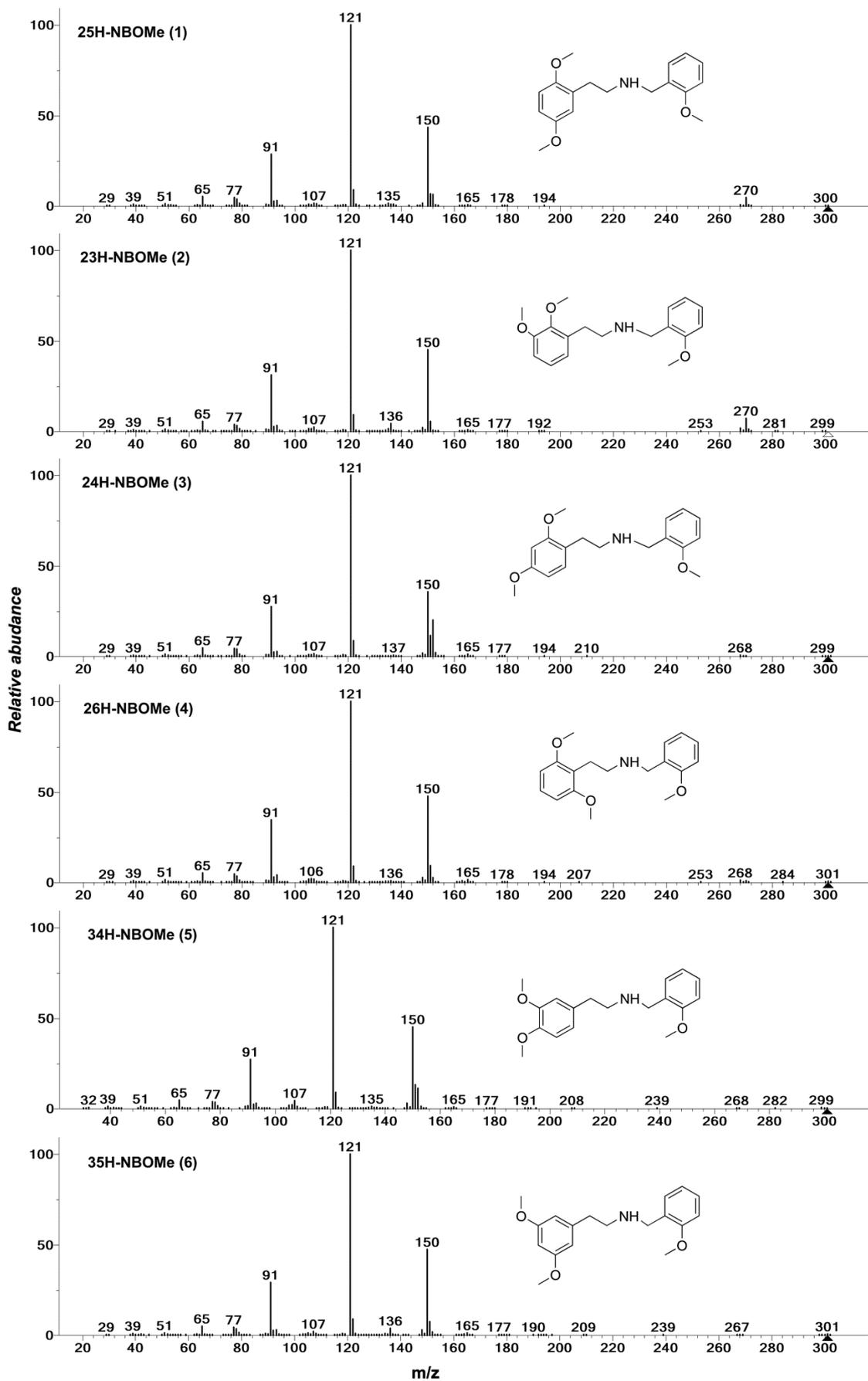


Рисунок 3.4 - Масс-спектры ИЭ позиционных изомеров NBOMe (соединения 1-6)

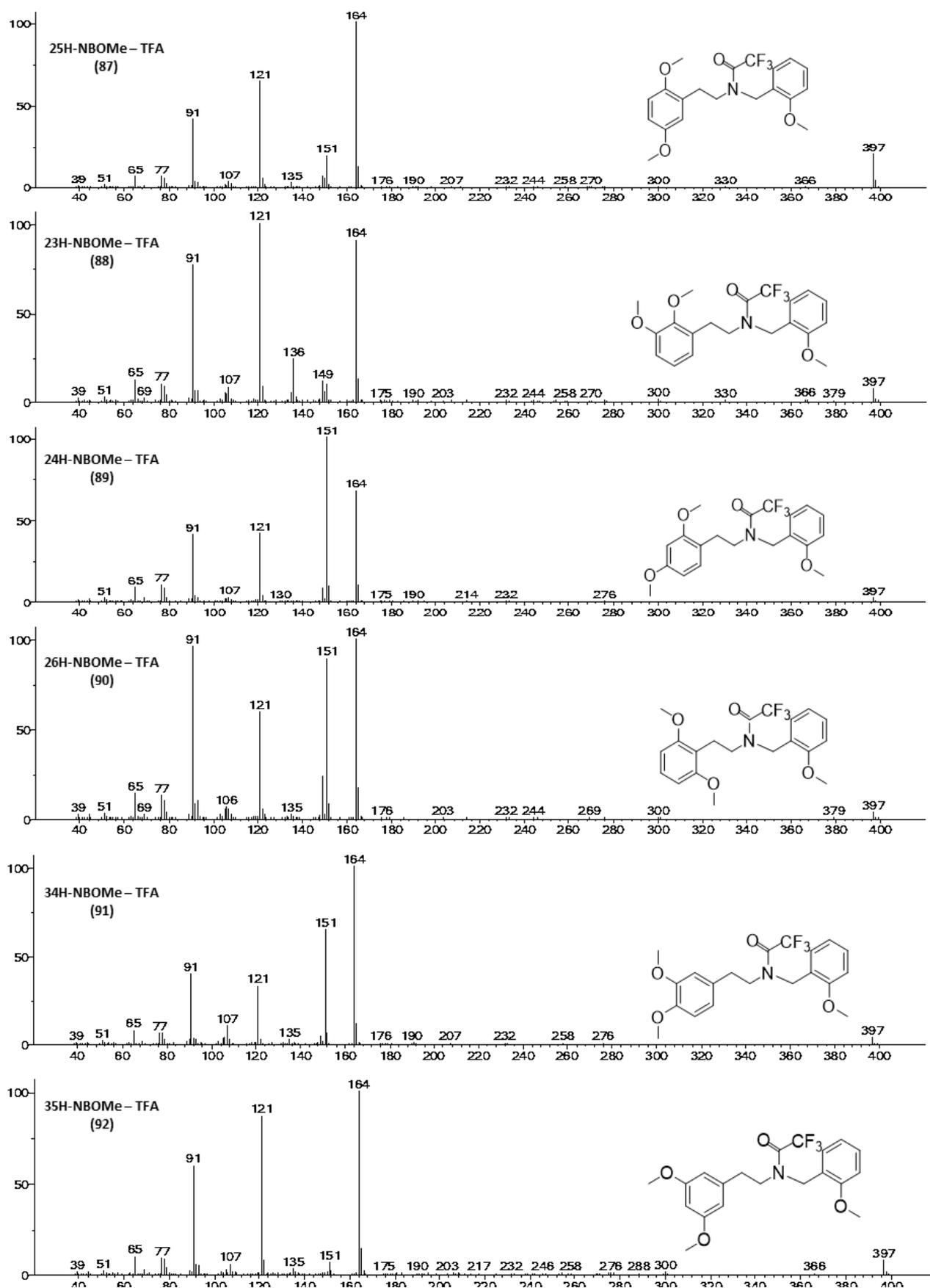


Рисунок 3.5 - Масс-спектры электронной ионизации ТФА дериватов позиционных изомеров NBOMe (соединения **87-92**)

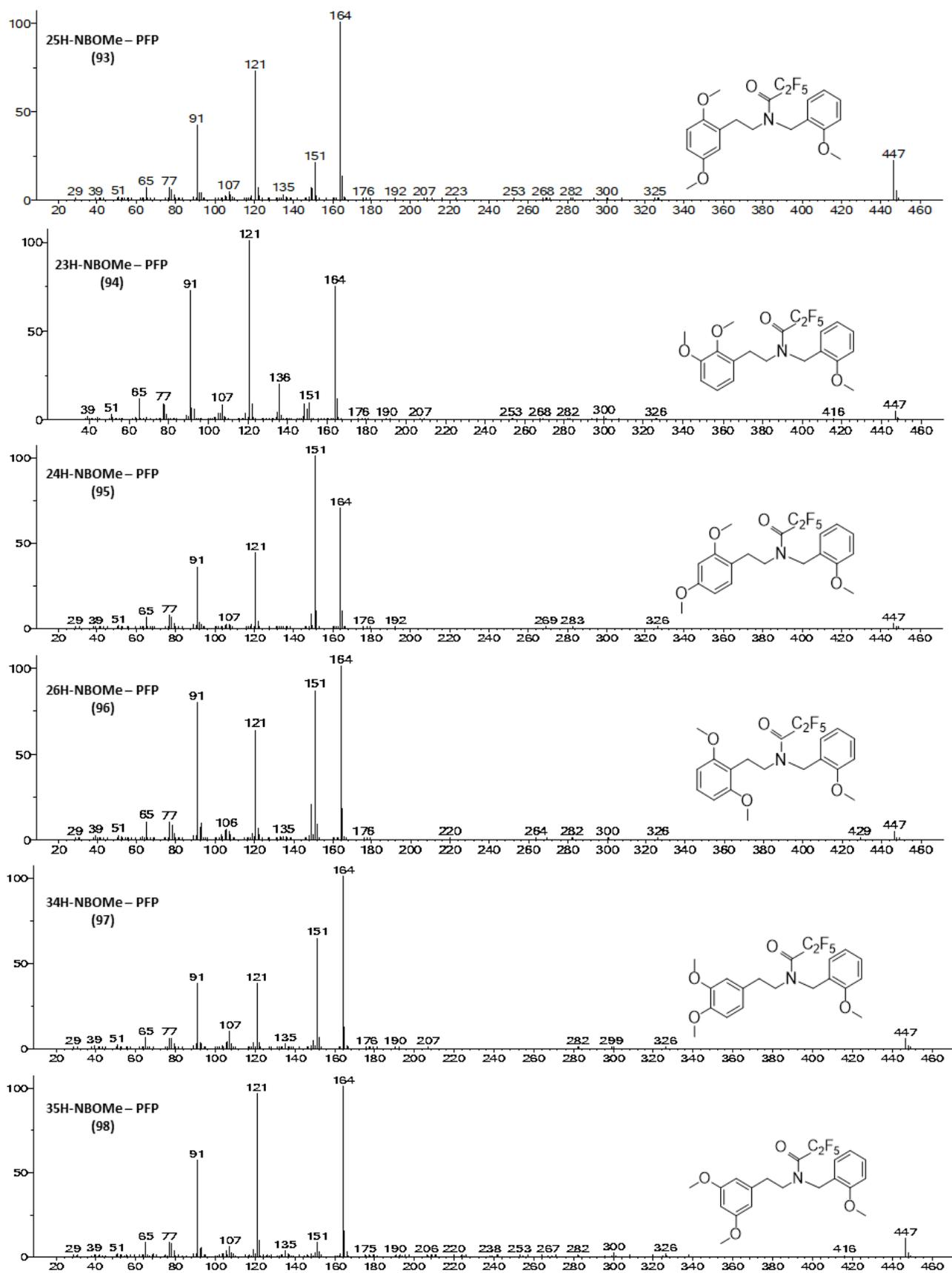


Рисунок 3.6 - Масс-спектры электронной ионизации ПФП дериватов позиционных изомеров NBOMe (соединения 93-98)

В связи с этим, для дифференциации изомеров NBOMe на основе масс-спектров ИЭ нами были использованы масс-спектрометрические данные позиционных изомеров **1-6** и их дериватов **87-98** (рисунки 3.4-3.6), а также относительные интенсивности сигналов (ОИС) основных характерных ионов ТФА и ПФП (**87-98**) дериватов (таблицы 3.2, 3.3).

Таблица 3.2 – Относительные интенсивности сигналов характеристических ионов (%) в масс-спектрах электронной ионизации (70 эВ) ТФА дериватов позиционных изомеров NBOMe, скорректированные на интенсивность базового пика (100%)

Соединения	Основные ионы ( $m/z$ ) и их относительные интенсивности (%)							
	<b>121</b>	<b>151</b>	<b>164</b>	<b>91</b>	<b>397</b>	<b>136</b>	<b>107</b>	<b>300</b>
25H-NBOMe-ТФА ( <b>87</b> )	<b>64</b>	<b>19</b>	<b>100</b>	<b>41</b>	<b>20</b>	< 1	4	< 1
23H-NBOMe-ТФА ( <b>88</b> )	<b>100</b>	11	<b>96</b>	77	10	<b>25</b>	9	2
24H-NBOMe-ТФА ( <b>89</b> )	42	<b>100</b>	71	39	<b>3</b>	< 1	<b>2</b>	-
26H-NBOMe-ТФА ( <b>90</b> )	57	<b>89</b>	<b>100</b>	<b>89</b>	5	1	5	< 1
34H-NBOMe-ТФА ( <b>91</b> )	30	<b>62</b>	<b>100</b>	<b>34</b>	6	< 1	<b>9</b>	-
35H-NBOMe-ТФА ( <b>92</b> )	<b>83</b>	<b>7</b>	<b>100</b>	<b>56</b>	<b>10</b>	2	6	<b>2</b>

Примечание. Относительные интенсивности сигналов ионов, которые наиболее важны для дифференциации соединений, выделены жирным шрифтом.

Таблица 3.3 – Относительные интенсивности сигналов характеристических ионов (%) в масс-спектрах электронной ионизации (70 эВ) ПФП дериватов позиционных изомеров NBOMe, скорректированные на интенсивность базового пика (100%)

Соединения	Основные ионы ( $m/z$ ) и их относительные интенсивности (%)							
	<b>121</b>	<b>151</b>	<b>164</b>	<b>91</b>	<b>447</b>	<b>136</b>	<b>107</b>	<b>300</b>
25H-NBOMe-ПФП ( <b>93</b> )	<b>72</b>	<b>21</b>	<b>100</b>	<b>42</b>	<b>22</b>	1	4	< 1
23H-NBOMe-ПФП ( <b>94</b> )	<b>100</b>	10	<b>84</b>	65	9	<b>21</b>	8	2
24H-NBOMe-ПФП ( <b>95</b> )	44	<b>100</b>	69	36	<b>3</b>	< 1	<b>2</b>	-
26H-NBOMe-ПФП ( <b>96</b> )	63	<b>86</b>	<b>100</b>	<b>79</b>	4	1	5	< 1
34H-NBOMe-ПФП ( <b>97</b> )	40	<b>64</b>	<b>100</b>	<b>38</b>	6	< 1	<b>10</b>	-
35H-NBOMe-ПФП ( <b>98</b> )	<b>96</b>	<b>8</b>	<b>100</b>	<b>56</b>	<b>10</b>	2	6	<b>2</b>

Примечание. Относительные интенсивности сигналов ионов, которые наиболее важны для дифференциации соединений, выделены жирным шрифтом.

### 3.2.3.2. Фрагментация под действием электронной ионизации

Основные направления фрагментации соединений **1-6** и их дериватов под действием электронной ионизации, представлены на рисунке 3.7.

Молекулярные ионы соединений **1-6** ( $m/z$  301) имеют низкую интенсивность и в масс-спектре могут быть практически не видны, что согласуется с литературными данными для соединения **1** [37]. Напротив, сигналы молекулярных ионов дериватов  $m/z$  с 397 (**87-92**) и 447 (**93-98**) достаточно интенсивны, причем наибольшая интенсивность зарегистрирована в масс-спектрах соединений **87** и **93**.

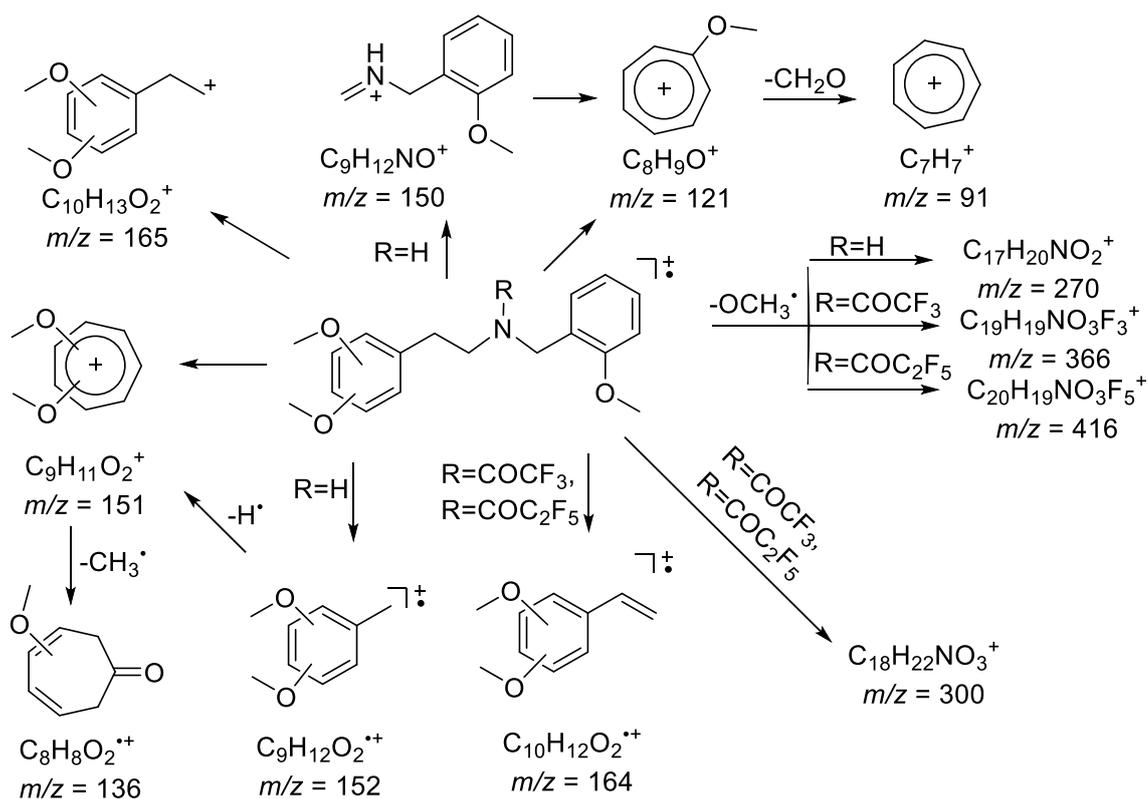


Рисунок 3.7 - Основные направления фрагментации соединений NBOMe и их *N*-ацильных дериватов в масс-спектрах электронной ионизации

Одним из основных направлений фрагментации, характерным для *N*-бензил- $\beta$ -фенилэтанамин, включая соединения серии NBOMe, является разрыв связи C–N со стороны 2-метоксибензильного фрагмента [28,81,83], приводящий к образованию иона тропилиевого типа  $C_8H_9O^+$  ( $m/z$  121), который, выбрасывая молекулу формальдегида, превращается в катион тропилия  $C_7H_7^+$  ( $m/z$  91) (рисунок 3.7.). Интенсивность пика иона с  $m/z$  121 в спектрах **1–6** максимальна. Для дериватов обеих групп интенсивность пика иона с  $m/z$  121 максимальна только для соединений **88**, **94** и имеет различную интенсивность для остальных изомеров, что может быть использовано для идентификации. Этот факт позволяет надежно дифференцировать 23H-NBOMe (**2**) среди остальных позиционных изомеров.

Интенсивность сигнала катиона тропилия ( $m/z$  91) в масс-спектрах производных соединения **4** (таблицы 3.2, 3.3) существенно выше, чем у остальных позиционных изомеров, что может служить важным критерием при дифференциации **4**. Аналогичная тенденция наблюдается и в спектре самого соединения 26H-NBOMe (**4**) (рисунок 3.5.). Вероятно, эта особенность связана с дополнительным образованием катионов тропилия, например, в результате фрагментации иона  $C_9H_{11}O_2^+$  ( $m/z$  151), образующегося в результате  $\beta$ -разрыва углерод-углеродной связи с сохранением заряда на безазотном (диметоксибензильном) фрагменте молекулы. Приводящая к образованию катиона тропилия последовательная

потеря двух молекул формальдегида из иона с  $m/z$  151 облегчается за счет двух *орто*-расположенных метоксигрупп (так называемый, «орто-эффект») [83,109,110].

Катион  $C_9H_{11}O_2^+$  ( $m/z$  151), несмотря на невысокую интенсивность сигнала, регистрируется в масс-спектрах всех изомеров (рисунок 3.4), однако, наличие метоксигруппы в *пара*-положении, по-видимому, обеспечивает лучшую стабилизацию заряда за счет возможности конъюгации двойных связей, что приводит к появлению более интенсивных сигналов в спектрах соединений **3** и **5**. Для обеих групп (ТФА и ПФП) дериватов образование иона с  $m/z$  151 при  $\beta$ -разрыве становится доминирующим, а интенсивность иона изменяется в достаточно широких пределах, что может быть полезно для дифференциации соединений (рисунки 3.5, 3.6, таблицы 3.2, 3.3). Более того, в случае дериватов 2,4-изомера (соединения **89** и **95**) ион  $m/z$  151 имеет максимальную интенсивность в спектре, что позволяет однозначно идентифицировать данный изомер.

Как нами было установлено ранее [51], для катиона  $C_9H_{11}O_2^+$  ( $m/z$  151) может наблюдаться реакция с выбросом радикала  $CH_3\cdot$  и образованием катион-радикала  $C_8H_8O_2^{\bullet+}$  ( $m/z$  136). Образование катион-радикала с  $m/z$  136 наиболее характерно для дериватов 2,3-изомера (**88** и **94**), в масс-спектрах которых интенсивность его сигнала значительно выше по сравнению с масс-спектрами дериватов остальных изомеров, что может служить одним из важнейших отличительных признаков при дифференциации соединения **2** (рисунки 3.5, 3.6, таблицы 3.2, 3.3). Для самих соединений **1-6** интенсивность сигнала  $m/z$  136 в целом невелика. Наибольшая его интенсивность наблюдается в спектрах 23H-NBOMe (**2**) и 35H-NBOMe (**6**), что отличает их от спектров остальных изомеров (рисунок 3.4).

Разрыв связи C–N при  $\beta$ -атоме углерода диметоксифенилэтильного фрагмента приводит к появлению сигнала иона  $C_{10}H_{13}O_2^+$  ( $m/z$  165), наблюдаемого в масс-спектрах всех изомеров и их дериватов. Однако интенсивность сигнала невысока, лежит в узком диапазоне значений, и сигнал сложно использовать для дифференциации изомеров [51,111].

Образующий в результате  $\beta$ -разрыва катион иминия  $C_9H_{12}NO^+$  ( $m/z$  150) имеет второй по интенсивности сигнал в масс-спектрах соединений **1-6** [51,81,83,111]. На рисунке 3.4 видно, что для соединений **1,2,4-6** интенсивность пика с  $m/z$  150 приблизительно одинакова, в то время как для соединения **3** эта величина несколько ниже. В случае *N*-ацильных дериватов **87-98**, образование катиона иминия не благоприятно, что связано, с конкурирующим процессом, перегруппировкой Мак-Лафферти, приводящей к образованию диметоксистиренового катион-радикал- $C_{10}H_{12}O_2^{\bullet+}$  ( $m/z$  164) (рисунок 3.7).

Образование катиона  $C_{17}H_{20}NO_2^+$  ( $m/z$  270) в результате выброса метоксирадикала из молекулярного иона наблюдается для соединений **1-4**. По-видимому, реакции благоприятствует наличие хотя бы одной *орто*-метоксигруппы в диметоксифенилэтильной

части молекулы, поэтому сигнал иона с  $m/z$  270 не наблюдается в случае соединений **5** и **6**. Наиболее интенсивный сигнал регистрируется для соединений **1** и особенно **2**, структуры которых содержат дополнительную метокси-группу в *мета*-положении. Аналогичная реакция описана для оснований Шиффа, полученных из *орто*-метоксизамещенных аналогов амфетамина, и некоторых соединений NBOMe [109,111]. Предполагается, что процесс выброса метоксигруппы протекает с участием атома азота и образованием циклических частиц, чему способствует *орто*-положение метоксигруппы [111]. Появление аналогичных катионов  $C_{19}H_{19}NO_3F_3^+$  ( $m/z$  366) и  $C_{20}H_{19}NO_3F_5^+$  ( $m/z$  416) наблюдается и в масс-спектрах некоторых дериватов.

Образование катион-радикалов  $C_9H_{12}O_2^{\bullet+}$  ( $m/z$  152) и  $C_{10}H_{12}O_2^{\bullet+}$  ( $m/z$  164) в результате фрагментации соединений **1-6** и их дериватов **87-98** сопровождается перегруппировкой Мак-Лафферти, как и для многих соединений NBOMe [37,51,81,83,111]. Структуры катион-радикалов  $C_9H_{12}O_2^{\bullet+}$  ( $m/z$  152) и  $C_{10}H_{12}O_2^{\bullet+}$  ( $m/z$  164) были установлены на основании изученных нами особенностей фрагментации и протекания перегруппировки Мак-Лафферти для соединения 2,4,6-ТМРЕА-NBOMe с помощью метода ГХ-МСВР [51].

### 3.2.3.3. Особенности протекания перегруппировки Мак-Лафферти на примере 2,4,6-ТМРЕА-NBOMe и его дериватов с помощью метода ГХ-МСВР

Основные направления фрагментации 2,4,6-ТМРЕА-NBOMe показаны на рисунке 3.8.

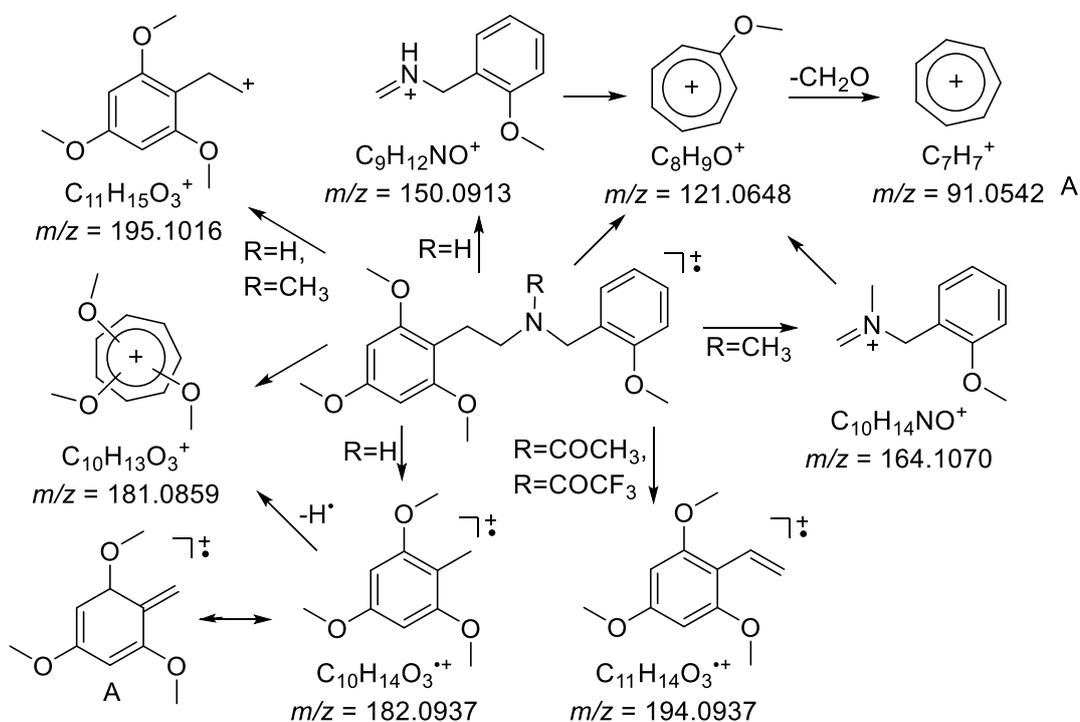


Рисунок 3.8 - Основные направления фрагментации соединения 2,4,6-ТМРЕА-NBOMe и его метильного, ацетильного, трифторацетильного дериватов в масс-спектрах ИЭ

В результате tandemных экспериментов установлено, что  $\beta$ -разрыв приводит к образованию катиона имиinia  $C_9H_{12}NO^+$  ( $m/z$  150.0913), интенсивный пик которого наблюдается в масс-спектре самого соединения 2,4,6-ТМРЕА-NBOMe либо аналогичного катиона  $C_{10}H_{14}NO^+$  ( $m/z$  164.1070) в случае его метильного деривата.

Для ацетильного и ТФА производных образование катиона имиinia не благоприятно. По-видимому, это связано с конкурирующим процессом - перегруппировкой Мак-Лафферти, при котором разрыв сопровождается переносом водорода и образованием стабильного триметоксистиренового радикал-катиона с формированием заряда на олефиновом продукте [78,112]. Протекание такой перегруппировки позволяет объяснить появление в масс-спектрах ацетильного и ТФА дериватов катион-радикала  $C_{11}H_{14}O_3^{*\cdot}$  ( $m/z$  194.0937), который в последующем распадается с выбросом радикалов  $CH_3^{\cdot}$  и  $CHO^{\cdot}$ , что подтверждается проведением tandemных экспериментов. Аналогичные катион-радикалы регистрируются и в масс-спектрах *N*-ацильных производных других соединений серии NBOMe [111,113].

Образование катион-радикала  $C_{10}H_{14}O_3^{*\cdot}$  ( $m/z$  182.0937) при фрагментации соединения 2,4,6-ТМРЕА-NBOMe также связано с протеканием перегруппировки Мак-Лафферти с миграцией атома водорода от азота аминогруппы к бензольному кольцу. Доказательством такого механизма образования иона  $C_{10}H_{14}O_3^{*\cdot}$  служит факт отсутствия его сигнала в масс-спектрах дериватов, не содержащих свободного атома водорода при аминогруппе. Аналогичный процесс наблюдается при фрагментации  $\beta$ -фенилэтанаминиов семейства 2С [7,12], некоторых производных амфетамина [5,6], а также других соединений серии NBOMe [37,111,113]. Присутствие донорной группировки в *para*-положении бензольного кольца соединений серии NBOMe благоприятствует протеканию перегруппировки, о чем свидетельствует наличие более интенсивных пиков соответствующих катион-радикалов в масс-спектрах таких соединений. В общем случае для алкилбензолов считается [114], что наиболее вероятным механизмом протекания перегруппировки является образование метиленициклогексадиенового катион-радикала (ион А на рисунке 3.8 в случае соединения 2,4,6-ТМРЕА-NBOMe). При этом предполагается, что перегруппировка не проходит из-за стерического затруднения переноса водорода, если оба *ortho*-положения бензольного кольца замещены [114,115]. Действительно, большинство  $\beta$ -фенилэтанаминиов, включая все описанные в литературе соединения серий NBOMe и 2С, для которых наблюдается такая перегруппировка, содержат хотя бы по одному атому водорода в *ortho*-положении бензольного кольца. Однако соединение 2,4,6-ТМРЕА-NBOMe является интересным примером протекания перегруппировки Мак-Лафферти при занятых *ortho*-положениях бензольного кольца. По-видимому, возможность протекания перегруппировки

связана не с пространственными факторами, а зависит от распределения электронной плотности. Наличие трех донорных метоксигрупп и их «симметричное» расположение в бензольном кольце приводит к перераспределению электронной плотности молекулы, благоприятствующему протеканию перегруппировки. Перегруппировка наблюдается и при наличии двух метоксигрупп в *орто*-положениях бензольного кольца, что видно на примере масс-спектра 2,6-диметоксиамфетамина [5]. Подтверждением благоприятного аддитивного влияния двух донорных заместителей в *пара*- и *орто*- положениях бензольного кольца на протекание перегруппировки может служить наибольшая интенсивность пика образующегося катион-радикала в масс-спектре 2,4-диметоксиамфетамина по сравнению с другими изомерами [5]. Аналогичная 2,4,6-ТМРЕА-NBOMe ситуация наблюдается при фрагментации 2,4,6-триметоксиамфетамина [6], масс-спектр которого содержит наиболее интенсивный пик иона с  $m/z$  182 по сравнению с другими триметоксипроизводными амфетамина. Этот ион образуется и в случае 2,3,6-триметоксиамфетамина [6], однако изменение положения одной из метоксигрупп с *пара*- на *мета*- значительно уменьшает интенсивность его сигнала.

Тандемные масс-спектрометрические эксперименты (МС/МС) в режиме ДИС показали, что дальнейшая фрагментация катион-радикала  $C_{10}H_{14}O_3^{*\cdot+}$  ( $m/z$  182.0937) протекает по направлениям, типичным для метоксипроизводных бензола [116,117] и связана с выбросом атома водорода, радикалов  $CH_3^{\cdot}$ ,  $CHO^{\cdot}$  или молекулы формальдегида (рисунок 3.9).

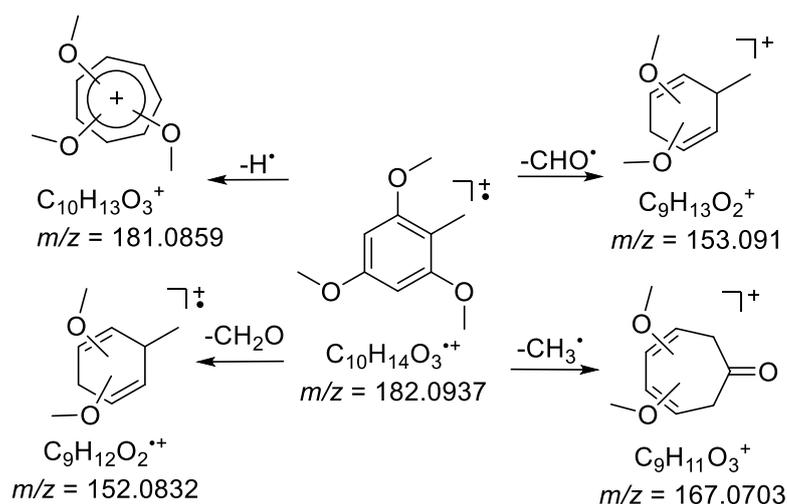


Рисунок 3.9 - Направления фрагментации катион-радикала  $C_{10}H_{14}O_3^{*\cdot+}$  ( $m/z$  182.0937)

#### 3.2.3.4. Особенности протекания перегруппировки Мак-Лафферти для позиционных изомеров и их дериватов серии NBOMe

Как показано в предыдущем разделе, образование катиона иминия  $C_9H_{12}NO^{+}$  ( $m/z$  150) в случае *N*-ацильных дериватов **87-98** не благоприятно, что связано, с конкурирующим

процессом, перегруппировкой Мак-Лафферти, приводящей к образованию диметоксистиренового радикал-катиона  $C_{10}H_{12}O_2^{\bullet+}$  ( $m/z$  164) (рисунок 3.7). Следует отметить, что для всех дериватов, за исключением 2,3 и 2,4-изомера, сигнал  $m/z$  164 имеет максимальную интенсивность в спектре, что позволяет надежно отличить эти позиционные изомеры от соединений **2** и **3** (рисунки 3.5, 3.6, таблицы 3.2, 3.3).

Другой вариант перегруппировки Мак-Лафферти, протекающий с миграцией атома водорода от азота аминогруппы к диметоксизамещенному бензольному кольцу, приводит к появлению в масс-спектрах соединений **1-6** катион-радикала  $C_9H_{12}O_2^{\bullet+}$  ( $m/z$  152) (рисунок 3.8), аналогично образованию катион-радикала  $C_{10}H_{14}O_3^{\bullet+}$  ( $m/z$  182.0937) при фрагментации соединения 2,4,6-ТМРЕА-NBOMe [51]. Как уже отмечалось нами на примере 2,4,6-ТМРЕА-NBOMe, интересным фактом является возможность протекания перегруппировки не только при наличии в молекуле хотя бы одного атома водорода в *орто*-положении бензольного кольца, но и при занятых обоих *орто*-положениях [51]. Наиболее вероятно, что основную роль в перегруппировке играют электронодонорные свойства замещенного бензольного кольца, зависящие от характера и взаимного расположения заместителей, а присутствие донорного фрагмента в *пара*-положении способствует протеканию перегруппировки. В случае соединения 24Н-NBOMe (**3**), имеющего метоксигруппы в *орто*- и *пара*-положениях, интенсивность пика катион-радикала  $C_9H_{12}O_2^{\bullet+}$  по сравнению с другими позиционными изомерами наибольшая, что соответствует описанной закономерности. Для 34Н-NBOMe (**5**) и 25Н-NBOMe (**1**) интенсивность сигнала  $m/z$  152 снижается практически в 2 и 3 раза соответственно по сравнению с соединением **3**. Перегруппировка наблюдается и в случае остальных позиционных изомеров, включая 26Н-NBOMe (**4**), однако интенсивность сигнала катион-радикала еще ниже и достигает наименьшего значения для 23Н-NBOMe (**2**). Аналогичная картина наблюдается в масс-спектрах изомерных диметоксиамфетаминов, где сигнал образующегося в результате перегруппировки катион-радикала имеет наибольшую интенсивность в случае 2,4-изомера и наименьшую для 2,3-изомера [5].

### 3.2.3.5. Алгоритм дифференциации изомеров серии NBOMe на основе масс-спектров электронной ионизации

Позиционные изомеры серии NBOMe могут быть дифференцированы на основе относительных интенсивностей характерных ионов в масс-спектрах ТФА (или ПФП) дериватов соединений **1-6** по следующему алгоритму.

Данные, приведенные в таблице 3.2, показывают, что в спектрах 23Н-NBOMe - ТФА (**88**) и 24Н-NBOMe - ТФА (**89**) ионы с  $m/z$  121 и  $m/z$  151 соответственно являются базовыми пиками, что позволяет однозначно дифференцировать 2,3- и 2,4- изомеры от остальных

изомеров серии NBOMe. Для остальных изомеров спектры ТФА дериватов имеют базовый пик с  $m/z$  164. В этой группе спектр 26H-NBOMe - ТФА (**90**) легко различается от спектров остальных трех изомеров по относительным интенсивностям сигналов ионов с  $m/z$  151 и 91, значения которых для 26H-NBOMe - ТФА (**90**) одинаковые и наибольшие (89%). 3,5-изомер также надежно дифференцируется по значениям относительной интенсивности сигналов ионов с  $m/z$  121 и 151, которые являются соответственно наибольшим и наименьшим в группе с базовым пиком  $m/z$  164. Дифференциация остальных позиционных изомеров 25H-NBOMe - ТФА (**87**) и 34H-NBOMe - ТФА (**91**) возможна на основе сравнительного анализа относительных интенсивностей сигналов ионов с  $m/z$  121 и 397, значения которых для 2,5-изомера превышают аналогичные значения для 3,4- изомера более, чем в 2 и 3 раза соответственно. В то же время, значения относительной интенсивности сигнала иона с  $m/z$  151 для 34H-NBOMe - ТФА (**91**) выше более, чем в 3 раза, по сравнению с 25H-NBOMe - ТФА (**87**).

Аналогичная закономерность наблюдается при анализе относительных интенсивностей ПФП дериватов соединений **1-6** (таблица 3.3).

Таким образом, дифференциация позиционных изомеров серии NBOMe (соединения **1-6**) с применением масс-спектров электронной ионизации может быть осуществима только в случае регистрации как спектра самого соединения, так и его *N*-ацильного деривата.

### **3.2.4. Дифференциация с помощью ДИС-спектров протонированных молекул**

#### **3.2.4.1. Спектры ДИС протонированных молекул**

Для изучения фрагментации соединений **1-6** нами использовались четыре значения энергии столкновений (СЕ): 10, 15, 20 и 40 эВ. При значении СЕ 40 эВ часть характерных ион-продуктов полностью разрушается и масс спектр становится менее информативен. Использование значений СЕ в диапазоне 10-20 эВ оказалось наиболее удобно для изучения фрагментации этих соединений, поскольку позволяет получить достаточно полный набор характерных ион-продуктов без их чрезмерного разрушения и искажения картины фрагментации. Зарегистрированные спектры ДИС при значении энергии столкновений 10 эВ приведены на рисунке 3.10.

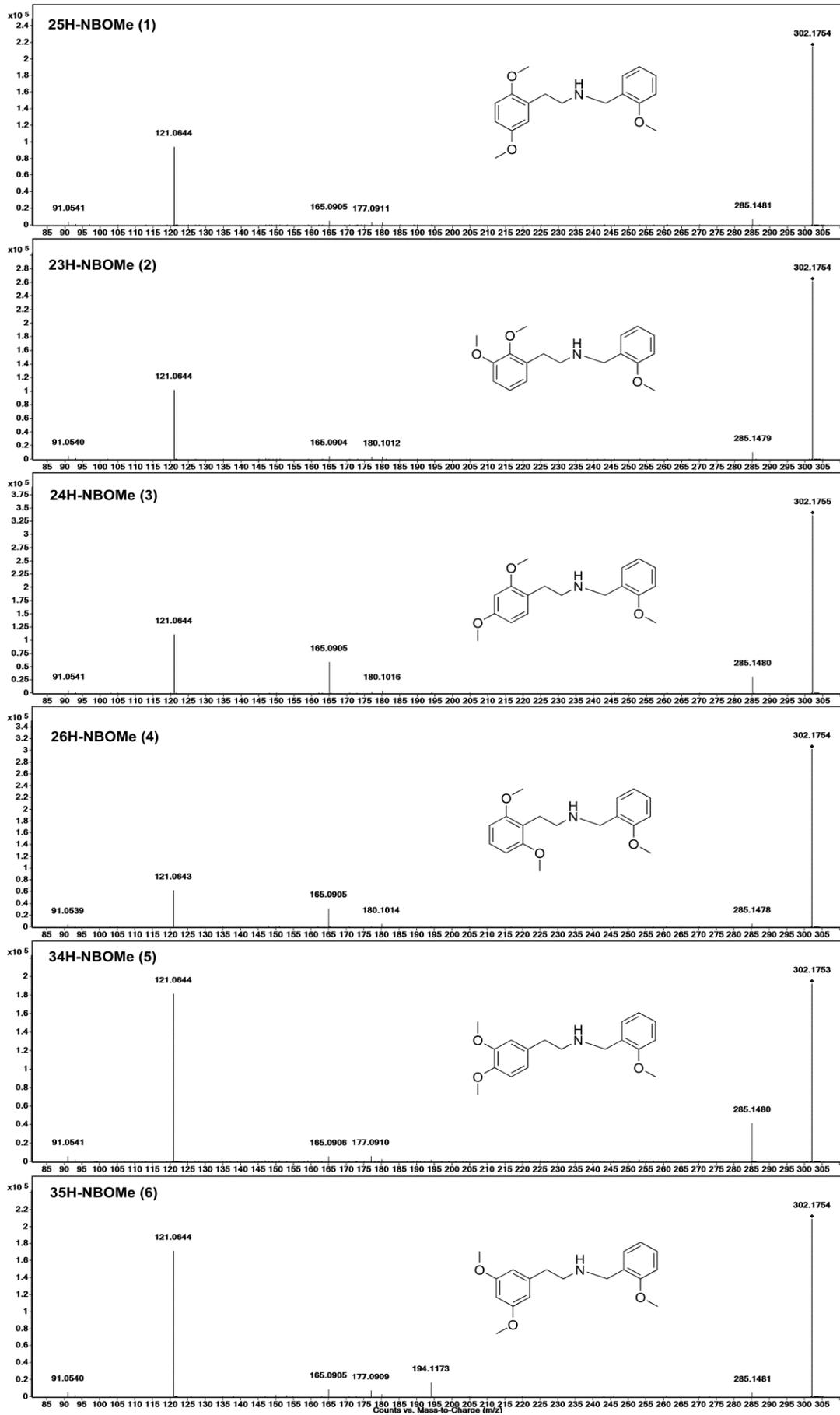


Рисунок 3.10 - Спектры ДИС протонированных молекул позиционных изомеров NBOMe (CE = 10 эВ)

### 3.2.4.2. Фрагментация в результате диссоциации, индуцируемой соударениями

Основные направления фрагментации некоторых соединений серии NBOMe в результате ДИС достаточно подробно описаны в литературе [77,81,111,113,118].

Основные пути фрагментации соединений **1–6** представлены на рисунке 3.11.

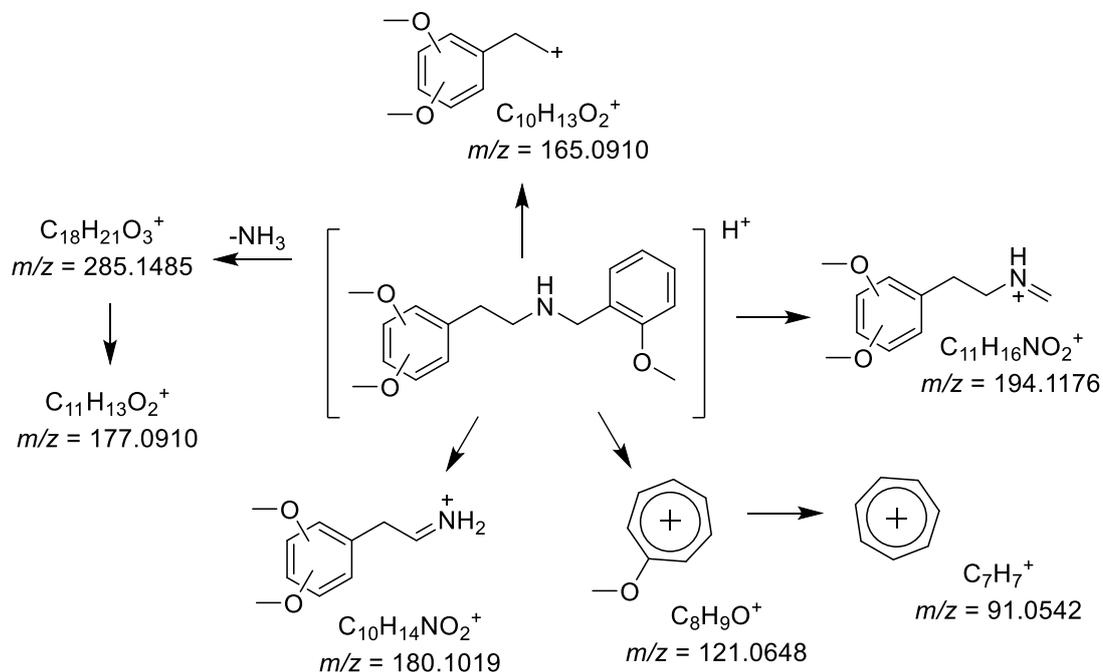


Рисунок 3.11 - Основные направления фрагментации в спектрах ДИС протонированных молекул позиционных изомеров NBOMe (CE = 10–20 эВ)

Первое направление, приводящее к образованию катиона  $C_{18}H_{21}O_3^+$  ( $m/z$  285.1485) включает в себя выброс молекулы аммиака из протонированной молекулы соединений **1–6**, протекающий через скелетную перегруппировку, с миграцией 2-метоксибензильного фрагмента от атома азота аминогруппы на диметоксизамещенное бензольное кольцо [118]. Подобная перегруппировка была подробно изучена на примере дибензиламинов [119]. При этом постулируется электрофильная атака бензильного катиона, возникающего в результате разрыва связи C-N молекулы, на соседнее бензольное кольцо с последующей миграцией протона из места атаки к атому азота и выбросом молекулы аммиака с образованием бензилбензильного катиона. Хотя предполагается, что *орто*-положение наиболее благоприятно для атаки бензильного катиона, было показано, что для дибензиламинов протон, переходящий к уходящему атому азота не должен обязательно происходить из *орто*-положения бензольного кольца [119]. Действительно, в случае соединений **1–6** бензильная перегруппировка протекает при полностью замещенных *орто*-положениях диметоксифенильного фрагмента, т.е. и для 26H-NBOMe (соединение **4**). Аналогичная ситуация наблюдалась и для 2,4,6-ТМРЕА-NBOMe [51]. Наиболее вероятно, что

электрофильной атаке мигрирующего бензильного катиона способствует наличие электронодонорных метоксигрупп в *орто*- и особенно *пара*- положениях фенилэтильной части молекулы, что подтверждается увеличением интенсивности иона  $m/z$  285.1485 в спектрах соединений **3** и **5**.

Образование катиона  $C_{11}H_{13}O_2^+$  ( $m/z = 177.0910$ ), имеющего достаточно интенсивные сигналы в спектрах **1–6**, обусловлено дальнейшей фрагментацией иона с  $m/z$  285.1485, что подтверждается проведенными для него псевдо-МС<sup>3</sup> экспериментами (рисунок 3.12).

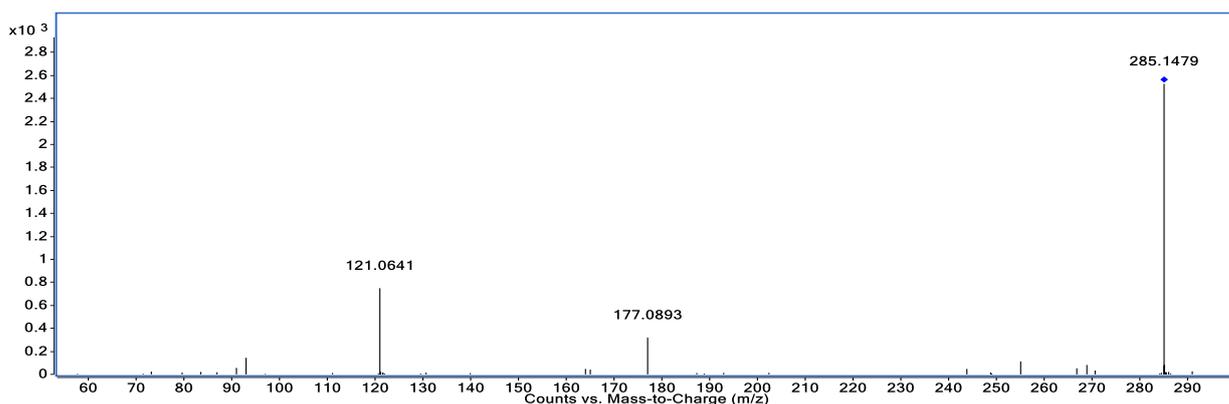


Рисунок 3.12 - Спектр ДИС ион-продукта  $m/z$  285.1485 на примере 24Н-NBOMe (CE = 10 эВ)

Следующие два направления фрагментации связаны с непосредственными разрывами связей C–N по обе стороны от аминогруппы. Разрыв связи C–N между аминогруппой и 2-метоксибензильным фрагментом приводит к образованию ионов  $C_{10}H_{14}NO_2^+$  ( $m/z = 180.1019$ ) и  $C_8H_9O^+$  ( $m/z = 121.0648$ ), последний из которых теряет молекулу формальдегида с образованием катиона тропилия.

Разрыв связи C–N в этанаминовом фрагменте приводит к образованию катиона  $C_{10}H_{13}O_2^+$  ( $m/z = 165.0910$ ), дальнейшая фрагментация которого связана с выбросом метильного радикала или молекулы формальдегида (рисунок 3.13). Образующиеся при этом ион-продукты имеют крайне низкую интенсивность в ДИС спектрах протонированных молекул соединений **1–6**.

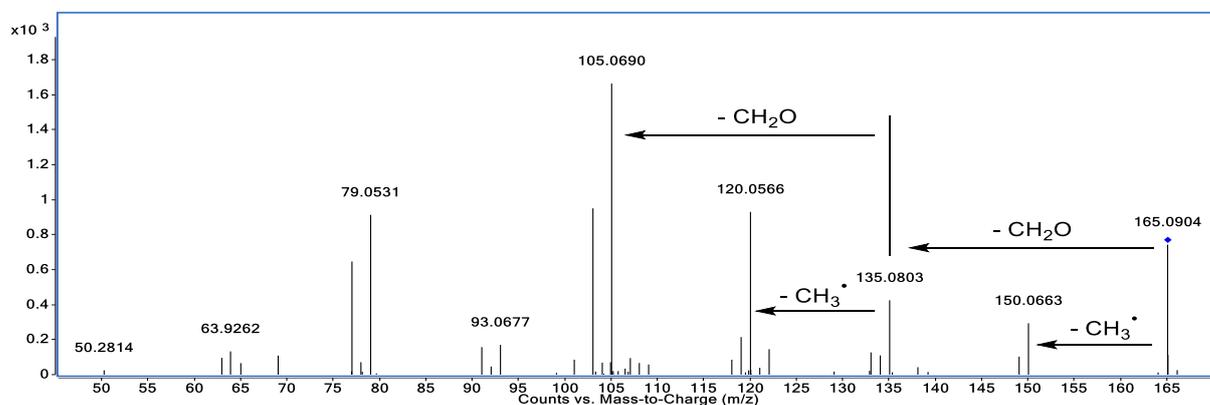


Рисунок 3.13 - Спектр ДИС ион-продукта  $m/z$  165.0910 на примере 24Н-NBOMe (CE = 20 эВ)

В дополнение к указанным путям наблюдается потеря от протонированной молекулы метоксифенильного фрагмента и образование иона  $C_{11}H_{18}NO_2^+$  ( $m/z = 194.1176$ ). Дальнейшие эксперименты показали, что этот ион распадается (рисунок 3.14), образуя три основных ион-продукта  $C_8H_7O_2^+$  ( $m/z = 135.0441$ ),  $C_7H_7O^+$  ( $m/z = 107.0491$ ) и  $C_3H_8N^+$  ( $m/z = 58.0651$ ), которые мало пригодны для дифференциации соединений **1–6** из-за их чрезвычайно низкой интенсивности в спектрах ДИС протонированных молекул.

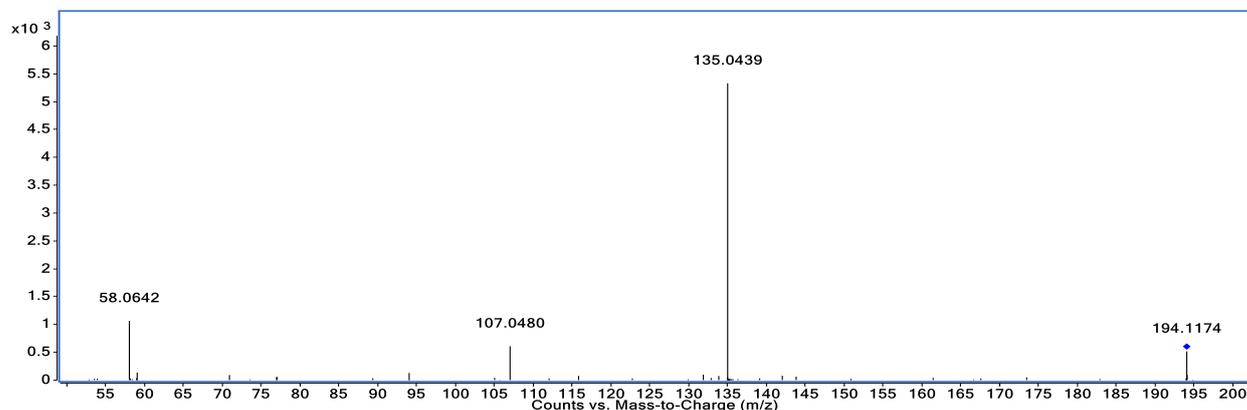


Рисунок 3.14 - Спектр ДИС ион-продукта  $m/z$  194.1176 на примере 35Н-NBOMe (CE = 20 эВ)

### 3.2.4.3. Алгоритм дифференциации изомеров серии NBOMe на основе спектров ДИС

Для изучения возможности дифференциации позиционных изомеров **1–6** на основе их ДИС спектров нами были использованы относительные интенсивности сигналов основных характерных ион-продуктов ( $m/z$  285.1485, 194.1176, 180.1019, 177.0910, 165.0910 и 121.0648) при значений энергии столкновения 10 эВ, поскольку именно при этом значении энергии столкновений различия в спектрах проявляются наиболее ярко, а ион-предшественник еще имеет максимальную интенсивность (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Относительные интенсивности сигналов характерных ионов в спектрах ДИС позиционных изомеров NBOMe при значении CE 10 эВ (%), скорректированные на интенсивность сигнала базового пика (100%)

Соединения	Ион-продукты ( $m/z$ ) и относительные интенсивности их сигналов (%)					
	121.0648	285.1485	165.0910	194.1176	180.1019	177.0910
25Н-NBOMe ( <b>1</b> )	<b>45</b>	3	2	< 1	1	1
23Н-NBOMe ( <b>2</b> )	<b>38</b>	4	1	< 1	1	1
24Н-NBOMe ( <b>3</b> )	<b>34</b>	<b>9</b>	<b>18</b>	< 1	1	1
26Н-NBOMe ( <b>4</b> )	<b>21</b>	2	<b>11</b>	< 1	2	< 1
34Н-NBOMe ( <b>5</b> )	<b>94</b>	<b>22</b>	3	1	1	3
35Н-NBOMe ( <b>6</b> )	<b>81</b>	2	4	<b>8</b>	1	3

Примечание. Относительные интенсивности сигналов ионов, которые наиболее важны для дифференциации соединений, выделены жирным шрифтом.

Исходя из данных, представленных в таблице 3.4, видно, что ключевыми для идентификации изомеров являются ионы с  $m/z$  121.0648, 285.1485, 165.0910 и 194.1176. Так, ОИС иона 121.0648 уменьшается в ряду 34Н-NBOMe > 35Н-NBOMe > 25Н-NBOMe > 23Н-NBOMe > 24Н-NBOMe > 26Н-NBOMe и может служить в качестве опорной точки для дифференциации соединений. Высокие значения ОИС иона  $m/z$  285.1485 в спектрах 34Н-NBOMe (5) и 24Н-NBOMe (3) могут выступать в качестве дополнительного критерия для идентификации этих соединений. Как уже отмечалось, наличие метоксигруппы в *para*-положении бензольного кольца благоприятствует образованию иона  $m/z$  285.1485, особенно в случае 34Н-NBOMe (5), имеющего оба свободных *ortho*-положения, удобных для протекания бензильной перегруппировки. Наряду с этим, в спектрах соединений 24Н-NBOMe (3) и 26Н-NBOMe (4) присутствует интенсивный ион  $m/z$  165.0910, вероятно, лучше стабилизированный в циклическую структуру фуранового типа [51] за счет благоприятного расположения метоксигрупп. Для соединения 35Н-NBOMe (6) в качестве характерного признака наблюдается более интенсивный сигнал иона  $m/z$  194.1176.

Таким образом, при проведении анализа с источником ионизации электрораспылением дифференциация возможна с помощью спектров ДИС без необходимости получения дериватов.

### 3.3. Дифференциация позиционных изомеров серии NBOMe (F)

#### 3.3.1. Дифференциация с помощью метода газожидкостной хроматографии

Наилучшее разделение хроматографических пиков изомеров NBOMe (F) на данной хроматографической колонке наблюдается в условиях изотермического режима при температуре 210 °С, за исключением критической пары изомеров 24Н-NBOMe (F) (9) 34Н-NBOMe (F) (11) (рисунки 3.15-3.17).

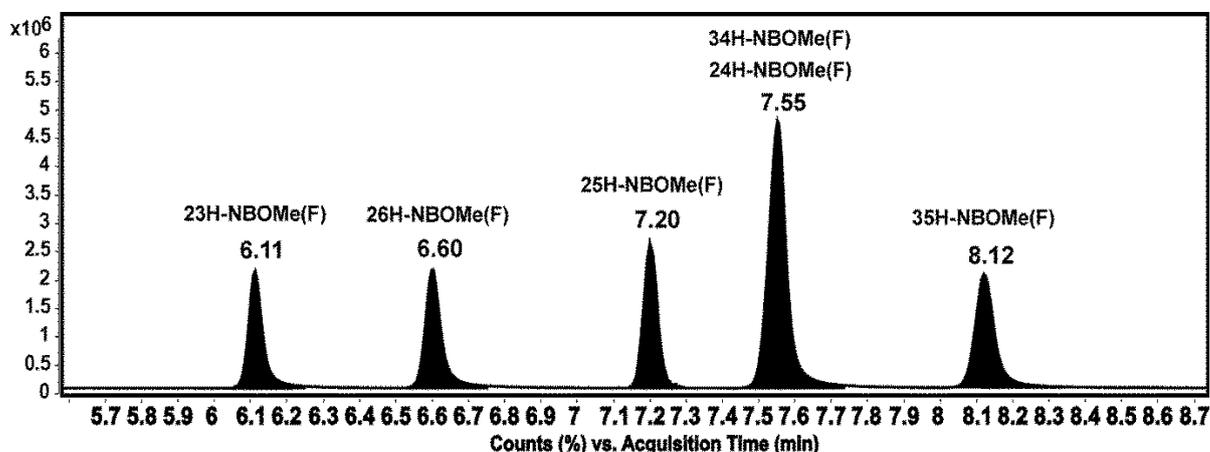


Рисунок 3.15 – Хроматограмма смеси шести позиционных изомеров NBOMe (F) в изотермическом режиме (210 °С)

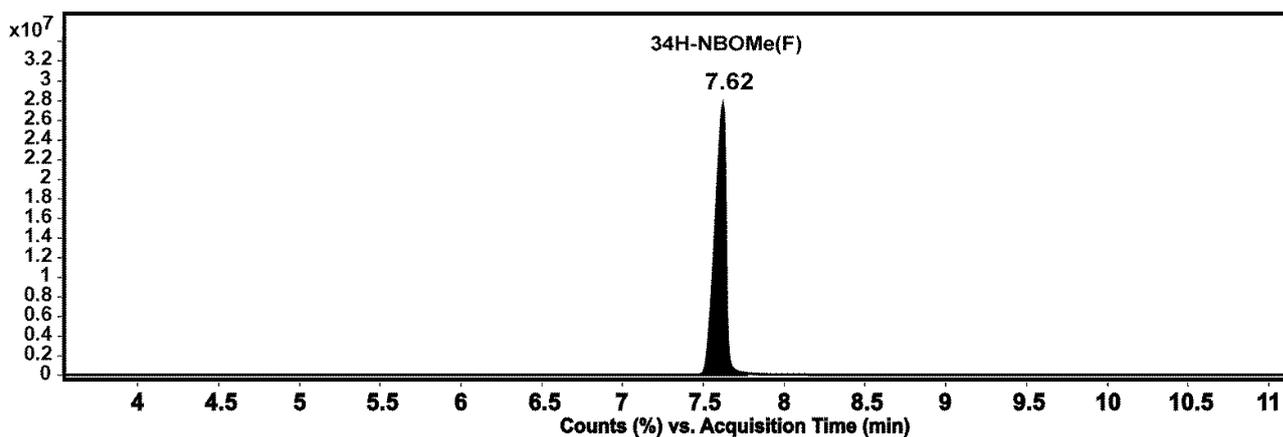


Рисунок 3.16 – Хроматограмма 34H-NBOMe (F) в изотермическом режиме (210 °С)

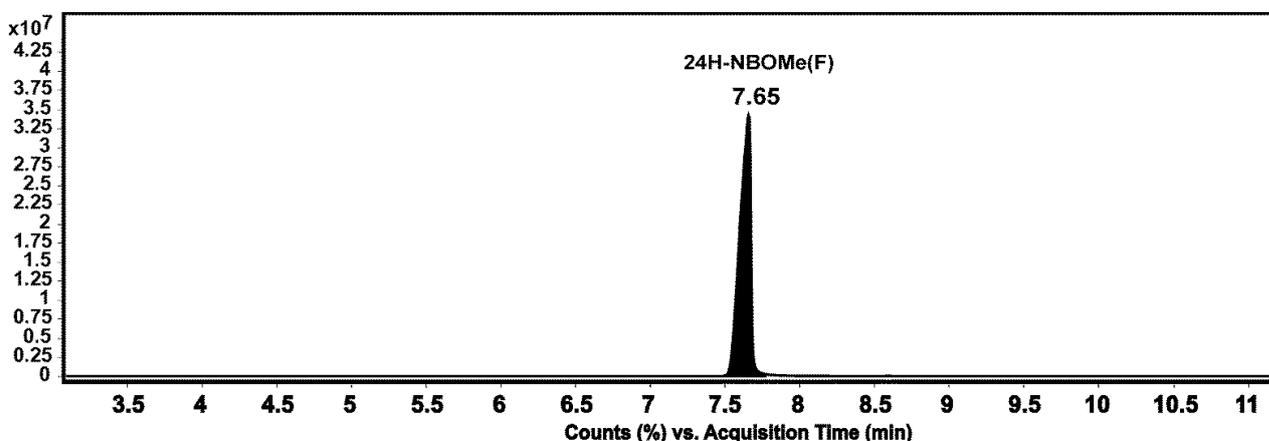


Рисунок 3.17 – Хроматограмма 24H-NBOMe (F) в изотермическом режиме (210 °С).

Для разделения ТФА производных группы NBOMe (F) применяемый изотермический режим при температуре 210 °С также оказался вполне пригодным и наилучшим из экспериментально изученных, однако не позволил дифференцировать пики ТФА производных 2,4- и 3,4-изомеров серии NBOMe (F) (рисунки 3.18-3.20).

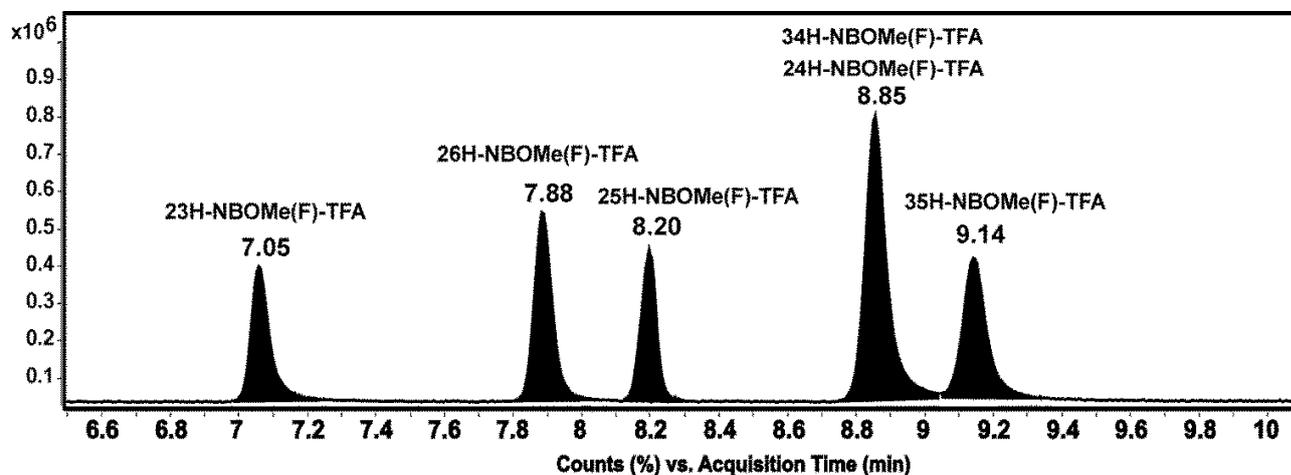


Рисунок 3.18 – Хроматограмма смеси ТФА дериватов шести позиционных изомеров NBOMe (F) в изотермическом режиме (210 °С)

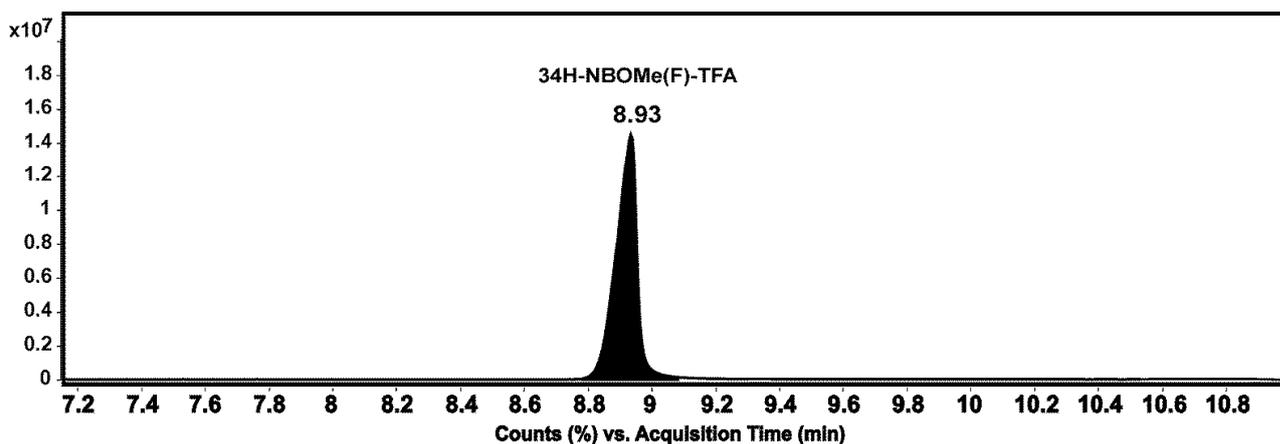


Рисунок 3.19 – Хроматограмма 34H-NBOMe (F) – ТФА в изотермическом режиме (210 °С)

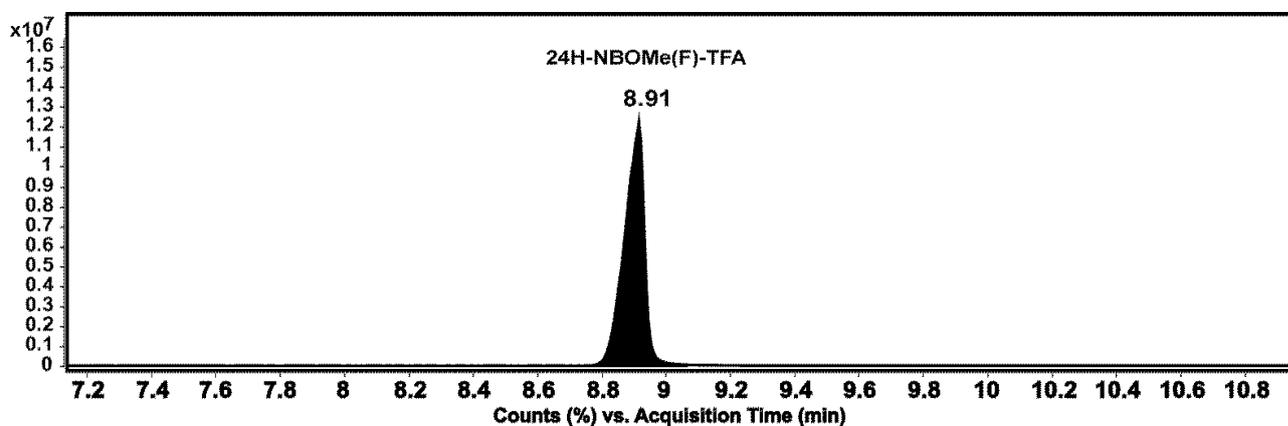


Рисунок 3.20 – Хроматограмма 24H-NBOMe (F) – ТФА в изотермическом режиме (210 °С)

Критическую пару изомеров 24H-NBOMe (F) и 34H-NBOMe (F) не удалось разделить на применяемой хроматографической колонке типа HP-5 длиной 30 м с химически привитой жидкой фазой (5%-дифенил)-95%-диметилполисилоксан ни при варьировании концентрации, ни при изменении хроматографических параметров в изотермическом режиме и в режиме программирования температуры. Как правило, в подобных случаях разделения можно добиться за счет применения хроматографической колонки с альтернативной фазой, либо с помощью другого метода, например, метода ТСХ, имеющегося в распоряжении химиков-аналитиков в экспертных лабораториях.

В таблице 3.5 приведены рассчитанные нами значения индексов газохроматографического удерживания шести позиционных изомеров NBOMe (F) (7-12) и их трифторацетильных дериватов (99-104) для режима программирования температуры и изотермического режима, которые могут быть использованы для идентификации и последующей дифференциации методом ГХ и ГХ-МС.

Таблица 3.5 – Значения газохроматографических индексов удерживания диметоксизамещенных изомеров NBOMe (F) и их дериватов, а также доверительные интервалы значений индексов, рассчитанных с доверительной вероятностью 95%

Название соединения	Линейный индекс удерживания, <b>RI</b>	Обобщенный (линейно-логарифмический) индекс удерживания, <b>GI</b>		Логарифмический индекс удерживания Ковача, <b>I</b>
		режим программирования	изотермический режим	
<b>23H-NBOMe (F) (8)</b>	<b>2117±4</b>	<b>2117±4</b>	<b>2116±4</b>	<b>2116±4</b>
23H-NBOMe (F) - ТФА (100)	2170±4	2169±5	2167±5	2167±5
<b>26H-NBOMe (F) (10)</b>	<b>2146±3</b>	<b>2145±4</b>	<b>2143±4</b>	<b>2144±3</b>
26H-NBOMe (F) - ТФА (102)	2210±4	2210±4	2206±3	2206±3
<b>25H-NBOMe (F) (7)</b>	<b>2178±4</b>	<b>2178±4</b>	<b>2175±4</b>	<b>2175±4</b>
25H-NBOMe (F) - ТФА (99)	2224±4	2224±4	2220±5	2220±5
<b>34H-NBOMe (F) (11)</b>	<b>2197±5</b>	<b>2197±5</b>	<b>2192±5</b>	<b>2192±5</b>
34H-NBOMe (F) - ТФА (103)	2251±5	2251±5	2246±5	2247±5
<b>24H-NBOMe (F) (9)</b>	<b>2198±4</b>	<b>2198±4</b>	<b>2192±4</b>	<b>2192±4</b>
24H-NBOMe - ТФА (101)	2252±4	2251±5	2246±5	2246±5
<b>35H-NBOMe (F) (12)</b>	<b>2224±3</b>	<b>2223±3</b>	<b>2217±3</b>	<b>2217±3</b>
35H-NBOMe (F) - ТФА (104)	2263±4	2262±5	2257±5	2257±5

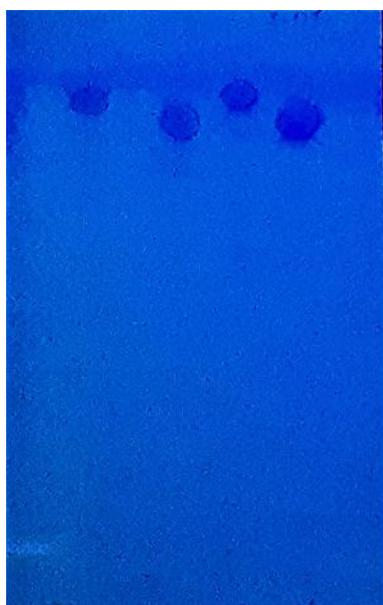
Таким образом, нами установлена возможность дифференциации позиционных изомеров серии NBOMe (F) методом ГХ (ГХ-МС) в условиях изотермического режима при температуре 210°C путем измерения индексов удерживания соединений или их ТФА дериватов, за исключением критической пары пиков 34H-NBOMe (F) и 24H-NBOMe (F), которые не удалось разделить на хроматографической колонке типа HP-5 (30м x 0.25мм x 0.25мкм), что требует применения колонки с альтернативной фазой либо альтернативного метода ТСХ, имеющегося в распоряжении экспертов-химиков.

### ***3.3.2. Дифференциация позиционных изомеров 34H-NBOMe (F) и 24H-NBOMe (F) с помощью метода ТСХ***

Поскольку в экспертных лабораториях для определения некоторых производных фенилэтанамина часто используется метод ТСХ [65,66], который зарекомендовал себя как быстрый, информативный, надежный и простой метод определения качественного состава НС и ПВ, необходимо было выяснить пригодность этого метода для дифференциации позиционных изомеров 34H-NBOMe (F) и 24H-NBOMe (F).

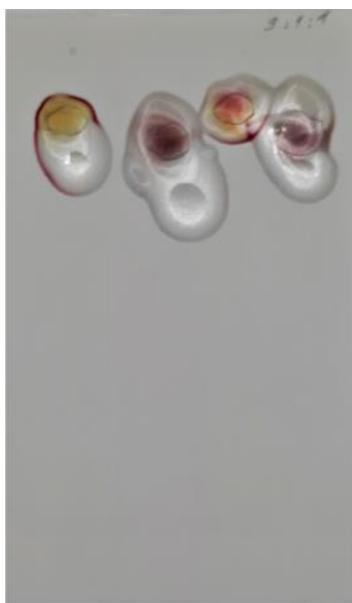
Экспериментально было установлено (п. 2.4.5.), что на хроматограмме 24H-NBOMe (F) (**9**) и 24H-NBOMe (F) - ТФА (**101**) имеется зона поглощения флуоресценции со значением фактора удерживания  $R_f = 0,86$ , цвет зоны после проявления - желтый, переходящий в

малиновый, на хроматограмме 34Н-NBOMe (F) (**11**) и 34Н-NBOMe (F) - ТФА (**103**) имеется зона поглощения флуоресценции со значением фактора удерживания  $R_f = 0,81$ , цвет зоны после проявления - фиолетовый, переходящий в коричневый (фото 3.1- 3.3)



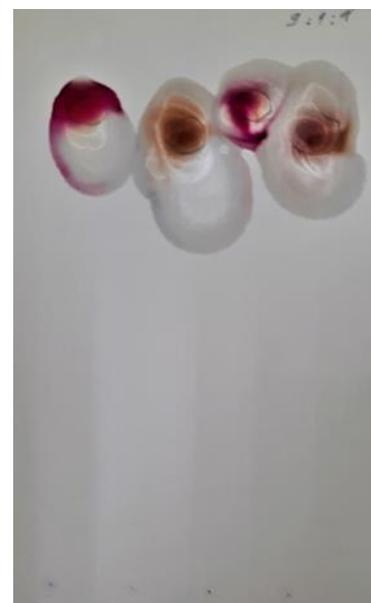
24 34 24 34  
TFA TFA

Фото 3.1



24 34 24 34  
TFA TFA

Фото 3.2



24 34 24 34  
TFA TFA

Фото 3.3

Фото 3.1 – Изображение хроматограммы при УФ-освещении ( $\lambda=254$  нм)

Фото 3.2, 3.3 – Изображение хроматограммы после проявления реактивом Марки

Таким образом, метод тонкослойной хроматографии позволяет дифференцировать позиционные изомеры 24Н-NBOMe (F) (**9**) и 34Н-NBOMe (F) (**11**) или их трифторацетильные дериваты (**101** и **103**) путем определения фактора удерживания и окраски зоны после проявления.

В результате исследований, проведенных методами газожидкостной и тонкослойной (для 2,4- и 3,4- изомеров) хроматографии, установлена возможность дифференциации позиционных изомеров серии NBOMe (F) путем измерения газохроматографических индексов удерживания позиционных изомеров и их ТФА дериватов, а также определения фактора удерживания и окраски зоны после проявления 2,4- и 3,4-изомеров (**9** и **11**) или их дериватов (**101** и **103**).

### 3.3.3. Дифференциация с помощью метода жидкостной хроматографии

Хроматографическое разделение всех шести изомеров NBOMe (F) методом жидкостной хроматографии с разрешением до базовой линии было достигнуто в изократическом режиме при 15% (об.) содержании ацетонитрила на хроматографической

колонке Bonus-RP за 25 минут. Аналогичный режим использовался нами ранее для дифференциации позиционных изомеров NBOMe. Хроматограмма смеси позиционных изомеров NBOMe (F) (соединения 7–12) с временами удерживания представлена на рисунке 3.21.

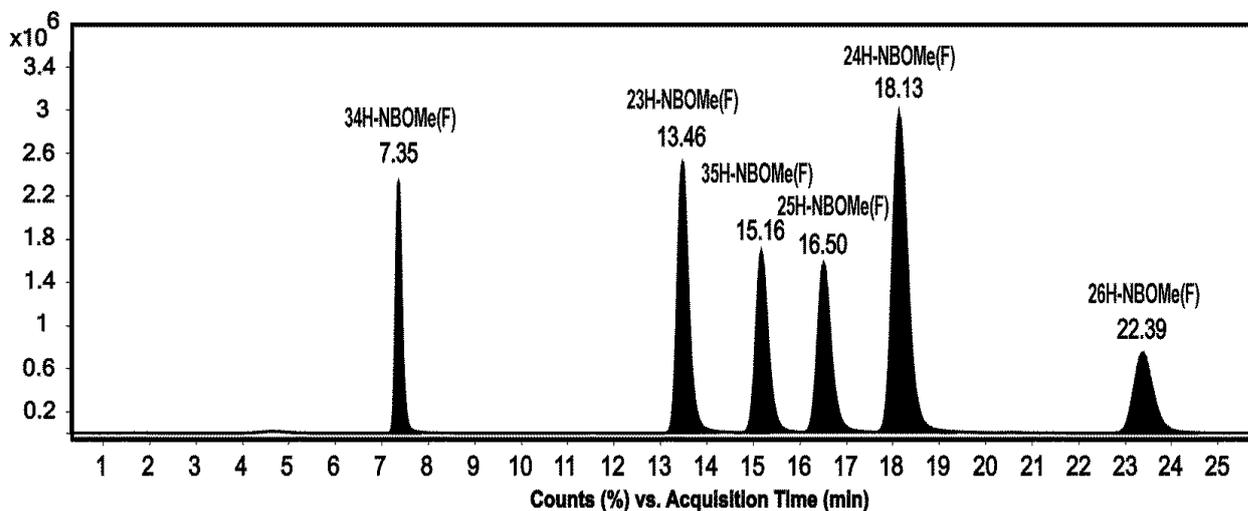


Рисунок 3.21 – ВЭЖХ-МС хроматограмма смеси шести позиционных изомеров NBOMe (F) в изократическом режиме с временами удерживания

В этих условиях для серии соединений NBOMe (F) были рассчитаны коэффициенты удерживания ( $k$ ), которые составили: 11.3 (34H-NBOMe (F)), 21.4 (23H-NBOMe (F)), 24.3 (35H-NBOMe (F)), 26.5 (25H-NBOMe (F)), 29.2 (24H-NBOMe (F)) и 36.3 (26H-NBOMe (F)).

Таким образом, возможности жидкостной хроматографии позволяют надежно дифференцировать позиционные изомеры серии NBOMe (F) по параметрам хроматографического удерживания.

### 3.3.4. Дифференциация с помощью масс-спектров электронной ионизации

#### 3.3.4.1. Масс-спектры электронной ионизации

Изучение зарегистрированных масс-спектров позиционных изомеров NBOMe (F) показало, что интенсивности сигналов основных ионов, также как и для соединений серии NBOMe, близки между собой (рисунок 3.22), что может привести к ошибкам идентификации. Трифторацетильные дериваты (соединения 99–104) имеют выраженные различия масс-спектрах между изомерными структурами по сравнению со спектрами самих позиционных изомеров, что позволяет успешно их дифференцировать (рисунок 3.23).

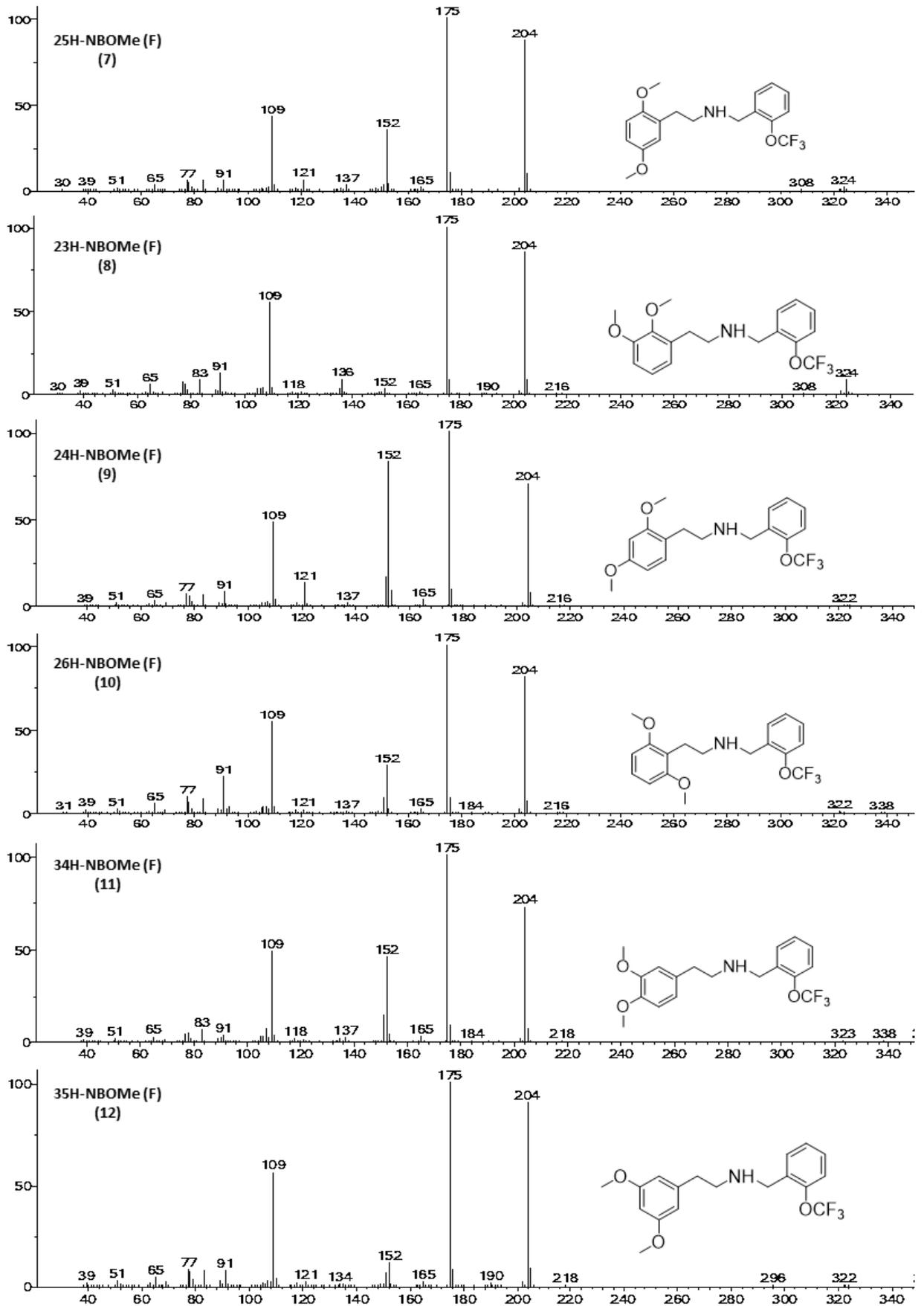


Рисунок 3.22 – Масс-спектры ИЭ позиционных изомеров NBOMe (F) (соединений 7-

12)

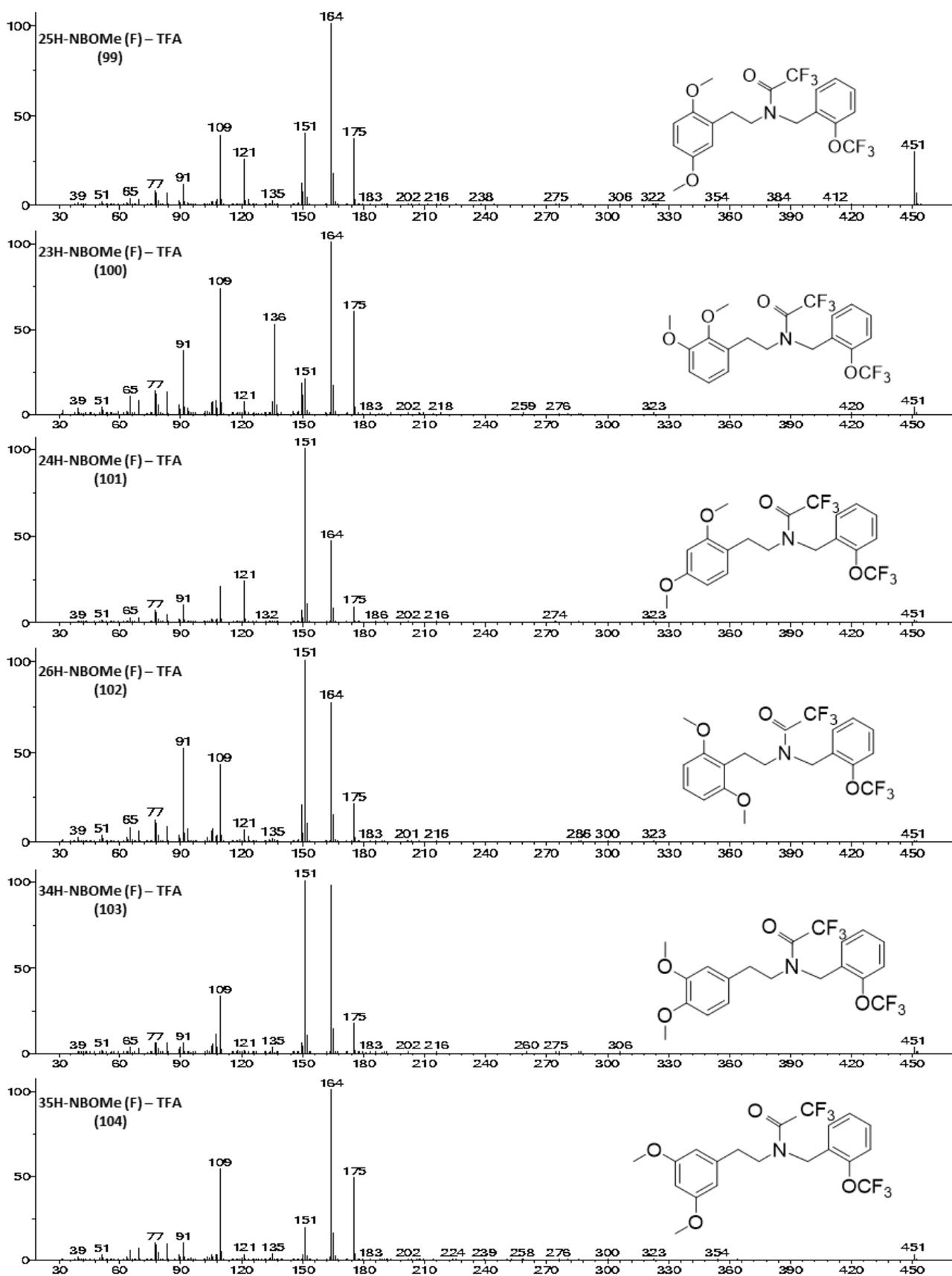


Рисунок 3.23 – Масс-спектры электронной ионизации ТФА дериватов позиционных изомеров NBOMe (F) (соединения 99-104)

### 3.3.4.2. Фрагментация под действием электронной ионизации

Схема основных направлений фрагментации позиционных изомеров **7-12** и их дериватов **99-104** серии NBOMe (F) в масс-спектрах электронной ионизации приведена на рисунке 3.24 и в целом аналогична направлениям, описанным нами для соединений NBOMe [51, 120] и изложенным в пп 3.2.3.2. и 3.2.3.4

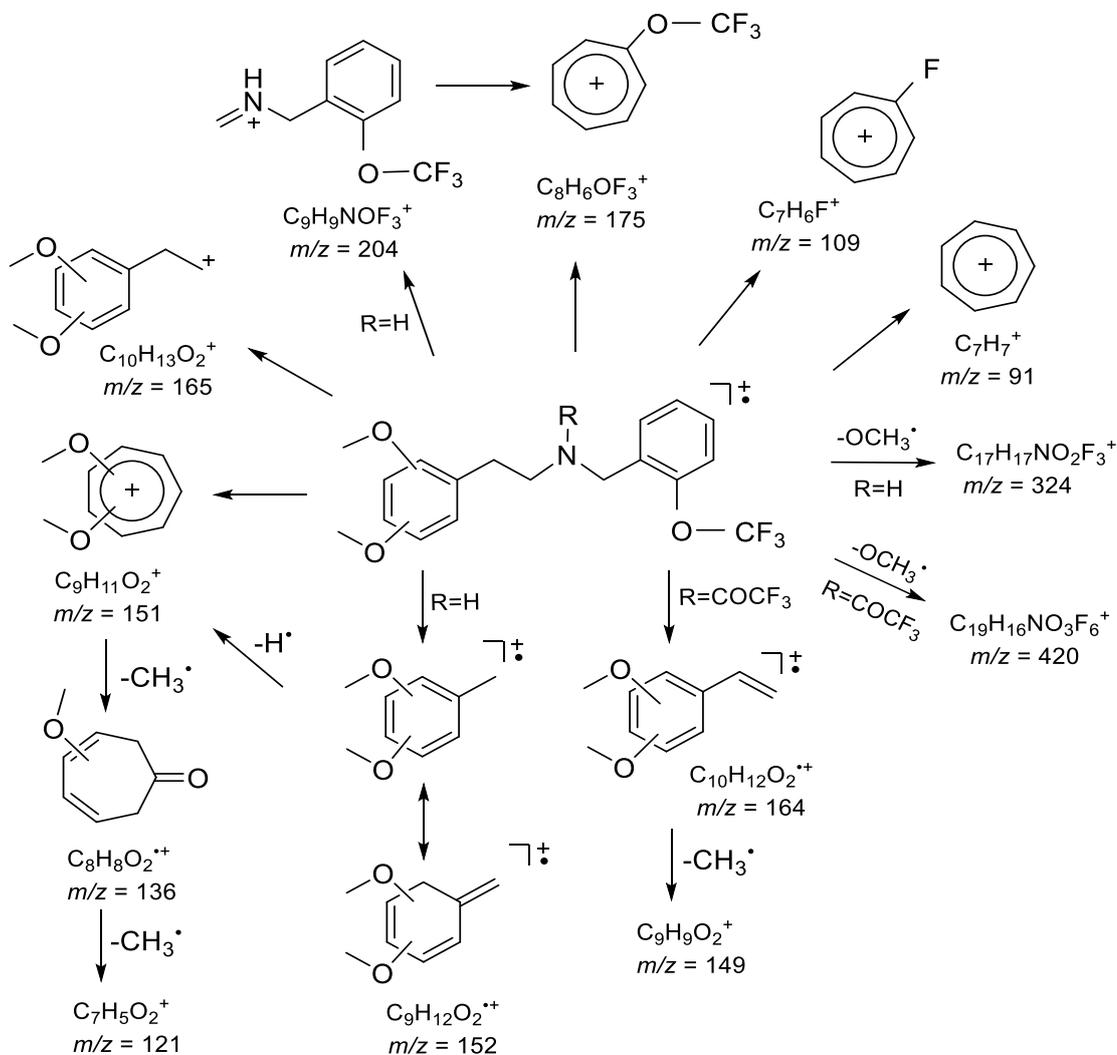


Рисунок 3.24 – Основные направления фрагментации позиционных изомеров серии NBOMe (F) и их ТФА дериватов в масс-спектрах электронной ионизации

### 3.3.4.3. Алгоритм дифференциации на основе масс-спектров электронной ионизации

Для изучения возможности дифференциации изомеров NBOMe (F) на основе масс-спектров электронной ионизации нами были использованы масс-спектрометрические данные позиционных изомеров **7-12** и их дериватов **99-104** (рисунки 3.22 и 3.23), а также относительные интенсивности сигналов основных характерных ионов трифторацетильных дериватов **99-104** (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Относительные интенсивности сигналов характеристических ионов (%) в масс-спектрах электронной ионизации (70 эВ) ТФА дериватов позиционных изомеров NBOMe (F), скорректированные на интенсивность базового пика (100%)

Соединения	Основные ионы ( $m/z$ ) и их относительные интенсивности (%)							
	151	164	175	91	109	136	121	451
25-NBOMe (F) - ТФА ( <b>99</b> )	<b>40</b>	<b>100</b>	37	11	39	1	<b>25</b>	<b>29</b>
23-NBOMe (F) - ТФА ( <b>100</b> )	21	<b>100</b>	60	<b>37</b>	<b>74</b>	<b>52</b>	<b>8</b>	<b>5</b>
24-NBOMe (F) - ТФА ( <b>101</b> )	<b>100</b>	<b>47</b>	<b>9</b>	10	21	< 1	<b>24</b>	< 1
26-NBOMe (F) - ТФА ( <b>102</b> )	<b>100</b>	79	20	<b>51</b>	<b>45</b>	2	7	1
34-NBOMe (F) - ТФА ( <b>103</b> )	<b>100</b>	<b>97</b>	17	6	33	< 1	2	<b>3</b>
35-NBOMe (F) - ТФА ( <b>104</b> )	21	<b>100</b>	48	10	54	< 1	3	3

Примечание. Относительные интенсивности сигналов ионов, которые наиболее важны для дифференциации соединений, выделены жирным шрифтом.

Как видно из данных таблицы, ТФА производные позиционных изомеров серии NBOMe (F) имеют базовый пик с  $m/z$  151 (2,4-, 2,6- и 3,4- изомеры) либо с  $m/z$  164 (2,5-, 2,3- и 3,5-изомеры).

В спектре 34-NBOMe (F) - ТФА (**103**) (группа с базовым пиком  $m/z$  151) наблюдается наибольшая по сравнению с остальными изомерами серии NBOMe (F) величина ОИС иона с  $m/z$  164 (97%), что позволяет легко дифференцировать этот изомер. Однозначным критерием дифференциации 2,4-изомера среди остальных изомеров этой же группы может служить самое высокое значение ОИС иона с  $m/z$  121 для 24-NBOMe (F) - ТФА (**101**). И наконец, для 26-NBOMe (F) - ТФА (**102**) значения ОИС характеристических ионов с  $m/z$  109 и  $m/z$  91 являются самыми высокими в этой группе, что позволяет надежно дифференцировать этот позиционный изомер.

Внутри группы с базовым пиком с  $m/z$  164 25-NBOMe (F) - ТФА (**99**) может быть легко дифференцирован по наибольшим среди позиционных изомеров данной серии значениям ОИС молекулярного иона с  $m/z$  451 и иона с  $m/z$  121. Кроме того, для 25-NBOMe (F) - ТФА (**99**) наблюдается почти в 2 раза большая ОИС иона с  $m/z$  151 по сравнению с ТФА дериватами 2,3- и 3,5- изомеров. В этой же группе 23-NBOMe (F) - ТФА (**100**) можно надежно дифференцировать по наибольшим среди всех изомеров серии значениям ОИС ионов с  $m/z$  136 и с  $m/z$  109, а также по значению ОИС иона с  $m/z$  91, которое более, чем в 3 раза, превышает аналогичное значение для ТФА дериватов 2,5- и 3,5- изомеров.

Таким образом, дифференциация позиционных изомеров серии NBOMe (F) (соединения **7-12**) с применением масс-спектров электронной ионизации может быть осуществима только в случае регистрации как спектра самого соединения, так и его *N*-ацильного деривата.

### 3.3.5. Дифференциация с помощью ДИС-спектров протонированных молекул

#### 3.3.5.1. Фрагментация в результате диссоциации, индуцируемой соударениями

Для изучения фрагментации соединений **7–12** нами использовались четыре значения энергии столкновений (СЕ): 10, 15, 20 и 25 эВ. Как отмечалось ранее, при значении СЕ 40 эВ часть характерных ион-продуктов полностью разрушается и масс спектр становится менее информативен, в связи с чем спектры ДИС при СЕ = 40 эВ не регистрировались. Замена традиционной для NBOMe электронодонорной метоксигруппы на трифторметоксигруппу в положении 2 бензольного кольца *N*-бензильного фрагмента молекулы изменяет основные направления фрагментации в ДИС спектрах, наблюдаемые для протонированных молекул аналогичных изомеров NBOMe [120]. В результате образование характерных фрагментных ионов происходит в основном за счет разрывов связей в этанаминовой части молекулы с сохранением заряда на безазотном (диметоксибензильном) фрагменте (рисунок 3.25).

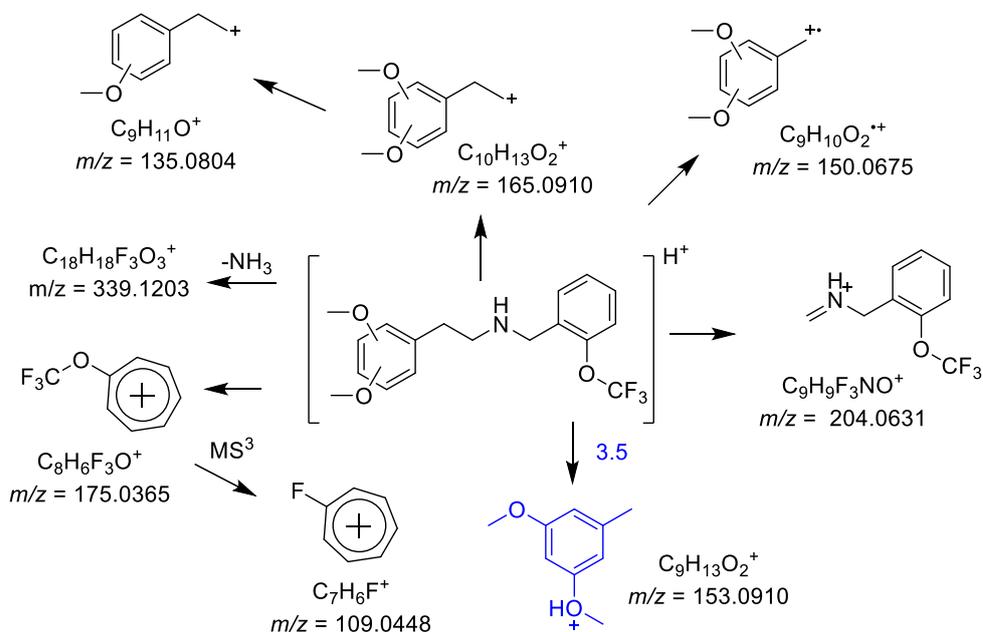


Рисунок 3.25 – Основные направления фрагментации в спектрах ДИС протонированных молекул позиционных изомеров NBOMe (F) при СЕ = 10–25 эВ

Хотя образование катиона  $C_{10}H_{13}O_2^+$  ( $m/z$  165.0910) в результате разрыва связи C – N в этанаминовом фрагменте для изомеров NBOMe также имеет место, в спектрах 2-трифторметоксизамещенных дериватов (за исключением 3,5-изомера) при СЕ 15 и 20 эВ этот ион является максимальным. Дальнейший выброс молекулы формальдегида из иона  $C_{10}H_{13}O_2^+$  приводит к образованию иона  $C_9H_{11}O^+$  ( $m/z$  135.0804), сигнал которого имеет низкую интенсивность и не может быть использован для дифференциации изомеров.

Характерной особенностью изомеров NBOMe (F) является образование катион-радикала  $C_9H_{10}O_2^{*\cdot}$  ( $m/z$  150.0675), возникающего в нарушение правила четных электронов

[121] за счет гомолитического разрыва связи между двумя атомами углерода этанаминовой группировки, причем наиболее благоприятно реакция протекает для соединений, содержащих одну из двух метоксигрупп в *мета*-положении. Интенсивность сигнала катион-радикала  $C_9H_{10}O_2^{\bullet+}$  изменяется в достаточно широких пределах, что может быть использовано для дифференциации соединений.

Для 3,5-диметоксизамещенного изомера серии NBOMe (F) наблюдается конкурирующая образованию катион-радикала  $C_9H_{10}O_2^{\bullet+}$  ( $m/z$  150.0675) реакция, приводящая к появлению интенсивного сигнала катиона  $C_9H_{13}O_2^+$  ( $m/z$  153.0910), вероятно, лучше стабилизированного за счет симметричного расположения заместителей (двух метоксигрупп в *мета*-положении) в бензольном кольце. Поэтому наличие сигнала с  $m/z$  153.0910 позволяет легко дифференцировать 35H-NBOMe (F) среди других изомеров серии.

Другим важным признаком 3,5-расположения двух метоксигрупп в фенилэтанаминовом фрагменте молекулы является наличие в ДИС спектрах интенсивного сигнала катиона иминия  $C_9H_9F_3NO^+$  ( $m/z$  204.0631), особенно при SE 20 эВ, образующегося в результате  $\beta$ -разрыва углерод-углеродной связи этанаминовой группировки.

Подобно соединениям серии NBOMe, разрыв связи C–N между аминогруппой и 2-трифторметоксизамещенным бензильным фрагментом молекулы приводит к образованию соответствующего иона  $C_8H_6F_3O^+$  ( $m/z$  175.0365), который, как было установлено при проведении псевдо-MS<sup>3</sup> экспериментов, распадается до катиона  $C_7H_6F^+$  ( $m/z$  109.0448). Для 35H-NBOMe (F) сигнал иона  $C_8H_6F_3O^+$  ( $m/z$  175.0365) является наиболее интенсивным среди остальных позиционных изомеров, а при значениях энергии столкновений 20 и 25 эВ имеет максимальную интенсивность, что позволяет надежно дифференцировать 3,5-изомер среди изучаемых соединений серии NBOMe (F).

Также для соединений NBOMe (F) наблюдается реакция, протекающая с выбросом молекулы аммиака из протонированной молекулы с одновременной скелетной перегруппировкой и образованием катиона бензилбензильного типа  $C_{18}H_{18}F_3O_3^+$  ( $m/z$  339.1203), характерная и для соединений NBOMe [118,120]. Сигнал этого катиона, как и в случае соответствующего катиона для 2-метоксизамещенных изомеров, имеет наиболее интенсивный сигнал в спектре 3,5-диметоксиизомеров, однако в отличие от соединений NBOMe, отсутствует в спектрах 2,4- и 2,6-изомеров.

### 3.3.5.2. Алгоритм дифференциации изомеров серии NBOMe (F) на основе спектров ДИС

Изучение зарегистрированных ДИС спектров показало, что большинство позиционных изомеров NBOMe (F) надежно и достоверно дифференцируются при значении энергии столкновений 25 эВ (рисунок 3.26).

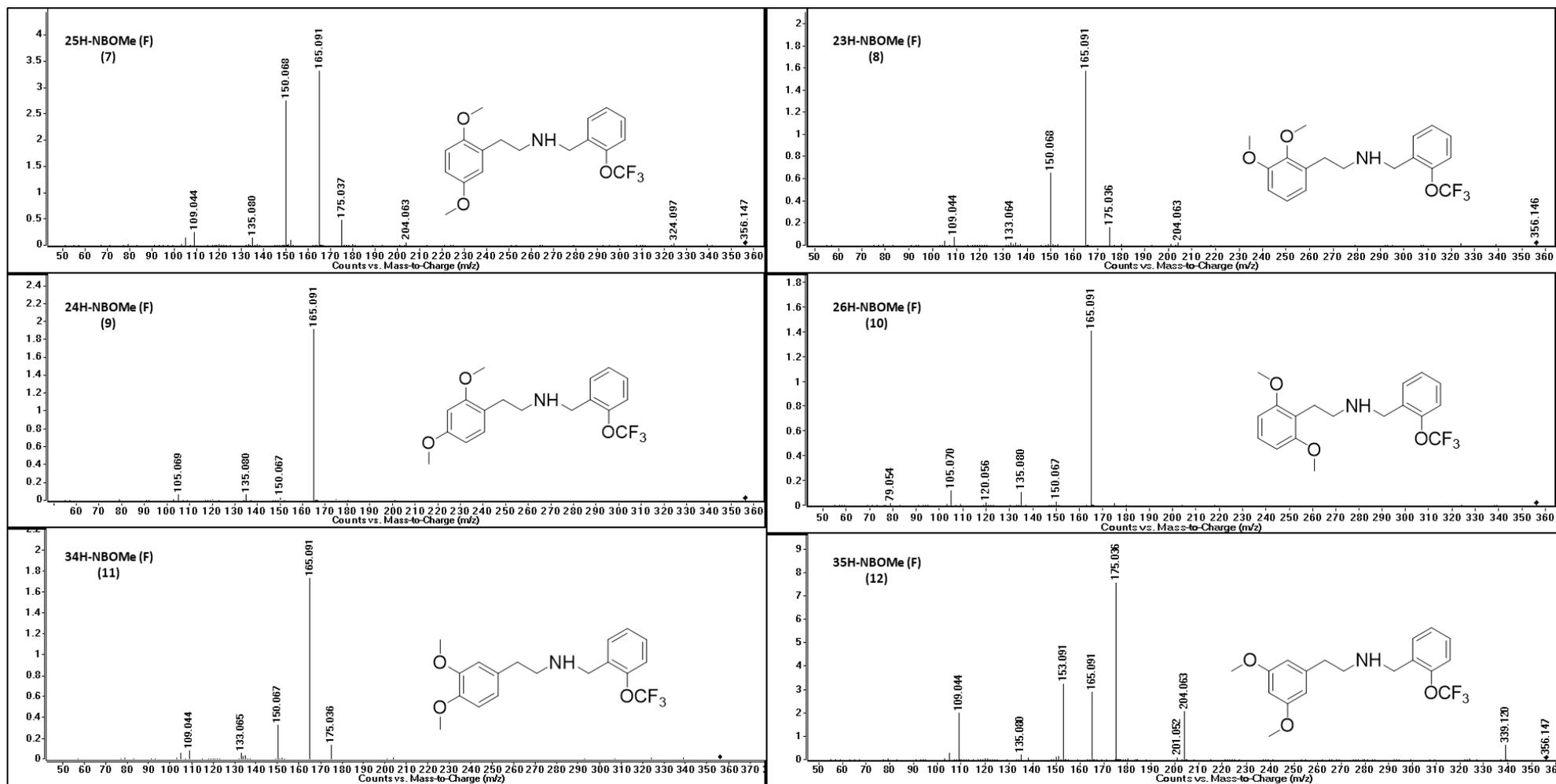


Рисунок 3.26 - Спектры ДИС протонированных молекул позиционных изомеров серии NBOMe (F) при CE = 25 эВ

Дополнительный этап может быть необходим в случае 2,4- и 2,6-диметоксизамещенных соединений, различить которые возможно путем изучения спектров, снятых при понижении энергии столкновений до 10 эВ (рисунок 3.27).

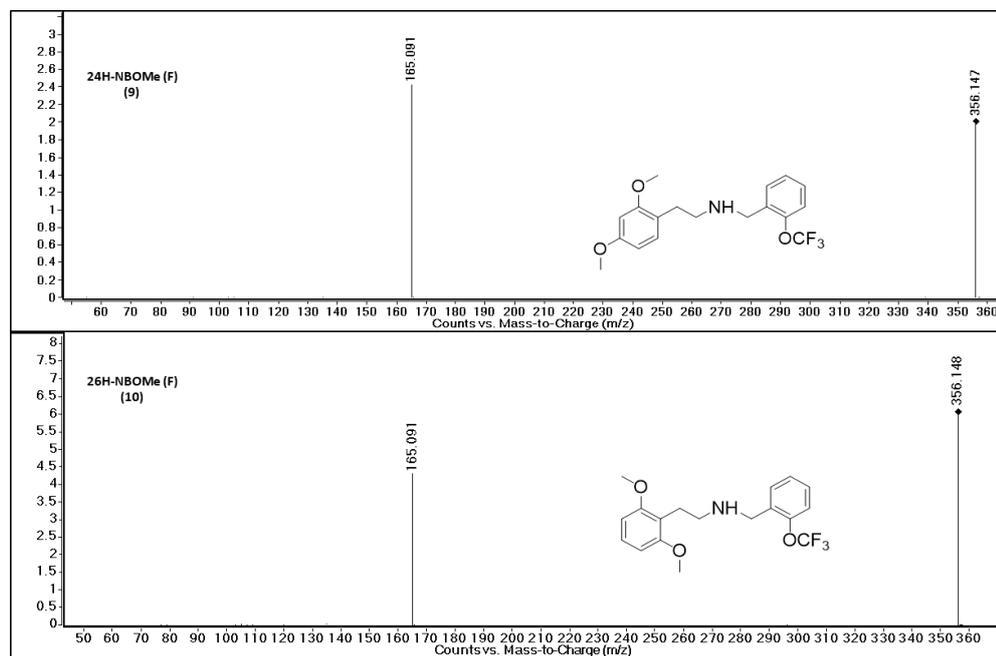


Рисунок 3.27 - Спектры ДИС протонированных молекул 24H-NBOMe (F) и 26H-NBOMe (F) при CE = 10 эВ

Ключевые для идентификации изомеров ионы и значения относительных интенсивностей их сигналов приведены в таблицах 3.7 и 3.8.

Таблица 3.7 – Относительные интенсивности сигналов характерных ионов в спектрах ДИС позиционных изомеров NBOMe (F) при значении CE 25 эВ (%), скорректированные на интенсивность сигнала базового пика (100%)

Соединения	Ион-продукты ( $m/z$ ) и относительные интенсивности их сигналов (%)						
	165.0910	150.0675	175.0365	109.0448	204.0631	153.0910	339.1203
25H-NBOMe (F) (7)	<b>100</b>	<b>83</b>	<b>15</b>	<b>8</b>	2	–	< 1
23H-NBOMe (F) (8)	<b>100</b>	<b>42</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	1	< 1	< 1
24H-NBOMe (F) (9)	100	2	1	< 1	–	–	–
26H-NBOMe (F) (10)	100	2	1	< 1	–	–	–
34H-NBOMe (F) (11)	<b>100</b>	<b>19</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	1	< 1	< 1
35H-NBOMe (F) (12)	<b>38</b>	<b>2</b>	<b>100</b>	<b>27</b>	<b>27</b>	<b>43</b>	<b>8</b>

Примечание. Относительные интенсивности сигналов ионов, которые наиболее важны для дифференциации соединений, выделены жирным шрифтом.

Таблица 3.8 - Относительные интенсивности сигналов характерных ионов в спектрах ДИС соединений 24Н-NBOMe (F) и 26Н-NBOMe (F) при значении SE 10 эВ (%), скорректированные на интенсивность сигнала базового пика (100%)

Соединения	Характерные ионы ( $m/z$ ) и относительные интенсивности их сигналов (%)	
	<b>165.0910</b>	<b>[M+H]<sup>+</sup> = 356.1481</b>
24Н-NBOMe (F) (9)	<b>100</b>	<b>84</b>
26Н-NBOMe (F) (10)	<b>66</b>	<b>100</b>

Примечание. Относительные интенсивности сигналов ионов, которые наиболее важны для дифференциации соединений, выделены жирным шрифтом.

Наличие максимального по интенсивности сигнала иона  $C_8H_6F_3O^+$  ( $m/z$  175.0365), интенсивных сигналов иминиевого катиона ( $m/z$  204.0631) и катиона  $C_9H_{13}O_2^+$  ( $m/z$  153.0910), характерных только для спектров 3,5-диметокси-изомера, позволяют легко отличить его от остальных позиционных изомеров серии NBOMe (F). Дополнительным критерием для идентификации 35Н-NBOMe (F) (12) может служить наличие в спектре значительного сигнала катиона  $C_{18}H_{18}F_3O_3^+$  ( $m/z$  339.1203).

Полученные при значениях энергии столкновений 25 эВ спектры позиционных изомеров, содержащих метоксигруппы в положениях 2,3-, 2,5- и 3,4-, хорошо различаются между собой по соотношению интенсивностей сигналов катион-радикала  $C_9H_{10}O_2^{\bullet+}$  ( $m/z$  150.0675) и катиона  $C_{10}H_{13}O_2^+$  ( $m/z$  165.0910), имеющего максимальную интенсивность (таблица 3.7).

Спектры 2,4- и 2,6- изомеров неразличимы между собой при значениях SE = 25 эВ (рисунок 3.26, таблица 3.7) и имеют единственный интенсивный сигнал катиона  $C_{10}H_{13}O_2^+$  ( $m/z$  165.0910), преимущественному образованию которого в данном случае может благоприятствовать вероятная стабилизация в циклическую структуру фуранового типа за счет благоприятного расположения метоксигрупп [51]. Дифференциация критической пары 2,4- и 2,6- диметоксизамещенных изомеров NBOMe (F) возможна с помощью спектров, полученных при более низком значении энергии столкновений, равном 10 эВ. В этом случае различия в соотношениях интенсивностей между сигналами катиона  $C_{10}H_{13}O_2^+$  ( $m/z$  165.0910) и иона-предшественника  $[M + H]^+$  позволяют надежно отличить эти два типа замещения (рисунок 3.27, таблица 3.8).

Таким образом, при проведении анализа с источником ионизации электрораспылением дифференциация позиционных изомеров серии NBOMe (F) (соединения 7-12) возможна с помощью ДИС спектров без получения дериватов.

### 3.4. Дифференциация позиционных изомеров серий NBF, NBCl и NBBr

#### 3.4.1. Дифференциация с помощью метода газожидкостной хроматографии

Для дифференциации позиционных изомеров NBF (13-18), NBCl (19-24) и NBBr (25-30) лучшего разделения хроматографических пиков соединений каждой группы удалось добиться в рамках разработанного нами метода, а именно в изотермическом режиме при температуре 210° С, однако для всех трех пар 3,4- и 2,4- изомеров с недостаточным разрешением (рисунок 3.28). Критическую пару пиков ТФА дериватов этих же изомеров во всех трех группах также не удалось разделить на данной хроматографической колонке в описанных хроматографических условиях. При необходимости лучшее разделение изомеров 34H-NBHal и 24H-NBHal (где Hal – F, Cl, Br), может быть обеспечено с помощью хроматографической колонки с такой же неподвижной фазой, но увеличенной длины.

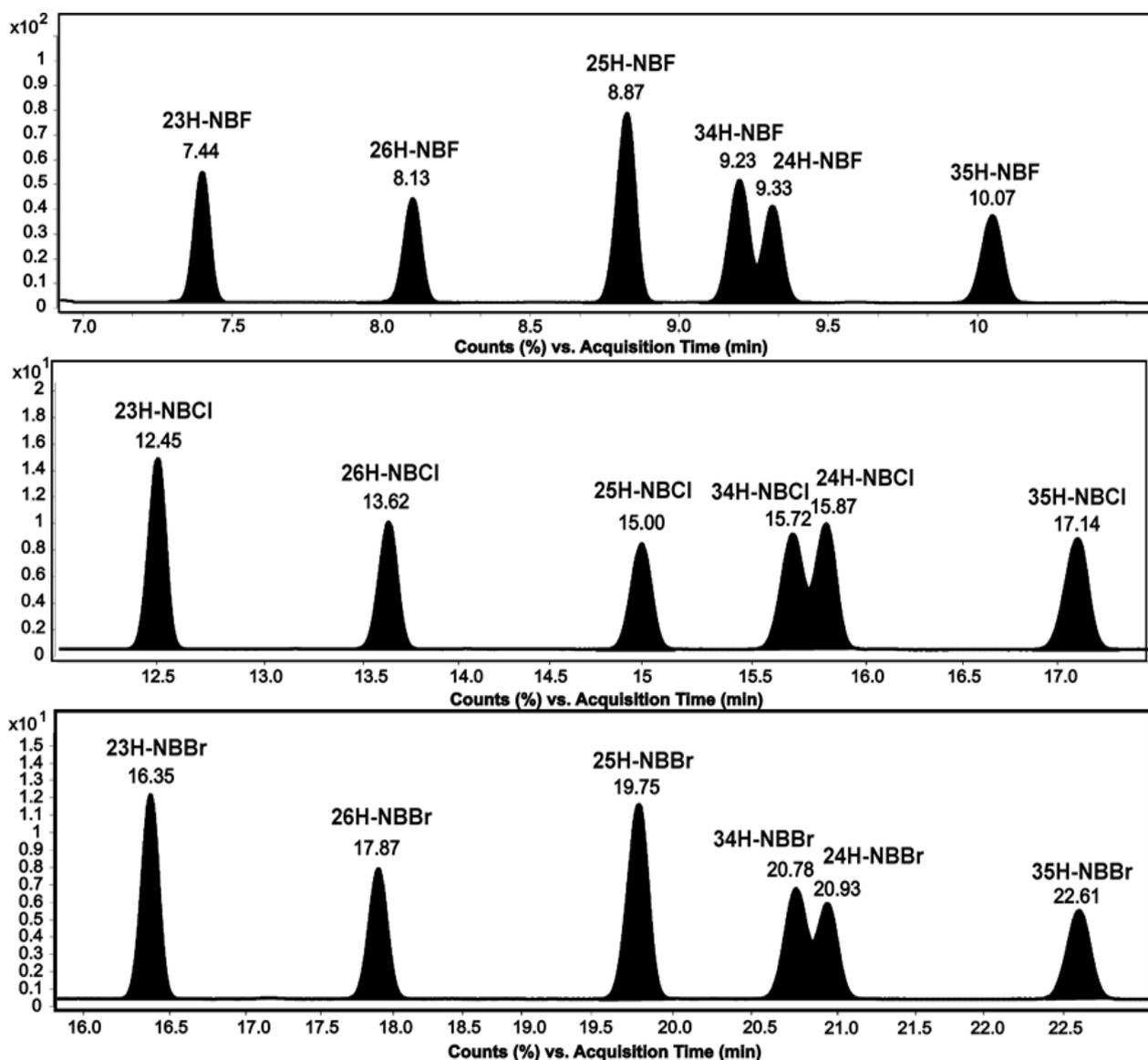


Рисунок 3.28 – Сверху вниз: хроматограммы смесей позиционных изомеров серий NBF, NBCl, NBBr в изотермическом режиме (210 °С)

Рассчитанные нами газохроматографические индексы удерживания позиционных изомеров трех серий NBF, NBCI, NBVг и их ТФА дериватов приведены в таблицах 3.8-3.10.

Таблица 3.8 – Значения газохроматографических индексов удерживания диметоксизамещенных изомеров NBF и их дериватов, а также доверительные интервалы значений индексов, рассчитанных с доверительной вероятностью 95%

Название соединения	Линейный индекс удерживания, <b>RI</b>	Обобщенный (линейно-логарифмический) индекс удерживания, <b>GI</b>		Логарифмический индекс удерживания Ковача, <b>I</b>
		режим программирования	изотермический режим	
<b>23H-NBF (14)</b>	<b>2192±5</b>	<b>2192±5</b>	<b>2186±4</b>	<b>2186±4</b>
23H-NBF - ТФА (106)	2263±4	2262±4	2254±3	2254±3
<b>26H-NBF (16)</b>	<b>2225±5</b>	<b>2225±5</b>	<b>2217±4</b>	<b>2217±4</b>
26H-NBF - ТФА (108)	2305±3	2306±3	2292±3	2292±3
<b>25H-NBF (13)</b>	<b>2257±4</b>	<b>2257±4</b>	<b>2247±3</b>	<b>2247±3</b>
25H-NBF - ТФА (105)	2321±3	2321±3	2310±3	2310±3
<b>34H-NBF (17)</b>	<b>2274±4</b>	<b>2274±4</b>	<b>2260±4</b>	<b>2261±4</b>
34H-NBF - ТФА (109)	2345±4	2344±4	2333±3	2333±3
<b>24H-NBF (15)</b>	<b>2278±4</b>	<b>2278±4</b>	<b>2264±4</b>	<b>2265±4</b>
24H-NBF - ТФА (107)	2348±3	2348±3	2331±3	2332±3
<b>35H-NBF (18)</b>	<b>2304±4</b>	<b>2304±4</b>	<b>2291±4</b>	<b>2290±4</b>
35H-NBF - ТФА (110)	2360±3	2360±3	2347±3	2347±3

Таблица 3.9 – Значения газохроматографических индексов удерживания диметоксизамещенных изомеров NBCI и их дериватов, а также доверительные интервалы значений индексов, рассчитанных с доверительной вероятностью 95%

Название соединения	Линейный индекс удерживания, <b>RI</b>	Обобщенный (линейно-логарифмический) индекс удерживания, <b>GI</b>		Логарифмический индекс удерживания Ковача, <b>I</b>
		режим программирования	изотермический режим	
<b>23H-NBCI (20)</b>	<b>2389±5</b>	<b>2389±5</b>	<b>2361±4</b>	<b>2361±4</b>
23H-NBCI - ТФА (112)	2432±4	2432±4	2408±3	2408±3
<b>26H-NBCI (22)</b>	<b>2420±5</b>	<b>2420±5</b>	<b>2390±4</b>	<b>2390±4</b>
26H-NBCI - ТФА (114)	2476±3	2475±3	2445±3	2445±3
<b>25H-NBCI (19)</b>	<b>2452±4</b>	<b>2452±4</b>	<b>2422±3</b>	<b>2422±3</b>
25H-NBCI - ТФА (111)	2491±3	2491±3	2464±3	2464±3
<b>34H-NBCI (23)</b>	<b>2470±4</b>	<b>2470±4</b>	<b>2437±4</b>	<b>2437±4</b>
34H-NBCI - ТФА (115)	2517±4	2517±4	2492±3	2492±3
<b>24H-NBCI (21)</b>	<b>2475±4</b>	<b>2475±5</b>	<b>2440±4</b>	<b>2440±4</b>
24H-NBCI - ТФА (113)	2522±3	2522±3	2491±3	2491±3
<b>35H-NBCI (24)</b>	<b>2502±4</b>	<b>2503±5</b>	<b>2465±4</b>	<b>2465±4</b>
35H-NBCI - ТФА (116)	2530±3	2530±3	2501±3	2501±3

Таблица 3.10 – Значения газохроматографических индексов удерживания диметоксизамещенных изомеров NBBr и их дериватов, а также доверительные интервалы значений индексов, рассчитанных с доверительной вероятностью 95%

Название соединения	Линейный индекс удерживания, <b>RI</b>	Обобщенный (линейно-логарифмический) индекс удерживания, <b>GI</b>		Логарифмический индекс удерживания Ковача, <b>I</b>
		режим программирования	изотермический режим	
<b>23H-NBBr (26)</b>	<b>2490±5</b>	<b>2490±5</b>	<b>2449±4</b>	<b>2450±4</b>
23H-NBBr - ТФА (118)	2525±4	2525±4	2490±3	2490±3
<b>26H-NBBr (28)</b>	<b>2520±5</b>	<b>2520±5</b>	<b>2478±4</b>	<b>2478±4</b>
26H-NBBr - ТФА (120)	2568±3	2568±3	2526±3	2526±3
<b>25H-NBBr (25)</b>	<b>2553±4</b>	<b>2553±4</b>	<b>2510±3</b>	<b>2510±3</b>
25H-NBBr - ТФА (117)	2583±3	2583±3	2545±3	2545±3
<b>34H-NBBr (29)</b>	<b>2576±4</b>	<b>2576±4</b>	<b>2525±4</b>	<b>2525±4</b>
34H-NBBr - ТФА (121)	2611±4	2611±4	2574±3	2574±3
<b>24H-NBBr (27)</b>	<b>2577±4</b>	<b>2578±4</b>	<b>2528±4</b>	<b>2528±4</b>
24H-NBBr - ТФА (119)	2613±3	2613±3	2572±3	2572±3
<b>35H-NBBr (30)</b>	<b>2604±4</b>	<b>2604±4</b>	<b>2553±4</b>	<b>2553±4</b>
35H-NBBr - ТФА (122)	2622±3	2623±3	2582±3	2582±3

Таким образом, нами установлена возможность дифференциации трех серий позиционных изомеров NBF (13-18), NBCl (19-24) и NBBr (25-30) методом ГХ или ГХ-МС в условиях изотермического режима при температуре 210 °С путем измерения индексов удерживания соединений или их трифторацетильных производных.

#### 3.4.2. Дифференциация с помощью метода жидкостной хроматографии

Хроматографическое разделение трех серий позиционных изомеров NBF (13-18), NBCl (19-24) и NBBr (25-30) было достигнуто за 6, 10 и 12 минут соответственно в изократическом режиме при 15% (об.) содержании ацетонитрила на хроматографической колонке Bonus RP (рисунок 3.29). В этих условиях были рассчитаны коэффициенты удерживания (k), которые для позиционных изомеров трех серий составили: 2.7 (34H-NBF), 4.9 (23H-NBF), 5.7 (35H-NBF), 6.1 (25H-NBF), 6.8 (24H-NBF) и 8.7 (26H-NBF); 4.7 (34H-NBCl), 8.6 (23H-NBCl), 9.9 (35H-NBCl), 10.8 (25H-NBCl), 12.0 (24H-NBCL) и 15.3 (26H-NBCl); 5.7 (34H-NBBr), 10.5 (23H-NBBr), 12.1 (35H-NBBr), 13.2 (25H-NBBr), 14.7 (24H-NBBr) и 18.7 (26H-NBBr).

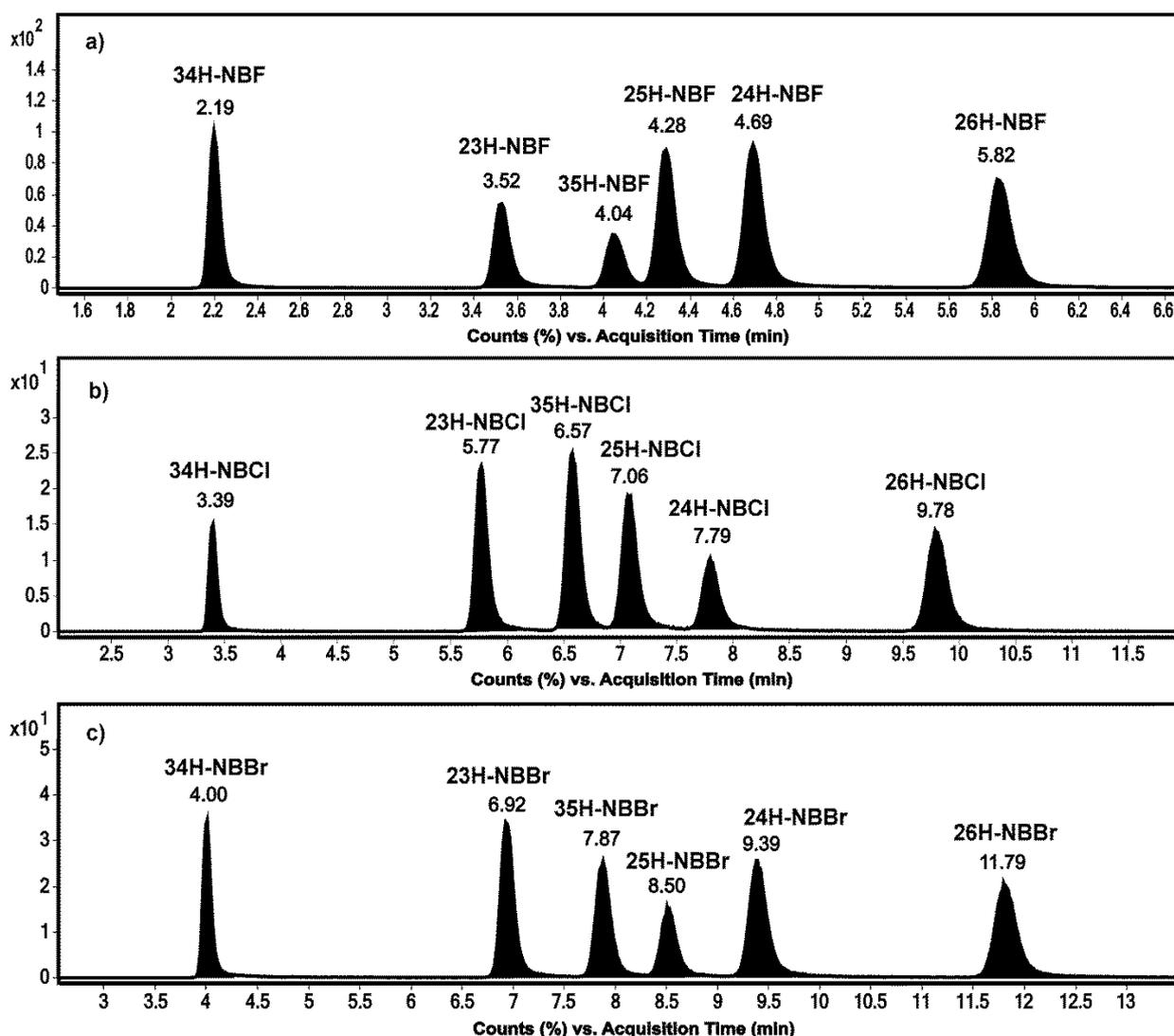


Рисунок 3.29 – Сверху вниз: ВЭЖХ-МС хроматограммы смеси шести позиционных изомеров серий NBF (a), NBCl (b), NBBr (c) в изократическом режиме с временами удерживания

Таким образом, возможности жидкостной хроматографии позволяют надежно дифференцировать позиционные изомеры серий NBF, NBCl и NBBr по параметрам хроматографического удерживания.

### 3.4.3. Дифференциация с помощью масс-спектров электронной ионизации

#### 3.4.3.1. Масс-спектры электронной ионизации

Изучение зарегистрированных масс-спектров позиционных изомеров серий NBF, NBCl показало, что интенсивности сигналов основных ионов, также как и в случае соединений серий NBOMe и NBOMe (F) близки между собой (рисунки 3.30, 3.31). Это может привести к ошибкам идентификации.

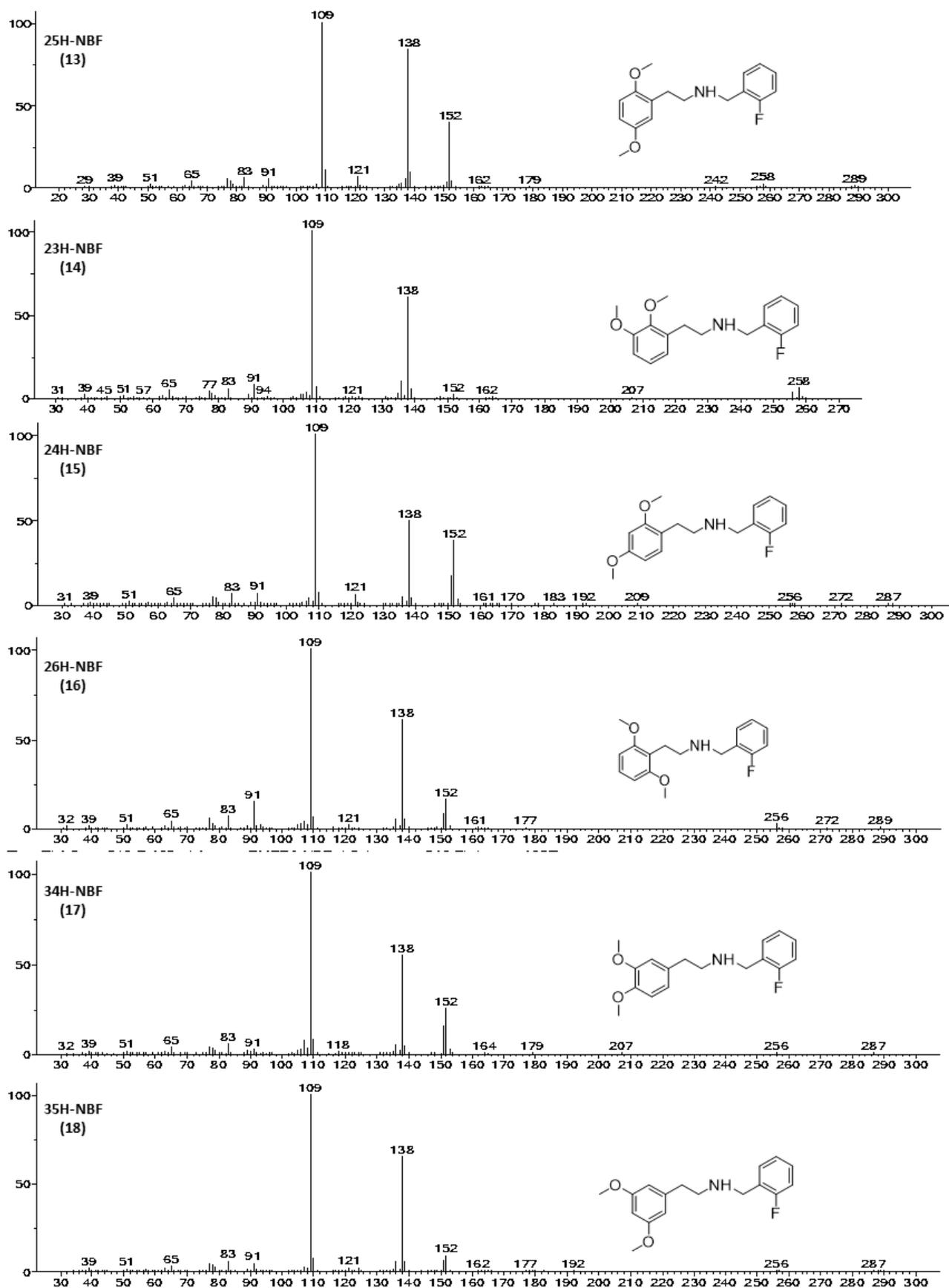


Рисунок 3.30 – Масс-спектры электронной ионизации позиционных изомеров NBF (соединений 13-18)

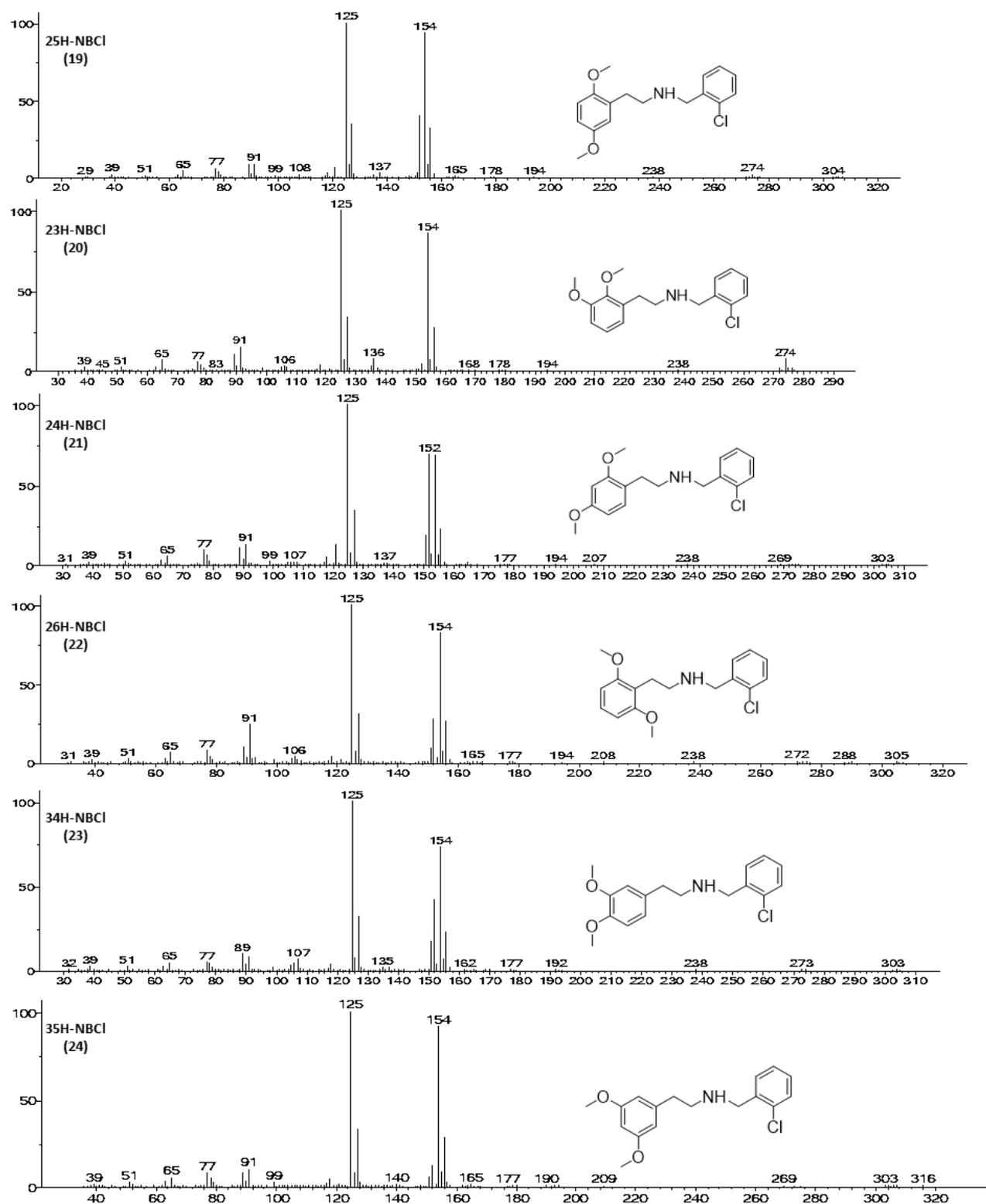


Рисунок 3.31 – Масс-спектры электронной ионизации позиционных изомеров NBCl (соединения **19-24**)

Масс-спектры трифторацетильных дериватов соединений NBF и NBCl – соединения (**105-110** и **111-116** соответственно) напротив имеют более выраженные различия между изомерными структурами и могут быть использованы для их дифференцирования (рисунки 3.32, 3.33).

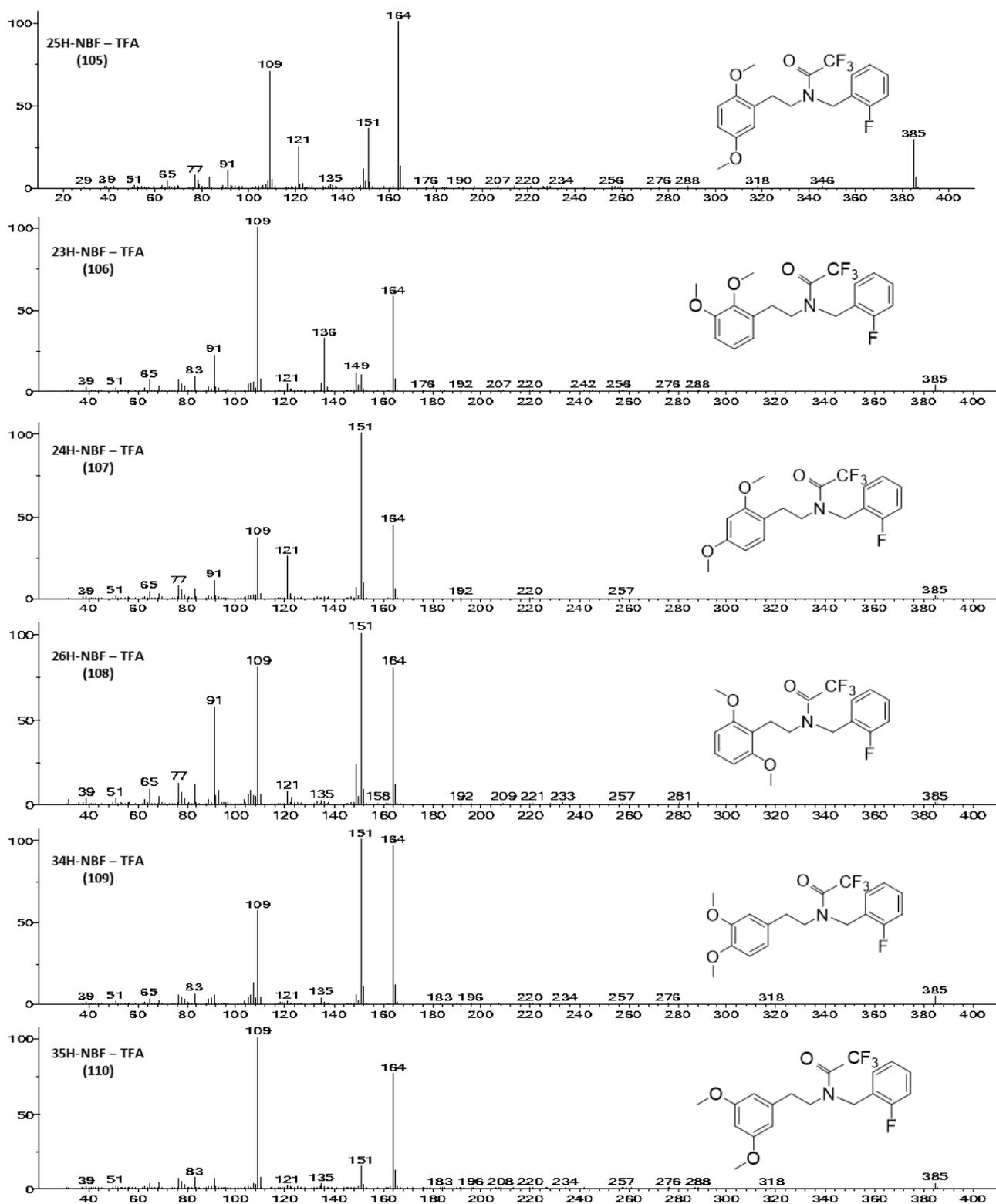


Рисунок 3.32 – Масс-спектры электронной ионизации ТФА дериватов позиционных изомеров NBF (соединения 105-110)

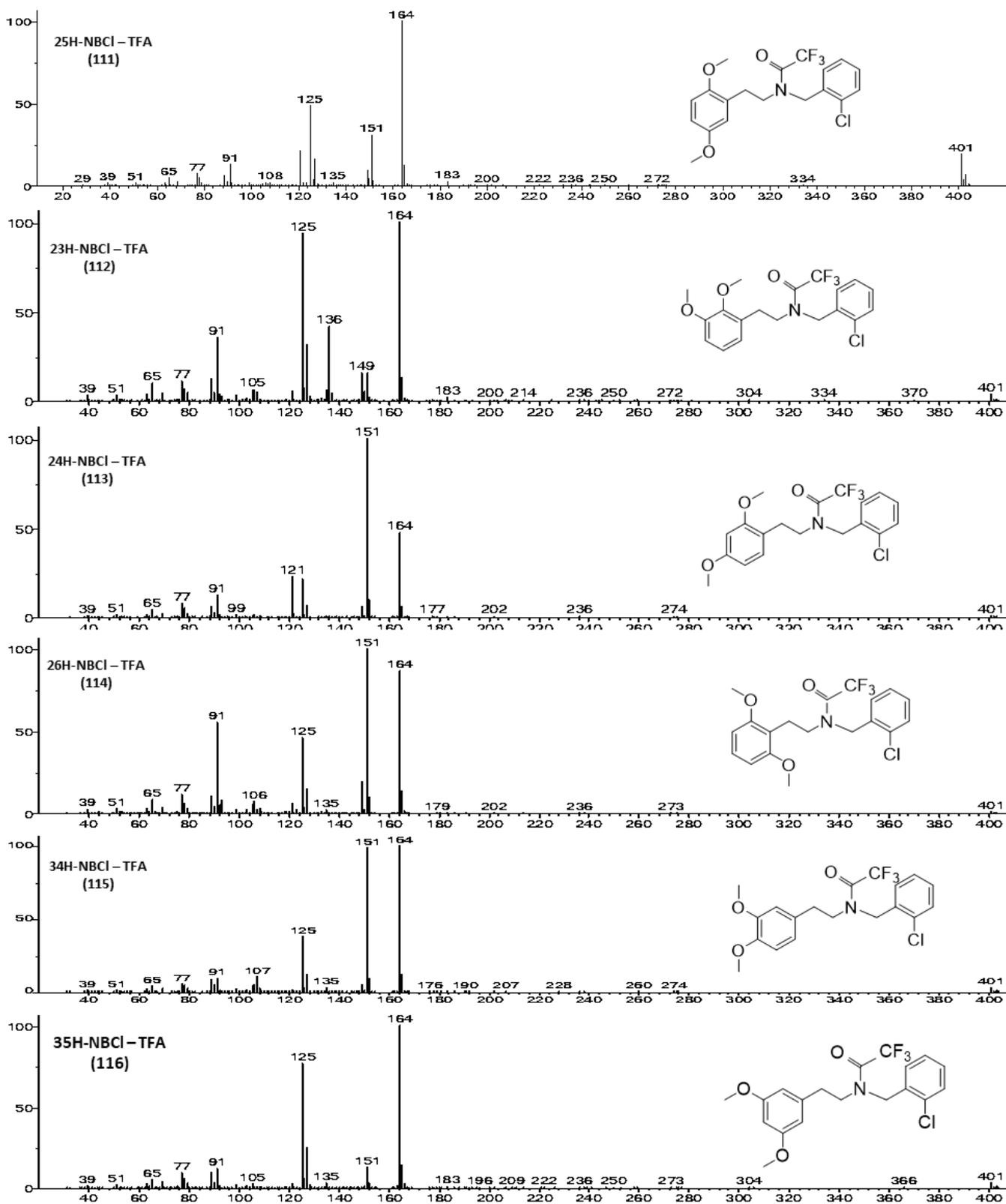


Рисунок 3.33 – Масс-спектры электронной ионизации ТФА дериватов позиционных изомеров NBCl (соединений **111-116**)

В то же время для позиционных изомеров серии NBBr основные сигналы в спектрах изомерных соединений интенсивны и информативны, что позволяет надежно дифференцировать их и без получения ТФА дериватов (рисунки 3.34, 3.35).

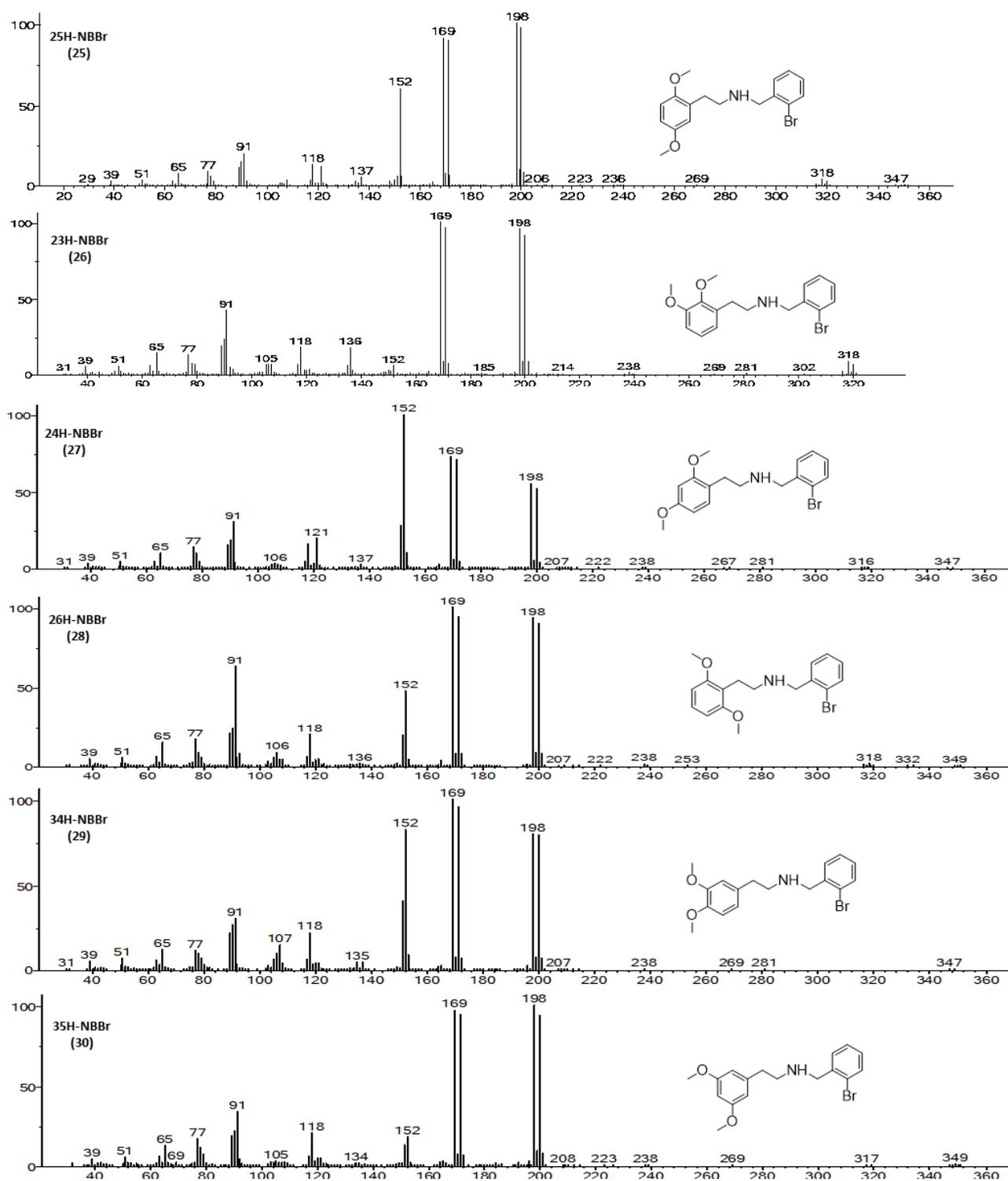


Рисунок 3.34 - Масс-спектры электронной ионизации позиционных изомеров NBBr (соединения 25-30)

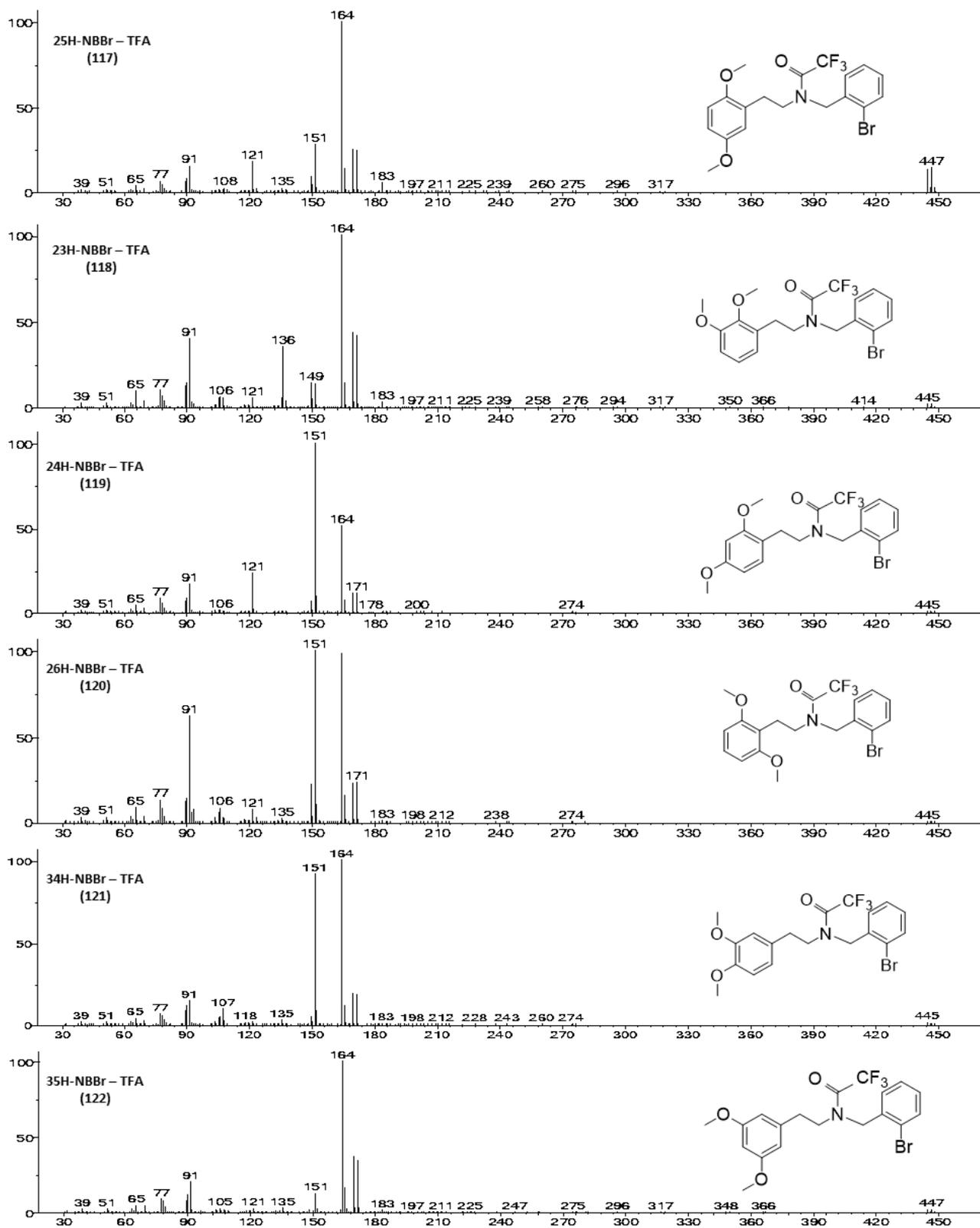


Рисунок 3.35 - Масс-спектры электронной ионизации трифторацетильных ТФА дериватов позиционных изомеров NBBr (соединения 117-122)

### 3.4.3.2. Фрагментация под действием электронной ионизации

Основные направления фрагментации позиционных изомеров серий NBF, NBrCl, NBBr и их дериватов в масс-спектрах электронной ионизации, описанные нами в [122],

аналогичны направлениям, описанным нами для соединений NBOMe [51, 120] и подробно изложенным в пп 3.2.3.2. и 3.2.3.4, а также для соединений NBOMe (F) (пп 3.3.4.2). Схема фрагментации и структура основных ионов приведены на рисунке 3.36.

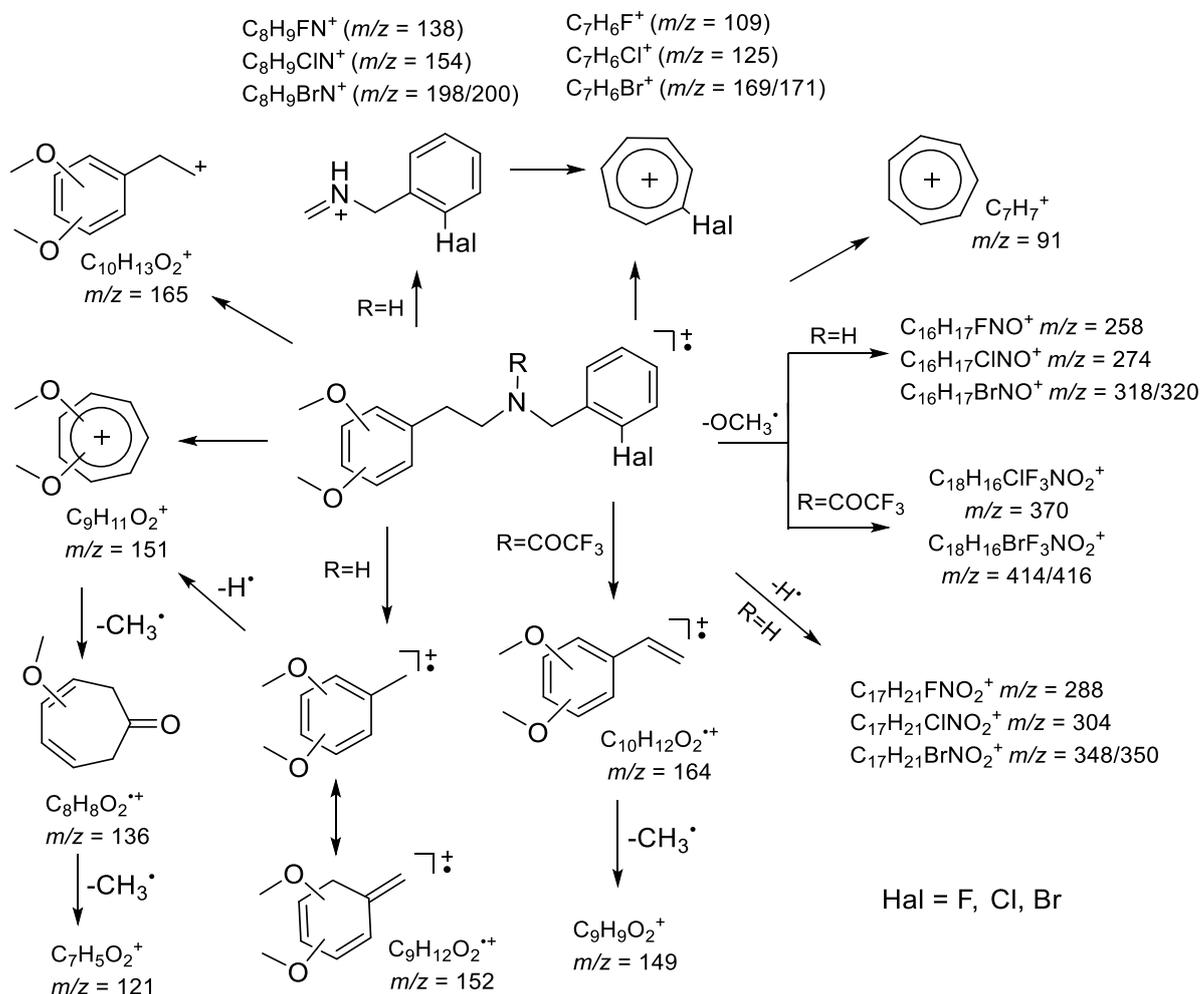


Рисунок 3.36 - Основные направления фрагментации позиционных изомеров серий NBF, NBCL и NBBr и их ТФА дериватов в масс-спектрах электронной ионизации

### 3.4.3.3. Алгоритм дифференциации изомеров серий NBF, NBCL и NBBr на основе масс-спектров электронной ионизации

Для дифференциации изомеров NBF и NBCL на основе масс-спектров электронной ионизации нами были использованы относительные интенсивности сигналов основных характерных ионов их трифторацетильных дериватов (**105-110** и **111-116** соответственно) (таблицы 3.11 и 3.12), для дифференциации изомеров NBBr - относительные интенсивности сигналов основных характерных ионов самих позиционных изомеров (**25-30**) (таблица 3.13).

Таблица 3.11 - Относительные интенсивности сигналов характеристических ионов (%) в масс-спектрах электронной ионизации (70 эВ) ТФА дериватов позиционных изомеров NBF, скорректированные на интенсивность базового пика (100%)

Соединения	Основные ионы ( $m/z$ ) и их относительные интенсивности (%)							
	109	151	164	91	121	136	149	385
25H-NBF - ТФА (105)	70	35	<b>100</b>	11	25	2	12	<b>29</b>
23H-NBF - ТФА (106)	<b>100</b>	10	58	<b>22</b>	5	<b>32</b>	12	4
24H-NBF - ТФА (107)	37	<b>100</b>	<b>44</b>	11	<b>26</b>	< 1	7	2
26H-NBF - ТФА (108)	<b>80</b>	<b>100</b>	<b>79</b>	<b>57</b>	7	2	23	2
34H-NBF - ТФА (109)	57	<b>100</b>	<b>96</b>	5	<b>2</b>	2	6	5
35H-NBF - ТФА (110)	<b>100</b>	15	77	<b>7</b>	3	<b>1</b>	< 1	5

Примечание. Относительные интенсивности сигналов ионов, которые наиболее важны для дифференциации соединений, выделены жирным шрифтом.

Таблица 3.12 - Относительные интенсивности сигналов характеристических ионов (%) в масс-спектрах электронной ионизации (70 эВ) ТФА дериватов позиционных изомеров NBСl, скорректированные на интенсивность базового пика (100%)

Соединения	Основные ионы ( $m/z$ ) и их относительные интенсивности (%)							
	164	125	151	91	121	136	149	401
25H-NBСl - ТФА (111)	<b>100</b>	<b>48</b>	<b>31</b>	13	<b>21</b>	1	10	<b>19</b>
23H-NBСl - ТФА (112)	<b>100</b>	<b>96</b>	16	<b>36</b>	6	<b>41</b>	<b>16</b>	4
24H-NBСl - ТФА (113)	<b>48</b>	<b>22</b>	<b>100</b>	<b>13</b>	<b>23</b>	< 1	<b>7</b>	< 1
26H-NBСl - ТФА (114)	<b>86</b>	<b>46</b>	<b>100</b>	<b>55</b>	<b>6</b>	< 1	<b>20</b>	< 1
34H-NBСl - ТФА (115)	<b>100</b>	38	<b>98</b>	10	2	< 1	5	3
35H-NBСl - ТФА (116)	<b>100</b>	<b>77</b>	13	<b>12</b>	<b>2</b>	< 1	< 1	3

Примечание. Относительные интенсивности сигналов ионов, которые наиболее важны для дифференциации соединений, выделены жирным шрифтом.

Таблица 3.13 - Относительные интенсивности сигналов характеристических ионов (%) в масс-спектрах электронной ионизации (70 эВ) позиционных изомеров NBBr, скорректированные на интенсивность базового пика (100%)

Соединения	Основные ионы ( $m/z$ ) и их относительные интенсивности (%)							
	198/200	169/171	152	318/320	121	91	136	349/351
25H-NBBr (25)	<b>100/97</b>	91/89	<b>60</b>	<b>3/2</b>	<b>12</b>	20	3	< 1/< 1
23H-NBBr (26)	96/91	<b>100/97</b>	<b>6</b>	<b>10/8</b>	4	42	<b>18</b>	-
24H-NBBr (27)	<b>55/52</b>	<b>73/71</b>	<b>100</b>	< 1/< 1	<b>20</b>	30	1	< 1/< 1
26H-NBBr (28)	96/94	<b>100/98</b>	<b>50</b>	<b>2/1</b>	5	<b>66</b>	3	< 1/< 1
34H-NBBr (29)	83/78	<b>100/98</b>	<b>87</b>	-/-	4	<b>32</b>	4	< 1/< 1
35H-NBBr (30)	<b>100/94</b>	97/95	<b>19</b>	-/-	4	<b>34</b>	1	< 1/< 1

Примечание. Относительные интенсивности сигналов ионов, которые наиболее важны для дифференциации соединений, выделены жирным шрифтом.

Позиционные изомеры серий NBF, NBСl и NBBr могут быть дифференцированы на основе приведенных в Таблицах 3.11-3.13 значений относительных интенсивностей сигналов характерных ионов в масс-спектрах ТФА производных – соединений **105-116** (для серий NBF и NBСl) и собственно соединений **13-18** (для серии NBBr) по следующему алгоритму.

Данные, приведенные в таблице 3.11, показывают, что в спектре 25Н-NBF - ТФА (**105**) ион с  $m/z$  164 является базовым пиком, что позволяет однозначно дифференцировать 2,5-изомер от остальных изомеров серии NBF. Для спектров 23Н-NBF - ТФА (**106**) и 35Н-NBF - ТФА (**110**) базовый пик имеет значение  $m/z$  109, а между собой соединения могут быть дифференцированы по сигналам ионов с  $m/z$  91 и 136, относительные интенсивности которых существенно различаются (22% и 32% для 2,3-изомера, 7% и 1% для 3,5-изомера соответственно).

В спектрах 24Н-NBF - ТФА (**107**), 26Н-NBF - ТФА (**108**) и 34Н-NBF - ТФА (**109**) базовый пик имеет значение  $m/z$  151. При этом спектр 26Н-NBF - ТФА (**108**) легко дифференцируется от спектров остальных изомеров по относительным интенсивностям сигналов ионов с  $m/z$  109 и 164, значения которых для 26Н-NBF - ТФА (**108**) практически одинаковы. Более того, сигнал иона с  $m/z$  91 имеет в спектре 26Н-NBF - ТФА (**108**) наибольшую интенсивность по сравнению со спектрами остальных изомеров.

Сравнение относительных интенсивностей сигналов ионов с  $m/z$  164 и 121 позволяет отличить 24Н-NBF - ТФА (**107**) от 34Н-NBF - ТФА (**109**). Так, для 34Н-NBF - ТФА (**109**) относительная интенсивность сигнала  $m/z$  164 составляет 96%, что в 2 с лишним раза выше аналогичного значения для 24Н-NBF - ТФА (**107**). В то же время, относительная интенсивность иона с  $m/z$  121 в спектре 24Н-NBF - ТФА (**107**) существенно выше по сравнению с 34Н-NBF - ТФА (**109**) (26% и 1% соответственно).

ТФА производные позиционных изомеров серии NBСl имеют базовый пик с  $m/z$  164 (2,5-, 2,3-, 3,4- и 3,5-изомеры) либо с  $m/z$  151 (2,4- и 2,6- изомеры) (таблица 3.12).

Внутри группы с базовым пиком с  $m/z$  164 25Н-NBСl - ТФА (**111**) может быть легко дифференцирован по наибольшим значениям относительной интенсивности сигналов молекулярного иона с  $m/z$  401 и иона с  $m/z$  121. 23Н-NBСl - ТФА (**112**) может также надежно быть дифференцирован по более высоким значениям относительной интенсивности сигналов ионов с  $m/z$  136 и  $m/z$  91. В спектре 34Н-NBСl - ТФА (**115**) наблюдается наибольшая по сравнению с остальными изомерами серии NBСl величина относительной интенсивности сигнала  $m/z$  151 (98%), что также позволяет однозначно дифференцировать этот изомер.

Для дифференциации 2,4- и 2,6- изомеров используется набор сигналов характеристических ионов с  $m/z$  164, 125, 91 и 149 (Таблица 3.12), относительные интенсивности которых для 26Н-NBСl - ТФА (**114**) в несколько раз выше по сравнению с

24Н-NBCl - ТФА (113). Дополнительным критерием дифференциации 2,4- и 2,6- изомеров может служить относительная интенсивность сигнала иона с  $m/z$  121, значения которой в 4 раза выше для 24Н-NBCl - ТФА (113) по сравнению с 26Н-NBCl - ТФА (114).

Как видно из таблицы 3.13, 24Н-NBBr (27) является единственным изомером серии NBBr, спектр которого имеет базовый пик  $m/z$  152, что позволяет однозначно его дифференцировать. 23Н-NBBr (26) напротив имеет наименьшее значение относительной интенсивности сигнала этого же иона среди всех позиционных изомеров. Кроме того, для 23Н-NBBr (26) значения относительной интенсивности сигнала ионов с  $m/z$  136 и  $m/z$  318/320 являются наибольшими по сравнению с аналогичными значениями остальных позиционных изомеров. Для дифференциации 26Н-NBBr (28) и 34Н-NBBr (29) используются сигналы ионов с  $m/z$  91, 152 и 318/320, имеющие характерные отличия в значениях относительных интенсивностей ионов в зависимости от изомерной структуры (таблица 3.13). Дифференциация 25Н-NBBr (25) и 35Н-NBBr (30), имеющих базовый пик с  $m/z$  198, осуществляется по значениям относительной интенсивности сигналов ионов с  $m/z$  152, 121, 318/320, которые во всех случаях существенно выше для 25Н-NBBr.

Таким образом, проблема дифференциации позиционных изомеров серий NBF (13-18) и NBCl (19-24) успешно решается путем сравнительного исследования масс-спектров электронной ионизации как самих соединений, так и их ТФА дериватов, в то время как дифференциация позиционных изомеров группы NBBr (25-30) не требует получения N-ацильных дериватов.

### ***3.4.4. Дифференциация с помощью ДИС-спектров протонированных молекул***

#### ***3.4.4.1 Фрагментация в результате диссоциации, индуцируемой соударениями***

Для изучения фрагментации позиционных изомеров серий NBF (13-18), NBCl (19-24) и NBBr (25-30) нами использовались энергии столкновений в диапазоне 10-20 эВ, который позволил получить достаточно полный набор характерных ион-продуктов без их чрезмерного разрушения и искажения картины фрагментации.

Основные пути фрагментации в спектрах ДИС протонированных молекул позиционных изомеров серий NBF (13-18), NBCl (19-24) и NBBr (25-30) в целом аналогичны путям фрагментации в спектрах ДИС протонированных молекул серии NBOMe (F) (7-12), что связано, вероятно, с присутствием в структуре заместителей электроноакцепторных атомов галогенов -OCF<sub>3</sub>, -F, -Cl -Br, и отличаются от картины фрагментации для соединений NBOMe (1-6), имеющих электронодонорную метоксигруппу (рисунок 3.37) [120, 122].

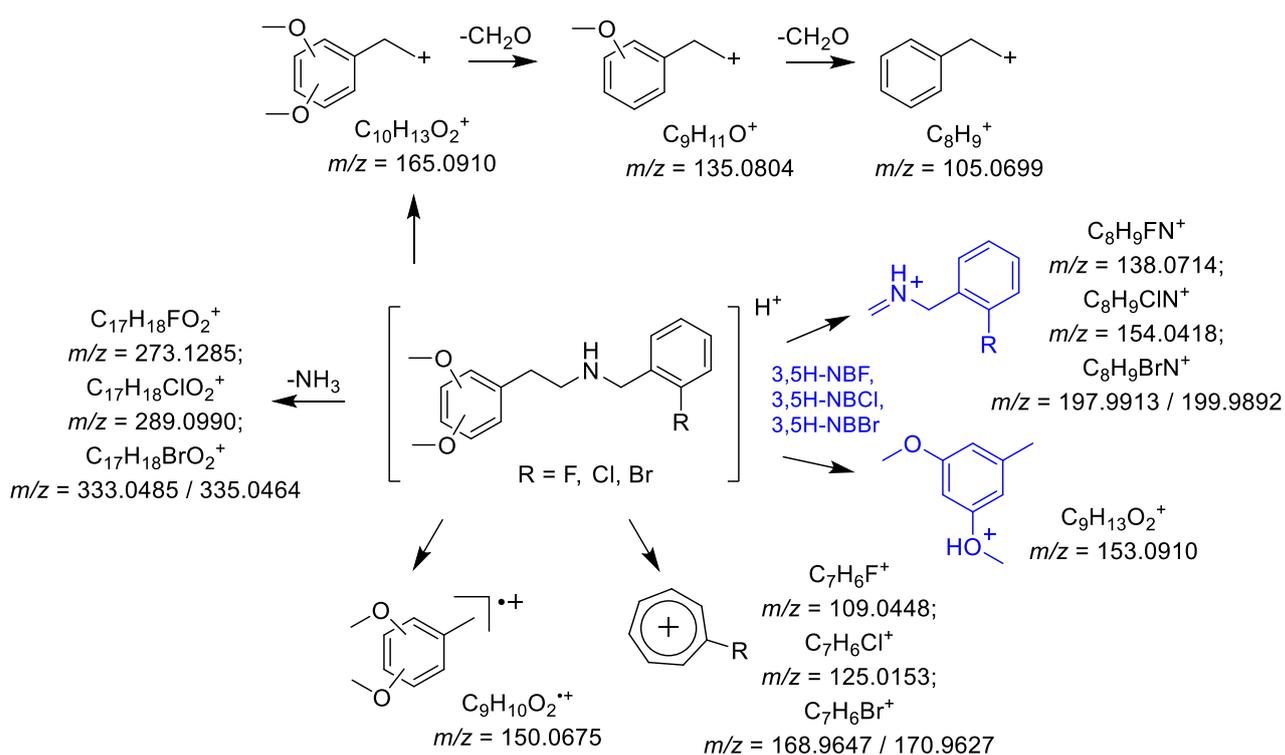


Рисунок 3.37 – Основные направления фрагментации в спектрах ДИС протонированных молекул позиционных изомеров серий NBF, NBCL, NBBR (CE = 10–20 эВ)

Катион  $C_{10}H_{13}O_2^+$  ( $m/z$  165.0910), образованный в результате разрыва связи C–N в этанаминовом фрагменте, наблюдается в спектрах галогензамещенных производных (за исключением 3,5-диметокси-изомеров), подобно соединениям серии NBOMe (F). При значениях энергии столкновений 10 и 20 эВ, использованных в исследовании, сигнал этого иона является максимальным. Дальнейший последовательный выброс двух молекул формальдегида из иона  $C_{10}H_{13}O_2^+$  приводит к образованию катионов  $C_9H_{11}O^+$  ( $m/z$  135.0804) и  $C_8H_9^+$  ( $m/z$  105.0699), сигналы которых из-за их низкой интенсивности в спектрах не могут быть использованы для реальной дифференциации изомеров серий NBHal. Как было описано ранее, образование катиона  $C_{10}H_{13}O_2^+$  ( $m/z$  165.0910) характерно и для всех соединений серии NBOMe, сигнал которого, однако, имеет в случае этих соединений низкую интенсивность.

Характерной особенностью рассматриваемых галогензамещенных изомеров (**13-30**), также как и изомерных соединений NBOMe (F), является образование катион-радикала  $C_9H_{10}O_2^{\bullet+}$  ( $m/z$  150.0675), интенсивность сигнала которого варьируется в широких пределах, что может быть использовано для дифференциации позиционных изомеров серий NBF, NBCL и NBBR. Следует отметить, что наиболее благоприятно реакция протекает для соединений NBHal, содержащих одну из двух метоксигрупп в *мета*-положении, что также наблюдалось и в случае позиционных изомеров NBOMe (F).

Однако в случае 3,5-диметоксизамещенных соединений NBHal наблюдается ряд отличительных признаков, помогающих их дифференцировать среди остальных позиционных изомеров каждой серии, причем аналогичная тенденция была отмечена и для соединений серии NBOMe (F) и описана ранее в пп 3.3.5.1. Так, для 3,5-изомеров более предпочтительным по сравнению с образованием катион-радикала  $C_9H_{10}O_2^{\bullet+}$  ( $m/z$  150.0675) является процесс, приводящий к появлению катиона  $C_9H_{13}O_2^+$  ( $m/z$  153.0910). Другим важным признаком для этих же изомеров является наличие в спектрах ДИС интенсивного сигнала катиона иминия, брутто-формула и значение  $m/z$  которого зависят от типа атома галогена в молекуле:  $C_8H_9FN^+$  ( $m/z$  138.0714) для соединений NBF,  $C_8H_9ClN^+$  ( $m/z$  154.0418) для NBCl и  $C_8H_9BrN^+$  ( $m/z$  197.9913 и 199.9892) для NBBr.

Таким образом, наличие в спектрах изомерных соединений NBHal сигналов с  $m/z$  153.0910 и соответствующего катиона иминия позволяет надежно дифференцировать 35H-NBF (**18**), 35H-NBCl (**24**) и 35H-NBBr (**30**) среди остальных позиционных изомеров.

Разрыв связи C–N между аминогруппой и 2-галогензамещенным бензильным фрагментом молекулы приводит в зависимости от типа атома галогена к образованию ионов  $C_7H_6F^+$  ( $m/z$  109.0448),  $C_7H_6Cl^+$  ( $m/z$  125.0153) или  $C_7H_6Br^+$  ( $m/z$  168.9647 и 170.9627), имеющих наибольшую интенсивность в спектрах 3,5-диметоксиизомеров. При этом в спектрах 35H-NBF (**18**) and 35H-NBCl (**24**) при значении энергии столкновений 20 эВ сигналы соответствующих ионов  $C_7H_6F^+$  ( $m/z = 109.0448$ ) и  $C_7H_6Cl^+$  ( $m/z = 125.0153$ ) имеют максимальную интенсивность.

Ионы состава  $C_{17}H_{18}FO_2^+$  ( $m/z$  273.1285),  $C_{17}H_{18}ClO_2^+$  ( $m/z$  289.0990) или  $C_{17}H_{18}BrO_2^+$  ( $m/z$  333.0485 and 335.0464), образующиеся в результате выброса молекулы аммиака, имеют наиболее интенсивные сигналы в спектрах 3,5-диметоксиизомеров и отсутствуют в спектрах 2,4- и 2,6-изомеров.

#### 3.4.4.2. Алгоритм дифференциации изомеров серий NBF, NBCl и NBBr на основе спектров ДИС

Для идентификации и последующей дифференциации позиционных изомеров серий NBHal были оценены относительные интенсивности сигналов основных характерных ион-продуктов. Дифференциация всех позиционных изомеров осуществлялась в два этапа, как и в случае соединений NBOMe (F). Так, большинство изомеров удалось отличить при значениях энергии столкновений 20 эВ (рисунки 3.38-3.40). Дополнительный этап может быть необходим в случае 2,4- и 2,6-диметоксизамещенных соединений, различить которые между собой возможно путем изучения спектров, снятых при понижении энергии столкновений до 10 эВ (рисунок 3.41).

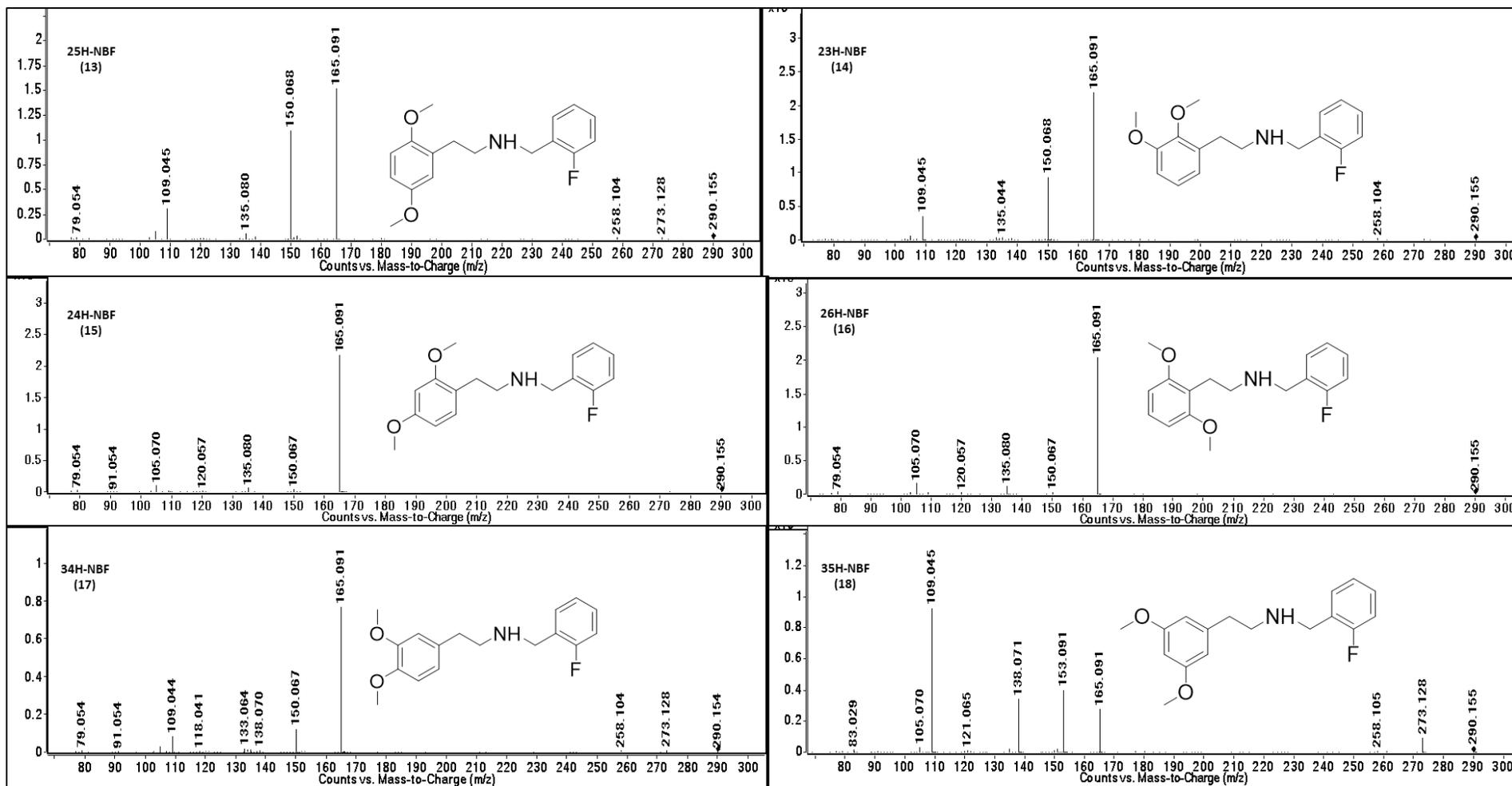


Рисунок 3.38 - Спектры ДИС протонированных молекул позиционных изомеров серии NBF (CE = 20 эВ)

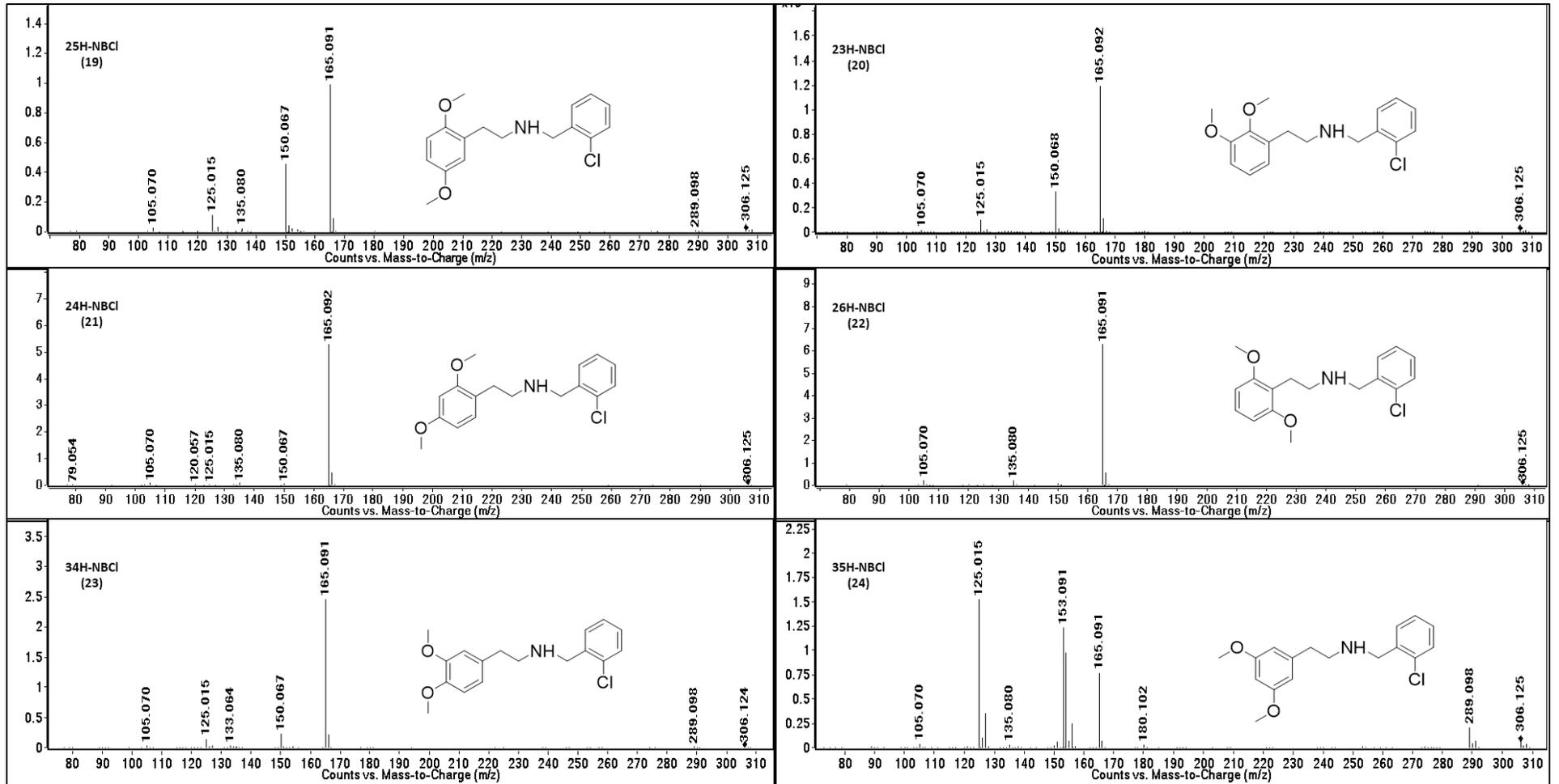


Рисунок 3.39 - Спектры ДИС протонированных молекул позиционных изомеров серии NBCl (CE = 20 эВ)

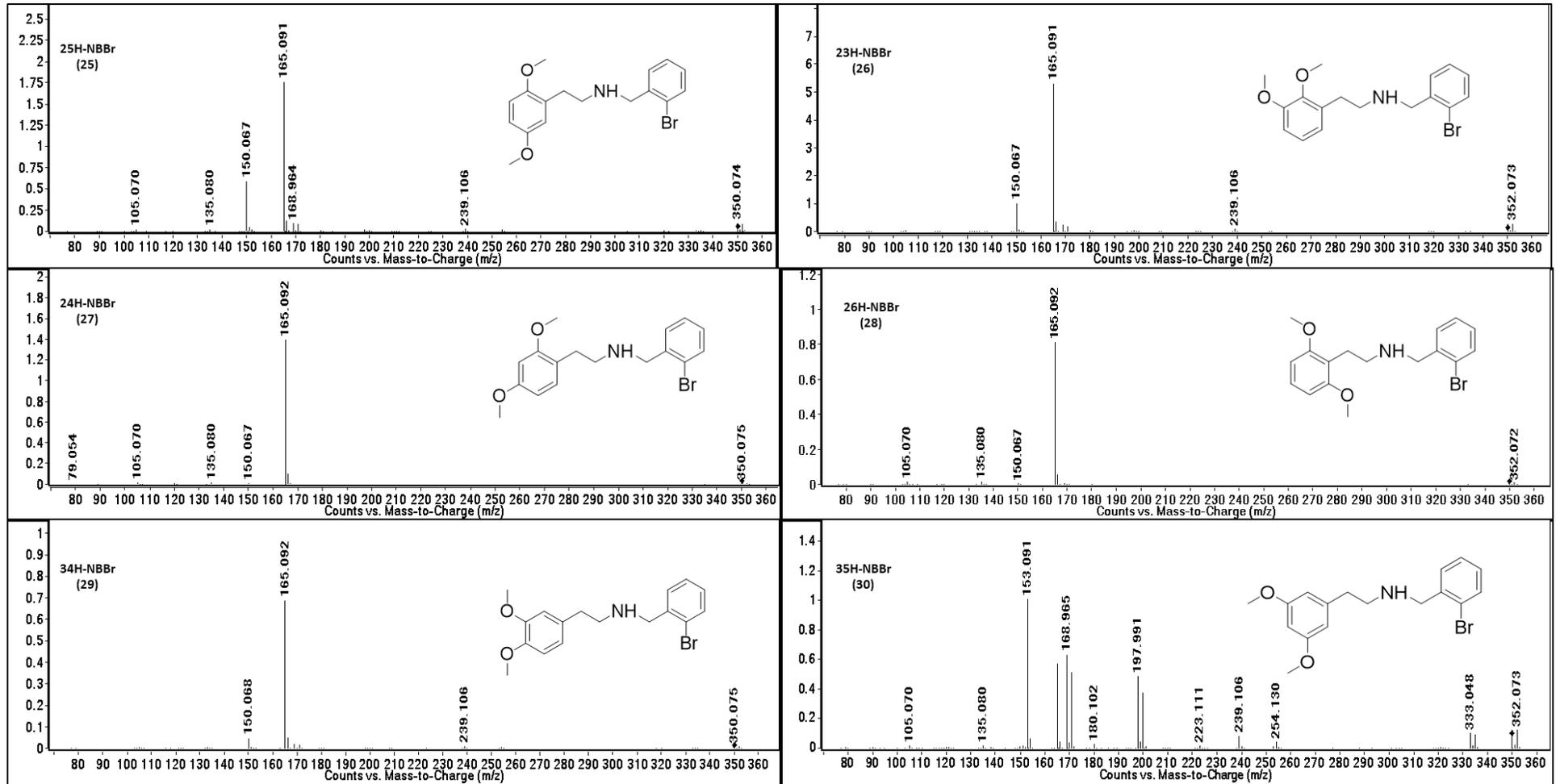


Рисунок 3.40 - Спектры ДИС протонированных молекул позиционных изомеров серии NBBr (CE = 20 эВ)

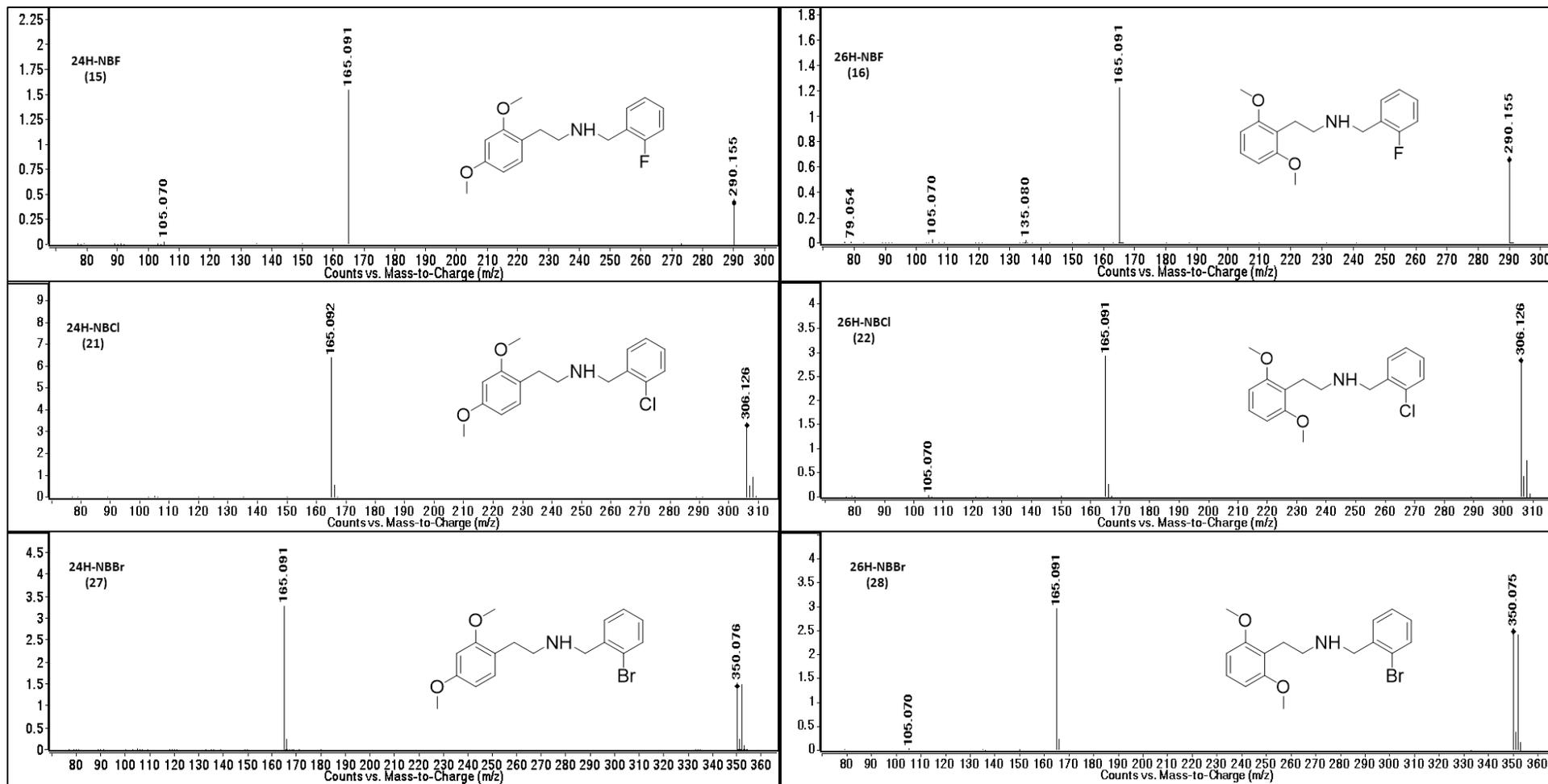


Рисунок 3.41 - Спектры ДИС протонированных молекул 2,4-изомеров (15, 21 и 27) и 2,6-изомеров (16, 22 и 28) (СЕ = 10 эВ)

Ключевые для идентификации изомеров ионы и значения относительных интенсивностей их сигналов приведены в таблицах 3.14 и 3.15.

Таблица 3.14 – ОИС характерных ионов в спектрах ДИС соединений **13–30** при СЕ 20 эВ (%), скорректированные на интенсивность сигнала базового пика (100%)

Соединения	Ион-продукты ( $m/z$ ) и относительные интенсивности их сигналов (%)					
	<b>165.0910</b>	<b>150.0675</b>	<b>109.0448</b>	<b>138.0714</b>	<b>153.0910</b>	<b>273.1285</b>
25H-NBF ( <b>13</b> )	<b>100</b>	<b>72</b>	<b>20</b>	2	–	1
23H-NBF ( <b>14</b> )	<b>100</b>	<b>42</b>	<b>15</b>	1	< 1	< 1
24H-NBF ( <b>15</b> )	<b>100</b>	2	< 1	–	–	–
26H-NBF ( <b>16</b> )	<b>100</b>	2	1	–	–	–
34H-NBF ( <b>17</b> )	<b>100</b>	<b>15</b>	<b>11</b>	1	< 1	1
35H-NBF ( <b>18</b> )	<b>31</b>	1	<b>100</b>	<b>36</b>	<b>43</b>	<b>10</b>
	<b>165.0910</b>	<b>150.0675</b>	<b>125.0153</b>	<b>154.0418</b>	<b>153.0910</b>	<b>289.0990</b>
25H-NBCl ( <b>19</b> )	<b>100</b>	<b>45</b>	<b>10</b>	1	–	1
23H-NBCl ( <b>20</b> )	<b>100</b>	<b>27</b>	<b>8</b>	< 1	< 1	< 1
24H-NBCl ( <b>21</b> )	<b>100</b>	< 1	< 1	–	–	–
26H-NBCl ( <b>22</b> )	<b>100</b>	< 1	< 1	–	–	–
34H-NBCl ( <b>23</b> )	<b>100</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	1	< 1	< 1
35H-NBCl ( <b>24</b> )	<b>51</b>	1	<b>100</b>	<b>67</b>	<b>80</b>	<b>14</b>
	<b>165.0910</b>	<b>150.0675</b>	<b>168.9647</b>	<b>197.9913</b>	<b>153.0910</b>	<b>333.0485</b>
25H-NBBr ( <b>25</b> )	<b>100</b>	<b>34</b>	<b>5</b>	< 1	–	< 1
23H-NBBr ( <b>26</b> )	<b>100</b>	<b>19</b>	<b>4</b>	< 1	–	–
24H-NBBr ( <b>27</b> )	<b>100</b>	< 1	< 1	–	–	–
26H-NBBr ( <b>28</b> )	<b>100</b>	< 1	< 1	–	–	–
34H-NBBr ( <b>29</b> )	<b>100</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	< 1	< 1	< 1
35H-NBBr ( <b>30</b> )	<b>59</b>	1	<b>65</b>	<b>49</b>	<b>100</b>	<b>10</b>

Примечание. Относительные интенсивности сигналов ионов, которые наиболее важны для дифференциации соединений, выделены жирным шрифтом.

Таблица 3.15 – ОИС характерных ионов в спектрах ДИС соединений **15, 16, 21, 22, 27 и 28** при СЕ 10 эВ (%), скорректированные на интенсивность сигнала базового пика (100%)

Соединения	Ион-продукты ( $m/z$ ) и относительные интенсивности их сигналов (%)	
	165.0910	$[M+H]^+ = 290.1551$
24H-NBF ( <b>15</b> )	<b>100</b>	<b>30</b>
26H-NBF ( <b>16</b> )	<b>100</b>	<b>55</b>
	165.0910	$[M+H]^+ = 306.1255$
24H-NBCl ( <b>21</b> )	<b>100</b>	<b>54</b>
26H-NBCl ( <b>22</b> )	<b>100</b>	<b>96</b>
	165.0910	$[M+H]^+ = 350.0750$
24H-NBBr ( <b>27</b> )	<b>100</b>	<b>51</b>
26H-NBBr ( <b>28</b> )	<b>100</b>	<b>86</b>

Примечание. Относительные интенсивности сигналов ионов, которые наиболее важны для дифференциации соединений, выделены жирным шрифтом.

Наличие интенсивных сигналов иминиевого катиона ( $m/z$  138.0714, 154.0418 или 197.9913) и катиона  $C_9H_{13}O_2^+$  ( $m/z$  153.0910), характерных только для спектров 3,5-диметоксиизомеров, позволяют безошибочно отличить их от остальных позиционных изомеров. Дополнительными критериями идентификации этих изомеров могут служить более высокие (вплоть до максимальных в спектре) значения ОИС ионов с  $m/z$  109.0448 (35H-NBF),  $m/z$  125.0153 (35H-NBCl) или  $m/z$  168.9647 (35H-NBBr) по сравнению с относительной интенсивностью сигнала иона  $C_{10}H_{13}O_2^+$  ( $m/z$  165.0910), а также наличие значительного сигнала катиона  $[M+H-NH_3]^+$ , образующегося в результате бензильной перегруппировки.

Полученные при значениях СЕ 20 эВ спектры позиционных изомеров, содержащих метоксигруппы в положениях 2,3-, 2,5- и 3,4- хорошо различаются между собой по соотношению интенсивностей сигналов катион-радикала  $C_9H_{10}O_2^{*+}$  ( $m/z$  150.0675) и ионов с  $m/z$  109.0448 (NBF),  $m/z$  125.0153 (NBCl) или  $m/z$  168.9647 (NBBr) (таблица 3.14).

Спектры 2,4- и 2,6- изомеров неразличимы между собой при значениях СЕ 20 эВ (рисунки 3.38-3.40, таблица 3.14) и имеют единственный интенсивный сигнал катиона  $C_{10}H_{13}O_2^+$  ( $m/z$  165.0910). Тем не менее, различить эти позиционные изомеры можно с помощью спектров, полученных при более низких значениях энергии столкновений. Так, в спектрах, полученных при значении СЕ 10 эВ, различия в соотношениях интенсивностей между сигналами катиона  $C_{10}H_{13}O_2^+$  ( $m/z$  165.0910) и иона-предшественника  $[M+H]^+$  позволяют надежно отличить эти два типа замещения (рисунок 3.41, таблица 3.15).

### 3.5. Дифференциация позиционных изомеров серии НВОН

#### 3.5.1. Дифференциация с помощью метода газожидкостной хроматографии

Среди *N*-((2-замещенных)бензил)фенилэтанаминов особое место занимают соединения серии НВОН, которые являются термически лабильными и, следовательно, претерпевают химические изменения во время анализа. Это может привести к серьезным ошибкам в идентификации методом ГХ-МС, применяемым в лабораториях судебной экспертизы, о чем неоднократно сообщалось в научной литературе [78,79, 123, 124]. В частности описан пример неправильного определения 25I-НВОН, который, утратив 2-гидроксibenзильную группу в процессе анализа, был ошибочно идентифицирован как 2С-I [78, 123].

Для предотвращения ошибки идентификации при проведении анализа методом ГХ-МС в научной литературе были предложены несколько подходов. Так, в [78] сообщается, что достоверным признаком наличия в пробе соединения НВОН является пик 2-(алкоксиметил)фенола, идентифицируемый на хроматограмме при растворении

исследуемого соединения в спиртах (метиловом, этиловом, изопропиловом). Авторы других публикаций предлагают использовать реакцию дериватизации с последующей идентификацией полученных производных [123, 124].

При дериватизации соединений 25В-NBOH, 25С-NBOH и 25I-NBOH гептафтормасляным ангидридом (ГФМА) для каждого из них были выявлены несколько пиков, основным из которых является пик бис-производного с ацилированными аминогруппой и гидроксигруппой, небольшой по интенсивности пик монопроизводного с ацилированием по аминогруппе и малоинтенсивный пик ацилированного амина 2С-Hal [123]. И хотя реакция с ГФМА представляет собой эффективную и простую дериватизацию, позволяющую достоверно определять каждый из 25Hal-NBOH, в случае дифференциации смеси позиционных изомеров NBOH этот метод неудобен из-за большого количества дериватов, пики которых могут накладываться друг на друга на хроматограмме и затруднять идентификацию и последующую дифференциацию изомерных соединений.

Простая и доступная методика дериватизации уксусным ангидридом предложена в [124], однако и в этом случае при дериватизации каждого *N*-(2-гидроксibenзил)фенилэтанамин образует смесь моно- и диацельных производных, что также может затруднять дифференциацию позиционных изомеров NBOH.

Для изучения возможности идентификации и последующей дифференциации изомерных соединений NBOH (31-35) нами были получены их трифторацетильные дериваты (123-127) по методике, приведенной в пп 2.3.3. Установлено, что в результате дериватизации для всех изомеров образуется только один пик монозамещенного по атому азота деривата, что позволяет однозначно идентифицировать каждое из соединений серии NBOH. Кроме того, в предложенных нами хроматографических условиях, а именно в изотермическом режиме при температуре 210° С, удалось добиться приемлемого разделения ТФА дериватов всех позиционных изомеров за 25 минут (рисунок 3.42).

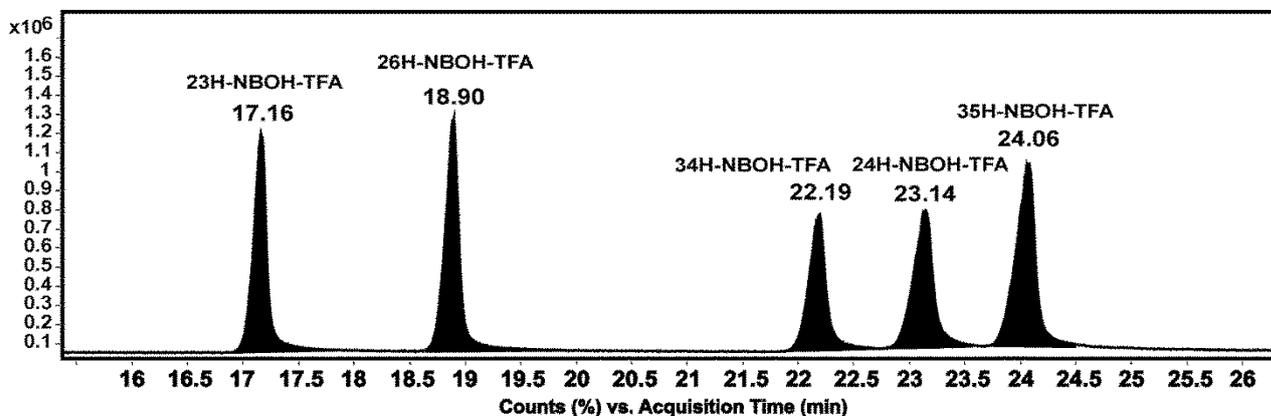


Рисунок 3.42 - Хроматограмма смеси трифторацетильных дериватов пяти позиционных изомеров серии NBOH в изотермическом режиме (210 °С)

Рассчитанные нами газохроматографические индексы удерживания ТФА дериватов позиционных изомеров NBOH приведены в таблице 3.16.

Таблица 3.16 - Значения газохроматографических индексов удерживания ТФА дериватов диметоксизамещенных изомеров NBOH, а также доверительные интервалы значений индексов, рассчитанных с доверительной вероятностью 95%

Название соединения	Линейный индекс удерживания, <b>RI</b>	Обобщенный (линейно-логарифмический) индекс удерживания, <b>GI</b>		Логарифмический индекс удерживания Ковача, <b>I</b>
		режим программирования	изотермический режим	
23H-NBOH - ТФА ( <b>123</b> )	2498±4	2498±3	2465±3	2465±3
26H-NBOH - ТФА ( <b>125</b> )	2534±3	2534±3	2496±3	2496±3
24H-NBOH - ТФА ( <b>124</b> )	2586±4	2585±5	2547±3	2547±3
34H-NBOH - ТФА ( <b>126</b> )	2595±4	2594±5	2560±4	2560±4
35H-NBOH - ТФА ( <b>127</b> )	2608±3	2609±4	2573±4	2573±4

Таким образом, нами установлена возможность дифференциации позиционных изомеров NBOH (**31-35**) методом ГХ или ГХ-МС в условиях изотермического режима при температуре 210°C путем измерения индексов удерживания их ТФА дериватов (**123-127**).

### 3.5.2. Дифференциация с помощью метода жидкостной хроматографии

Хроматографическое разделение позиционных изомеров NBOH (**31-35**) было достигнуто менее, чем за 6 минут в описанном нами для других изучаемых соединений изократическом режиме, при 15% (об.) содержании ацетонитрила, на хроматографической колонке Bonus RP (рисунок 3.43). В этих условиях для соединений серии NBOH были рассчитаны коэффициенты удерживания ( $k$ ), которые составили: 2.6 (34H-NBOH), 4.7 (23H-NBOH), 5.4 (35H-NBOH), 6.5 (24H-NBOH) и 8.2 (26H-NBOH).

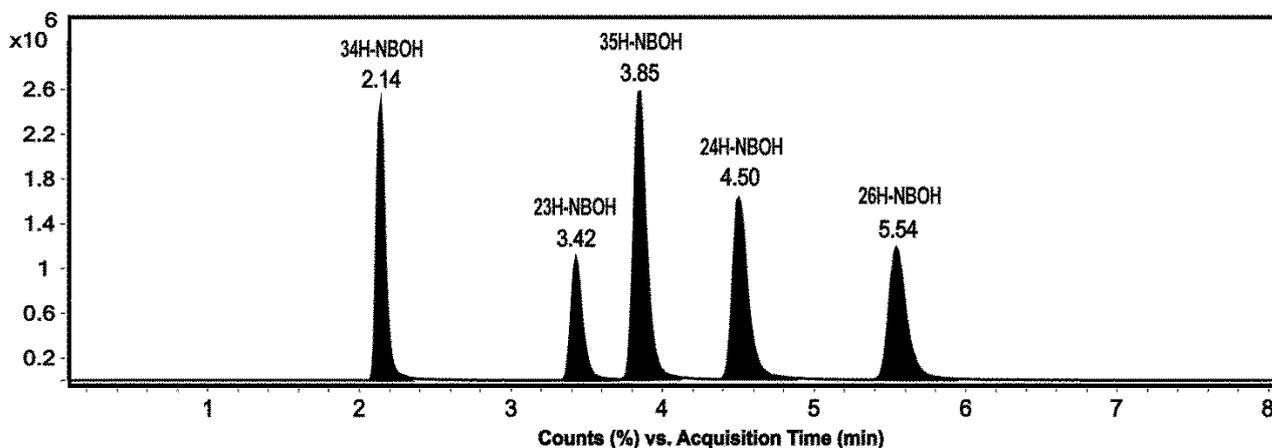


Рисунок 3.43 - ВЭЖХ-МС хроматограмма смеси пяти позиционных изомеров NBOH в изократическом режиме с временами удерживания

Таким образом, возможности жидкостной хроматографии позволяют надежно дифференцировать позиционные изомеры серии NBOH (**31-35**) по параметрам хроматографического удерживания.

### 3.5.3. Дифференциация с помощью масс-спектров электронной ионизации

#### 3.5.3.1. Масс-спектры электронной ионизации

Поскольку идентифицировать соединения NBOH методом ГХ-МС не представляется возможным из-за их термолабильности, с целью идентификации и их последующей дифференциации были получены их ТФА дериваты (**123-127**), масс-спектры ИЭ которых приведены ниже (рисунок 3.44).

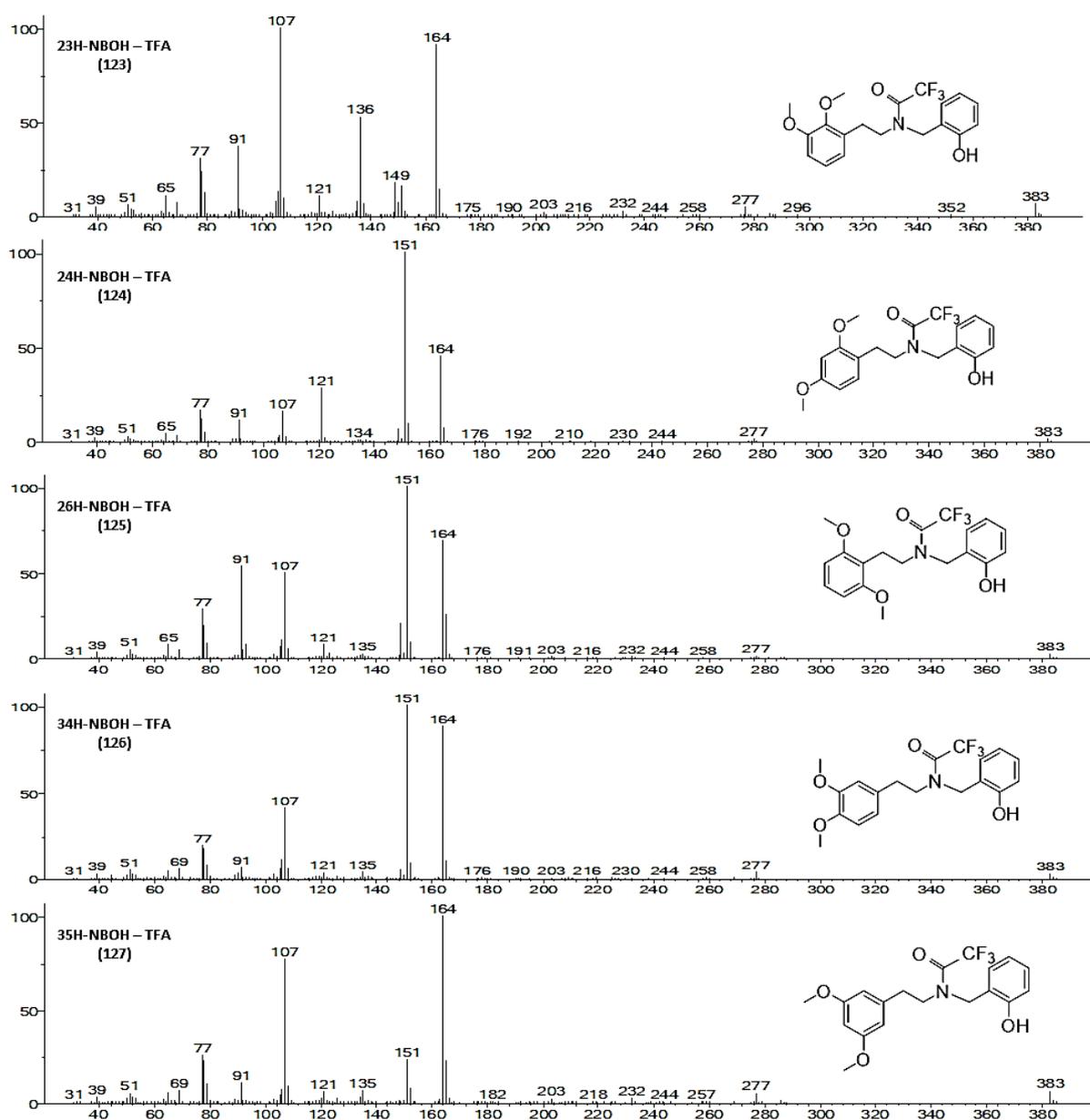


Рисунок 3.44 - Масс-спектры электронной ионизации ТФА дериватов позиционных изомеров NBOH (соединения **123-127**)

Изучение зарегистрированных масс-спектров трифторацетильных дериватов позиционных изомеров серии NBOH (**123-127**) показало, что они имеют ярко выраженные различия между изомерными структурами и могут быть использованы для дифференцирования позиционных изомеров серии NBOH (**31-35**).

### 3.5.3.2. Фрагментация под действием электронной ионизации

Схема основных направлений фрагментации ТФА дериватов позиционных изомеров серии NBOH в масс-спектрах ИЭ приведена на рисунке 3.45 и в целом аналогична направлениям, описанным нами для соединений NBOMe [51, 120] и подробно изложенным в пп 3.2.3.2. и 3.2.3.4 настоящей работы, для соединений NBOMe (F) (пп 3.3.4.2), а также для позиционных изомеров серий NBF, NBrCl, NBr и их дериватов (пп 3.4.3.2.), описанных нами в [122].

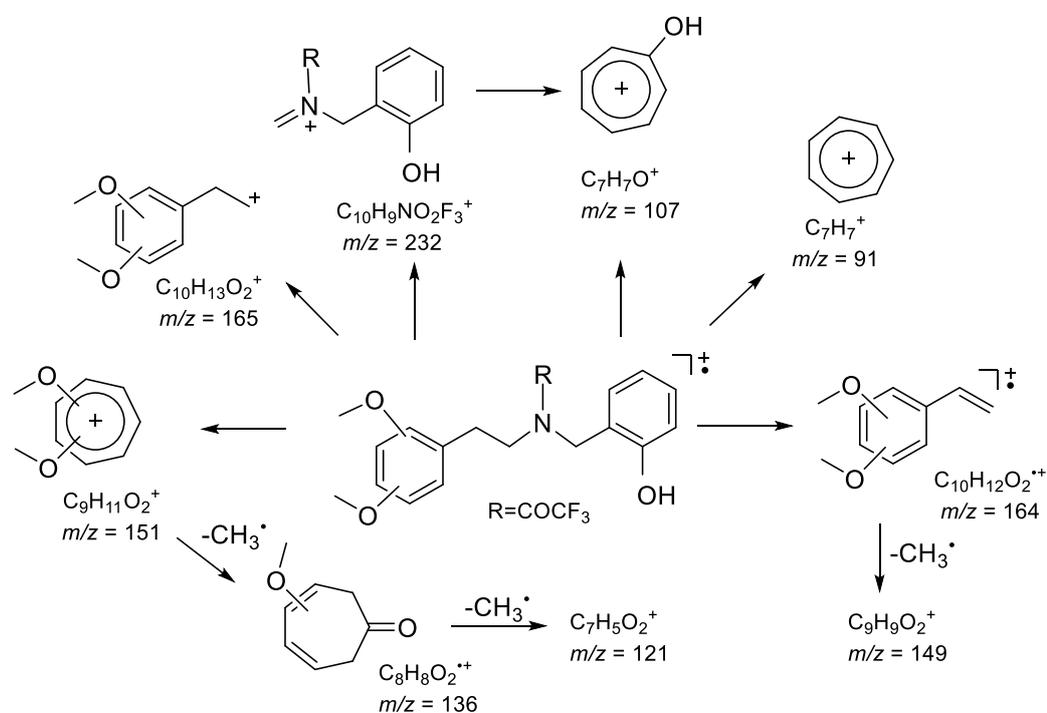


Рисунок 3.45 - Основные направления фрагментации ТФА дериватов позиционных изомеров серии NBOH в масс-спектрах электронной ионизации

Следует отметить, что в результате дериватизации, проведенной по предложенной нами методике (пп 2.3.3), для всех изомеров NBOH образуется только один продукт монозамещенного по атому азота деривата, как и в случае остальных изучаемых нами серий позиционных изомеров. Отметим и тот факт, что в научной литературе до настоящего времени не предложено методики дериватизации соединений NBOH, приводящей к образованию единственного продукта – его моноацильного производного, замещенного по аминогруппе, позволяющего достоверно идентифицировать соединения серии NBOH.

Как видно на рисунках 3.44 и 3.45, образование ионов  $C_9H_{11}O_2^+$  ( $m/z = 151$ ) и  $C_{10}H_{12}O_2^+$  ( $m/z = 164$ ), имеющих в масс-спектрах интенсивные сигналы, а также образование катиона иминия  $C_{10}H_9NO_2F_3^+$  ( $m/z = 232$ ) и иона  $C_{10}H_{13}O_2^+$  ( $m/z = 165$ ), имеющих небольшую интенсивность, однозначно доказывают присоединение ацильной группы к атому азота.

### 3.5.3.3. Алгоритм дифференциации изомеров серии NBOH на основе масс-спектров электронной ионизации

Для дифференциации позиционных изомеров NBOH на основе масс-спектров электронной ионизации нами были использованы относительные интенсивности сигналов основных характерных ионов их трифторацетильных дериватов **123-127** (таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Относительные интенсивности сигналов характеристических ионов (%) в масс-спектрах электронной ионизации (70 эВ) ТФА дериватов позиционных изомеров NBOH, скорректированные на интенсивность базового пика (100%).

Соединения	Основные ионы ( $m/z$ ) и их относительные интенсивности (%)							
	151	164	107	91	121	136	149	383
23H-NBOH - ТФА ( <b>123</b> )	16	<b>91</b>	<b>100</b>	37	10	52	18	8
26H-NBOH - ТФА ( <b>125</b> )	<b>100</b>	69	50	<b>53</b>	8	2	<b>21</b>	3
34H-NBOH - ТФА ( <b>126</b> )	<b>100</b>	<b>88</b>	<b>41</b>	7	4	1	6	3
24H-NBOH - ТФА ( <b>124</b> )	<b>100</b>	45	<b>17</b>	12	<b>28</b>	< 1	7	2
35H-NBOH - ТФА ( <b>127</b> )	23	<b>100</b>	<b>77</b>	11	6	2	1	6

Примечание. Относительные интенсивности сигналов ионов, которые наиболее важны для дифференциации соединений, выделены жирным шрифтом.

Данные, приведенные в таблице 3.17, показывают, что для 23H-NBOH - ТФА (**123**) и 35H-NBOH - ТФА (**127**) ионы с  $m/z$  107 и 164 соответственно являются базовыми, что позволяет однозначно дифференцировать 2,3- и 3,5- изомеры от остальных изомеров NBOH.

В спектрах 24H-NBOH - ТФА (**124**), 26H-NBOH - ТФА (**125**) и 34H-NBOH - ТФА (**126**) базовый пик имеет значение  $m/z$  151. В этой группе 24H-NBOH - ТФА (**124**) легко различим среди спектров остальных изомеров по наибольшему значению ОИС иона  $m/z$  121, а 26H-NBOH - ТФА (**125**) надежно дифференцируется по наибольшему значению ОИС иона  $m/z$  91.

Таким образом, нами предложен более удобный и простой способ дериватизации соединений NBOH по сравнению с ранее описанными в литературе, позволяющий достоверно дифференцировать позиционные изомеры этой серии. Дифференциация позиционных изомеров серии NBOH на основе масс-спектров ИЭ может быть успешной только в случае получения и последующей регистрации масс-спектров их ТФА дериватов (**123-127**), которые обладают ярко выраженной вариативностью интенсивностей сигналов ионов в зависимости от структуры соединения.

### 3.5.4. Дифференциация с помощью спектров ДИС протонированных молекул

#### 3.5.4.1. Фрагментация в результате диссоциации, индуцируемой соударениями

Для изучения фрагментации соединений серий NBOH (31-35) нами использовались три значения энергии столкновений: 10, 15 и 20 эВ, при которых был получен достаточно полный набор характерных ион-продуктов без их чрезмерного разрушения.

Основные пути фрагментации в спектрах ДИС протонированных молекул соединений NBOH в целом напоминают картину фрагментации изомеров галогенсодержащих серий, для которых образование характерных фрагментных ионов происходит в основном за счет разрывов связей в этаноминовой части молекулы с сохранением заряда на безазотном (диметоксибензильном) фрагменте, причем наблюдаются аналогичные особенности фрагментации для 3,5-изомеров. В то же время, для 2-гидроксибензилзамещенных соединений подобно позиционным изомерам серии NBOMe наблюдается разрыв связи C–N между аминогруппой и 2-метоксибензильным фрагментом с образованием аналогичных катионов (рисунок 3.46).

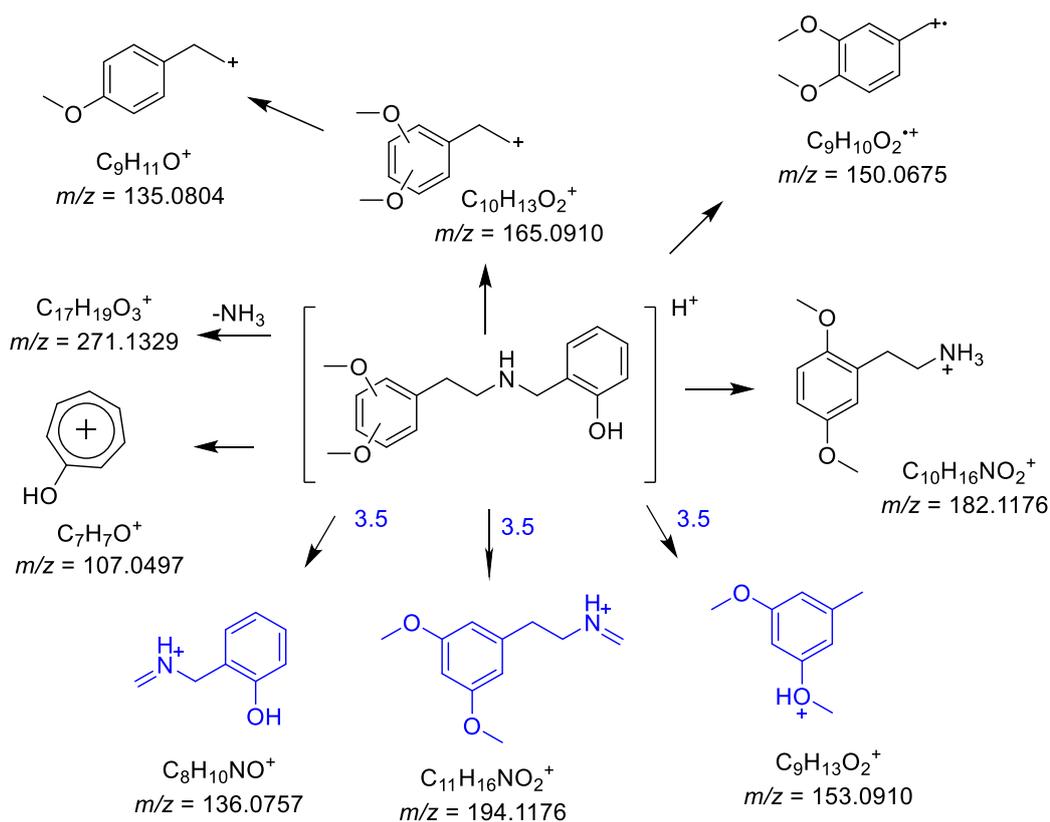


Рисунок 3.46 - Основные направления фрагментации в спектрах ДИС протонированных молекул позиционных изомеров NBOH (CE = 10–20 эВ)

Зарегистрированные спектры ДИС позиционных изомеров серии NBOH при значении энергии столкновений 10 эВ приведены на рисунке 3.47.

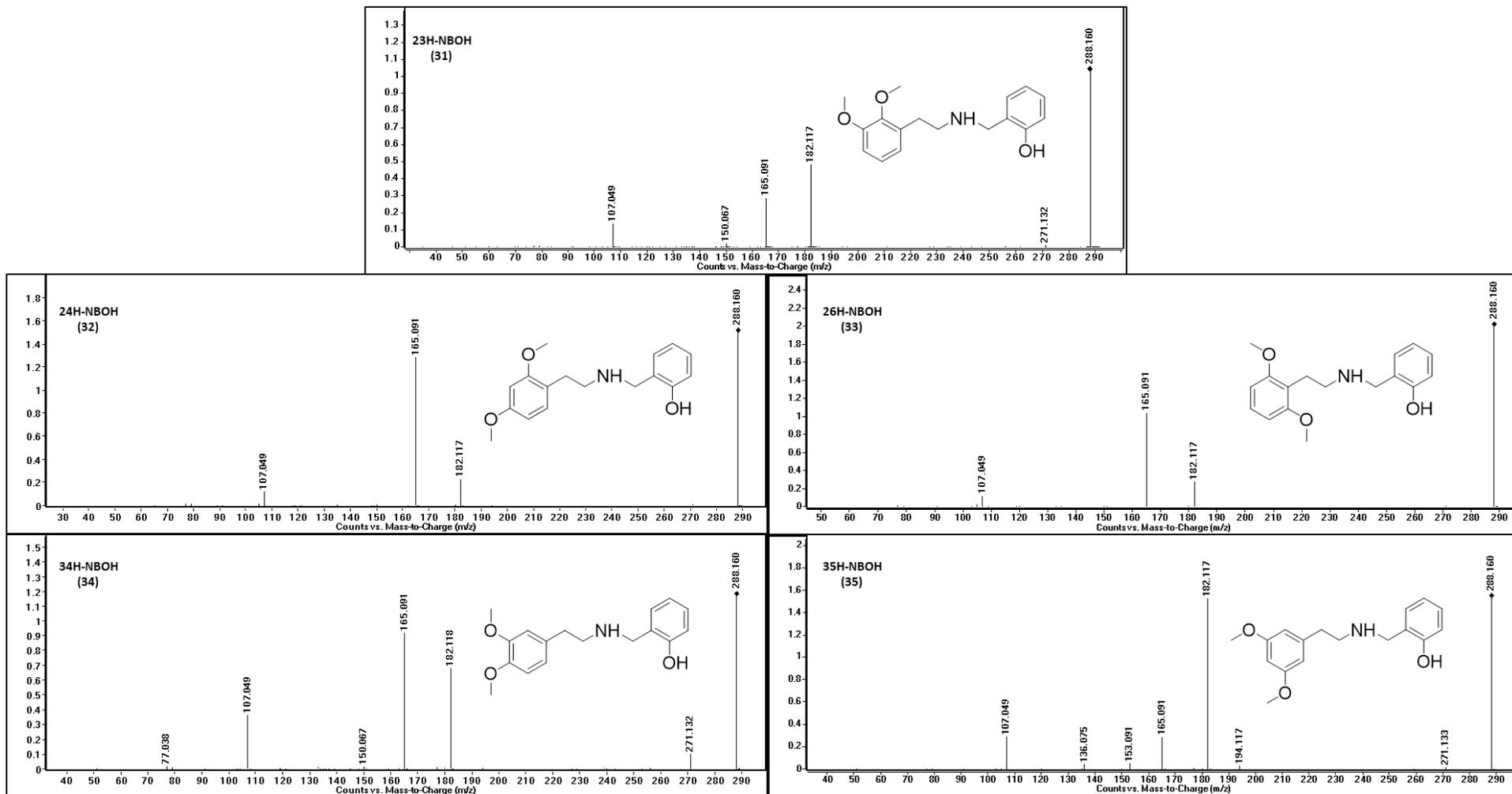


Рисунок 3.47 - Спектры ДИС протонированных молекул позиционных изомеров серии NBOH (CE = 10 эВ)

Для соединений серии NBOH, как и для остальных пяти изучаемых серий позиционных изомеров, типичными направлениями фрагментации являются реакции, приводящие к образованию катиона  $C_{10}H_{13}O_2^+$  ( $m/z$  165.0910) в результате разрыва связи C – N в этанаминовом фрагменте, катиона бензилбензильного типа  $C_{17}H_{19}O_3^+$  ( $m/z$  271.1329), являющегося продуктом скелетной перегруппировки с выбросом молекулы аммиака, и катиона  $C_7H_7O^+$  ( $m/z$  107.0497), возникающего при разрыве связи C–N между аминогруппой и 2-гидроксизамещенным бензильным фрагментом. При значении SE 10 эВ сигнал иона  $C_{10}H_{13}O_2^+$  ( $m/z$  165.0910) имеет различную интенсивность, что позволяет его использовать для дифференциации изучаемых изомеров внутри серии NBOH (рисунок 3.47). Сигнал катиона  $C_{17}H_{19}O_3^+$  ( $m/z$  271.1329) в случае соединений **31-35** малоинтенсивен, за исключением 34H-NBOH (**34**), который можно надежно идентифицировать на основании сигнала этого иона в ДИС спектре, зарегистрированном при SE 10 эВ (рисунок 3.47). Сигнал катиона  $C_7H_7O^+$  ( $m/z$  107.0497) имеет различную интенсивность для изомерных соединений серии NBOH, причем при значениях SE 15 и 20 эВ образование этого иона особенно благоприятно для 3,5-диметоксиизомеров. При значениях SE 10 эВ сигнал становится менее интенсивным, однако и в этом случае его различную интенсивность можно использовать для идентификации позиционных изомеров серии NBOH (рисунок 3.47).

В отличие от серий NBOMe (F), NBF, NBCl и NBBr, в случае позиционных изомеров серии NBOH сигнал катион-радикала  $C_9H_{10}O_2^{\bullet+}$  ( $m/z$  150.0675) имеет низкую интенсивность, в связи с чем, его сложно использовать для дифференциации. Образование альтернативного катиона  $C_9H_{13}O_2^+$  ( $m/z$  153.0910) в случае 35H-NBOH (**35**), по-видимому, также не очень благоприятно, что выражается в малоинтенсивных сигналах этого иона, зарегистрированного в спектрах ДИС при различных значениях SE. В то же время, наличие сигнала катиона  $C_9H_{13}O_2^+$  ( $m/z$  153.0910) позволяет однозначно дифференцировать 35H-NBOH (**35**) среди остальных позиционных изомеров (рисунок 3.47). Другим важным признаком 3,5-положения является наличие в спектрах ДИС сигнала катиона иминия  $C_8H_{10}NO^+$  ( $m/z$  136.0757), образующегося в результате  $\beta$ -разрыва углерод-углеродной связи этанаминовой группировки. В отличие от серий соединений NBOMe (F) и NBHal, этот сигнал малоинтенсивен, однако позволяет надежно дифференцировать 3,5-изомер среди других изомеров серии NBOH.

Важной особенностью, характерной только для соединений серии NBOH, является наличие в спектрах ДИС сигнала катиона  $C_{10}H_{16}NO_2^+$  ( $m/z$  182.1176), проявляющего различную интенсивность для разных позиционных изомеров, что позволяет использовать этот сигнал для их дифференциации (рисунки 3.46 и 3.47). Для 35H-NBOH (**35**) сигнал катиона  $C_{10}H_{16}NO_2^+$  ( $m/z$  182.1176) является наиболее интенсивным, в особенности при SE 10

и 15 эВ, что позволяет надежно дифференцировать 3,5-изомер среди остальных изомеров серии NBOH.

Разрыв связи C–N между аминогруппой и 2-гидроксизамещенным бензильным фрагментом соединений NBOH обуславливает образование иона  $C_9H_{16}NO_2^+$  ( $m/z$  194.1176), сигнал которого наблюдается в спектре ДИС 3,5-диметоксиизомера, и, несмотря на невысокую интенсивность, может служить дополнительным критерием для идентификации 35H-NBOH (**35**) (рисунки 3.46 и 3.47). Следует отметить, что образование иона  $C_9H_{16}NO_2^+$  ( $m/z$  194.1176), характерно также и для всех соединений серии NBOMe, что было описано в п. 3.2.4.2.

#### 3.5.4.2. Алгоритм дифференциации изомеров серии NBOH на основе спектров ДИС

Для изучения возможности дифференциации позиционных изомеров серии NBOH (соединения **31–35**) на основе их ДИС спектров были оценены относительные интенсивности сигналов основных характерных ион-продуктов. Ключевые для идентификации изомеров ионы и значения относительных интенсивностей их сигналов приведены в таблице 3.18.

Таблица 3.18 – Относительные интенсивности сигналов характерных ионов в спектрах ДИС позиционных изомеров NBOH при значении SE 10 эВ (%), скорректированные на интенсивность сигнала базового пика (100%)

Соединения	Ион-продукты ( $m/z$ ) и относительные интенсивности их сигналов (%)						
	182.1176	165.0910	107.0497	271.1329	153.0910	136.0757	194.1176
23-NBOH ( <b>31</b> )	<b>46</b>	<b>28</b>	<b>13</b>	1	-	-	-
24-NBOH ( <b>32</b> )	<b>15</b>	<b>83</b>	<b>8</b>	< 1	-	-	-
26-NBOH ( <b>33</b> )	<b>14</b>	<b>51</b>	<b>6</b>	-	-	-	-
34-NBOH ( <b>34</b> )	<b>57</b>	<b>76</b>	<b>31</b>	<b>8</b>	-	-	-
35-NBOH ( <b>35</b> )	<b>97</b>	<b>28</b>	<b>28</b>	1	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>

Примечание. Относительные интенсивности сигналов ионов, которые наиболее важны для дифференциации соединений, выделены жирным шрифтом.

Из данных таблицы 3.18 видно, что ключевыми для идентификации изомеров являются ионы с  $m/z$  182.1176,  $m/z$  165.0910 и  $m/z$  107.0497, соотношение интенсивностей сигналов которых позволяет дифференцировать все позиционные изомеры серии NBOH.

Наличие максимального по интенсивности среди изомеров (97%) сигнала иона  $C_{10}H_{16}NO_2^+$  ( $m/z$  182.1176), сигналов ионов  $C_{10}H_{13}O_2^+$  ( $m/z$  165.0910) и  $C_7H_7O_2^+$  ( $m/z$  107.0497), одинаковых по значениям относительной интенсивности (28%), а также сигналов катионов  $C_9H_{13}O_2^+$  ( $m/z$  153.0910),  $C_8H_{10}NO^+$  ( $m/z$  136.0757) и  $C_{11}H_{16}NO_2^+$  ( $m/z$  194.1176), характерных только для спектра 3,5-диметоксиизомера, позволяют легко отличить 35H-NBOH (**35**) от остальных изомеров серии NBOH.

Относительная интенсивность сигналов иона 182.1176 достаточно высока для 3,4- и 2,3- изомерных соединений серии NBOH и составляет 57% и 46% соответственно. Различить эти изомеры возможно также на основании сравнения относительной интенсивности сигналов ионов  $C_{10}H_{13}O_2^+$  ( $m/z$  165.0910) и  $C_7H_7O_2^+$  ( $m/z$  107.0497), значения которых значительно выше для 3,4- типа замещения. И наконец, дополнительным критерием идентификации 34Н-NBOH (**34**) может служить высокое значение относительной интенсивности сигнала иона с  $m/z$  271.1329 в спектре этого изомера.

Величины относительной интенсивности сигналов иона 182.1176 для изомеров 24Н-NBOH (**32**) и 26Н-NBOH (**33**) практически одинаковы (15% и 14% соответственно), что не позволяет отличить эти позиционные изомеры. Дифференциации 2,4- и 2,6- типов замещения возможна на основании сравнительной оценки относительной интенсивности сигналов ионов  $C_{10}H_{13}O_2^+$  ( $m/z$  165.0910) и  $C_7H_7O_2^+$  ( $m/z$  107.0497), значения которых выше для 24Н-NBOH (**32**).

Таким образом, при проведении анализа с источником ионизации электрораспылением дифференциация позиционных изомеров серии NBOH (соединения **31-35**) возможна с помощью спектров ДИС без необходимости получения дериватов.

### **3.6. Оценка результатов измерений масс-спектров ИЭ и спектров ДИС определяемых соединений**

Для достоверной дифференциации изомерных соединений с помощью спектральных данных, нами были рассчитаны средние значения относительных интенсивностей сигналов характеристических ионов позиционных изомеров всех шести серий, а также их доверительные интервалы, вычисленные с доверительной вероятностью 95%, что обычно принято в научной литературе [83].

Полученные результаты измерений масс-спектров ИЭ были гарантированы высокой повторяемостью масс-спектральных данных (по 6 измерений на трех приборах) и приведены в таблицах 1-6 Приложения 1. Полученные результаты измерений спектров ДИС для всех экспериментов также были гарантированы высокой повторяемостью спектральных данных (количество проведенных экспериментов не менее 15) и приведены в таблицах 7-11 Приложения 1. Относительные стандартные отклонения, определенные по изменениям интенсивностей сигналов ионов, для масс-спектров ИЭ и спектров ДИС во всех случаях составляли не более 4,2% и 4,5% соответственно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Синтезированы 29 легальных *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов серий NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr и NBOH, 39 их дериватов и 34 промежуточных соединений, установлена и доказана химическая структура 106 соединений методами ГХ/МС, ВЭЖХ/МСВР, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>19</sup>F ЯМР спектроскопии, элементного анализа.
2. Осуществлено хроматографическое разделение позиционных изомеров по бензольному кольцу фенилэтильного фрагмента *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов серий NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr и NBOH методами газовой и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Дифференциация методом ГХ (ГХ/МС) возможна с использованием хроматографической колонки типа HP-5 в условиях изотермического режима (210 °С). Рассчитаны индексы удерживания, что является дополнительной точкой идентификации методом ГХ (ГХ/МС). Дифференциация методом ВЭЖХ осуществляется по параметрам хроматографического удерживания в условиях изократического режима при 15% (об.) содержании ацетонитрила на хроматографической колонке Bonus RP.
3. На основе МС и МС/МС-спектров высокого разрешения изучены закономерности масс-спектрометрического распада *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов шести серий в результате электронной ионизации и в условиях диссоциации, индуцируемой соударением. Установлено, что под действием ИЭ фрагментация протекает по одним и тем же направлениям для позиционных изомеров всех шести серий NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr и NBOH. Основные пути фрагментации в спектрах ДИС протонированных молекул позиционных изомеров шести серий неодинаковы и имеют ряд особенностей, связанных с природой заместителя, находящегося в *орто*-положении *N*-бензильного фрагмента молекулы.
4. Изучены особенности протекания перегруппировки Мак-Лафферти в источнике ИЭ на примере некоторых *N*-((2-замещенных)бензил)фенилэтанаминов с помощью масс-спектрометрии низкого и высокого разрешений. Установлена возможность протекания этой перегруппировки в случае позиционных изомеров *N*-((2-замещенных)бензил)фенилэтанаминов с занятыми обоими *орто*-положениями фенилэтильного фрагмента молекулы, что позволяет пересмотреть предыдущие знания о перегруппировке Мак-Лафферти.
5. Дифференциация позиционных изомеров *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов на основе масс-спектров ИЭ возможна для серий NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl только в случае регистрации как спектра самого соединения, так и

спектра его *N*-ацильного деривата, для серии NBBr - без необходимости получения дериватов. Дифференциация термолabileльных изомеров NBOH осуществима только при регистрации масс-спектров ИЭ их ТФА дериватов. Дифференциация позиционных изомеров на основании ДИС спектров с использованием источника ИЭР, осуществима без необходимости получения дериватов в диапазоне энергий столкновений 10-25 эВ.

6. Определены аналитические характеристики 72 соединений в виде хроматографических параметров удерживания и спектральных данных; данные индексов удерживания и масс-спектров ИЭ соединений и их дериватов внесены в электронную библиотеку масс-спектров электронной ионизации «EKBDUGS», что позволит идентифицировать запрещенные позиционные изомеры *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов серий NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr и NBOH при проведении исследований в лабораториях, занимающихся определением наркотических средств.

7. Разработан единый подход и предложен алгоритм дифференциации позиционных изомеров *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов серий NBOMe, NBOMe (F), NBF, NBCl, NBBr и NBOH с использованием методов газовой и высокоэффективной жидкостной хроматографии, а также масс-спектрометрии низкого и высокого разрешений, что позволит избежать ошибок идентификации определяемых соединений при проведении лабораторного анализа.

#### **Перспективы дальнейшей разработки темы исследований:**

1. На основе предложенных подходов и методов, а также информационного массива аналитических данных планируется изучение *N*-(2-замещенных)бензил-2-(триметоксифенил)этанаминов аналогичных серий с целью достоверной идентификации запрещенных позиционных изомеров в лабораториях, занимающихся определением наркотических средств.

2. Совместно со специалистами по биоанализу *in vitro* и фармакологами начато и планируется дальнейшее изучение свойств легальных позиционных изомеров *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов с целью их возможного применения в качестве препаратов от нейродегенеративных расстройств.

3. Предполагается разработать методический подход для обнаружения метаболитов изучаемых *N*-((2-замещенных)бензил)фенилэтанаминов в биоматериале с использованием методов хроматографии и масс-спектрометрии.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ИСТОЧНИКОВ**

1. Habrdova, V. Screening for and validated quantification of phenethylamine-type designer drugs and mescaline in human blood plasma by gas chromatography/mass spectrometry / V. Habrdova, F.T. Peters, D.S. Theobald, H.H. Maurer // *Journal of Mass Spectrometry*. – 2005. – V. 40. – P. 785.
2. Shulgin, A. ПИКАЛ: A Chemical Love Story / A. Shulgin, A. Shulgin. - Transform Press, Berkeley, California, 1991. – 927 p.
3. Ewald, A.H. Designer drugs 2,5-dimethoxy-4-bromoamphetamine (DOB) and 2,5-dimethoxy-4-bromomethamphetamine (MDOB): Studies on their metabolism and toxicological detection in rat urine using gas chromatographic/mass spectrometric techniques / A.H. Ewald, G. Fritschi, W.R. Bork, H.H. Maurer // *Journal of Mass Spectrometry*. – 2006. – V. 41. – P. 487.
4. Katagi, M. Update on clandestine amphetamines and their analogues recently seen in Japan / M. Katagi, H. Tsuchihashi // *Journal of Health Sciences*. – 2002. – V. 48. – P. 14.
5. Maher, H.M. GC–MS and GC–IRD studies on dimethoxyamphetamines (DMA): Regioisomers related to 2,5-DMA / H.M. Maher, T. Awad, J. DeRuiter, C.R. Clark // *Forensic Science International*. – 2009. – V. 192. – P. 115.
6. Zaitso, K. Discrimination and identification of the six aromatic positional isomers of trimethoxyamphetamine (TMA) by gas chromatography–mass spectrometry (GC–MS) / K. Zaitso, M. Katagi, H. Kamata, T. Kamata, N. Shima, A. Miki, T. Iwamura, H. Tsuchihashi // *Journal of Mass Spectrometry*. – 2008. – V. 43. – P. 528.
7. Theobald, D.S. Studies on the toxicological detection of the designer drug 4-bromo-2,5-dimethoxy- $\beta$ -phenethylamine (2C-B) in rat urine using gas chromatography–mass spectrometry / D.S. Theobald, G. Fritschi, H.H. Maurer // *Journal of Chromatography B*. – 2007. – V. 846. – P. 374.
8. Theobald, D.S. New designer drug 4-iodo-2,5-dimethoxy- $\beta$ -phenethylamine (2C-I): Studies on its metabolism and toxicological detection in rat urine using gas chromatographic/mass spectrometric and capillary electrophoretic/mass spectrometric techniques / D.S. Theobald, M. Pütz, E. Schneider, H.H. Maurer // *Journal of Mass Spectrometry*. – 2006. – V. 41. – P. 872.
9. Theobald, D.S. New designer drug 2,5-dimethoxy-4-ethylthio- $\beta$ -phenethylamine (2C-T-2): studies on its metabolism and toxicological detection in rat urine using gas chromatography/mass spectrometry / D.S. Theobald, R.F. Staack, M. Puetz, H.H. Maurer // *Journal of Mass Spectrometry*. – 2005. – V. 40. – P. 1157.
10. Zuba, D. Identification and characterization of 2,5-dimethoxy-4-nitro- $\beta$ -phenethylamine (2C-N) – a new member of 2C series of designer drug / D. Zuba, K. Sekuła, A. Buczek // *Forensic Science International*. – 2012. – V. 222. – P. 298.

11. Theobald, D.S. Studies on the metabolism and toxicological detection of the designer drug 2,5-dimethoxy-4-methyl- $\beta$ -phenethylamine (2C-D) in rat urine using gas chromatographic/mass spectrometric techniques / D.S. Theobald, H.H. Maurer // *Journal of Mass Spectrometry*. – 2006. – V. 41. – P. 1509.
12. Wink, C.S.D. Biotransformation and detectability of the designer drug 2,5-dimethoxy-4-propylphenethylamine (2C-P) studied in urine by GCMS, LC-MSn, and LC-high-resolution-MSn / C.S.D. Wink, M.R. Meyer, T. Braun, A. Turcant, H.H. Maurer // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2015. – V. 407. – P. 831.
13. Takahashi, M. Analysis of phenethylamines and tryptamines in designer drugs using gas chromatography–mass spectrometry / M. Takahashi, M. Nagashima, J. Suzuki, T. Seto, I. Yasuda, T. Yoshida // *Journal of Health Sciences*. – 2008. – V. 54 (1). – P. 89.
14. Zuba, D. Identification and characterization of 2,5-dimethoxy-3,4-dimethyl- $\beta$ -phenethylamine (2C-G) – a new designer drug / D. Zuba, K. Sekuła // *Drug Testing and Analysis*. – 2013. – V. 5. – P. 549.
15. Glennon, R.A. III. Serotonin Receptor Affinities of Psychoactive Phenalkylamine Analogues / R.A. Glennon, S.M. Liebowitz, G.M. Anderson // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1980. – V. 23 (3). – P. 294–299.
16. Glennon, R.A. Binding of Phenylalkylamine Derivatives at 5-HT<sub>1C</sub> and 5-HT<sub>2</sub> Serotonin Receptors: Evidence for a Lack of Selectivity / R.A. Glennon, R. Raghupathi, P. Bartyzel, M. Teitler, S. Leonhardt // *Journal of Medical Chemistry*. – 1992. – V. 35. – P. 734–740.
17. Seggel, M. A Structure-Affinity Study of the Binding of 4-Substituted Analogues of 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminopropane at 5-HT<sub>2</sub> Serotonin Receptors / M. Seggel, M.Y. Yousif, R.A. Lyon, M. Titeler, B.L. Roth, E.A. Suba, R.A. Glennon // *Journal of Medical Chemistry*. – 1990. – V. 33. – P. 1032–1036.
18. Blaazer, A.R. Structure-activity relationships of phenylalkylamines as agonist ligands for 5-HT<sub>2A</sub> receptors / A.R. Blaazer, P. Smid, C.G. Kruse // *ChemMedChem*. – 2008. – V. 3 (9). – P. 1299–1309.
19. Braden, M.R. Molecular interaction of serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor residues Phe339(6.51) and Phe340(6.52) with superpotent N-benzyl phenethylamine agonists / M.R. Braden, J.C. Parrish, J.C. Naylor, D.E. Nichols // *Molecular Pharmacology*. – 2006. – V. 70 (6). – P. 1956–1964.
20. Rickli, A. Receptor interaction profiles of novel N-2-methoxybenzyl (NBOME) derivatives of 2,5-dimethoxy-substituted phenethylamines (2C drugs) / A. Rickli, D. Luethi, J. Reinisch, D. Buchy, M.C. Hoener, M.E. Liechtia // *Neuropharmacology*. – 2015. – V. 99. – P. 546–553.

21. Heim, R. Synthese und Pharmakologie potenter 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptoragonisten mit N-2-Methoxybenzyl-Partialstruktur. Entwicklung eines neuen Struktur-Wirkungskonzepts. Ph.D. Dissertation. Freie Universität Berlin, Berlin, Germany; 2003. – 337 p.
22. Elmore, J.S. Comparative neuropharmacology of *N*-(2-methoxybenzyl)-2,5-dimethoxyphenethylamine (NBOMe) hallucinogens and their 2C counterparts in male rats / J.S. Elmore, A.M. Decker, A. Sulima, K.C. Rice, J.S. Partilla, B.E. Blough, M.H. Baumann // *Neuropharmacology*. – 2018. – V.142. – P. 240–250.
23. Poklis, J.L. Postmortem detection of 25I-NBOMe [2-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-*N*-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine] in fluids and tissues determined by high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry from a traumatic death / J.L. Poklis, K.G. Devers, E.F. Arbefeville, J.M. Pearson, E. Houston, A. Poklis // *Forensic Science International*. – 2014. – V. 234. – P. 14-20.
24. Boumrah, Y. In vitro characterization of potential CYP- and UGTderived metabolites of the psychoactive drug 25B-NBOMe using LC high resolution MS / Y. Boumrah, L. Humbert, M. Phanithavong, K. Khimeche, A. Dahmani, D. Allorge // *Drug Testing and Analysis*. – 2016. – V. 8 (2). – P. 248-256.
25. Uchiyama, N. Two new synthetic cannabinoids, AM-2201 benzimidazole analog (FUBIMINA) and (4-methylpiperazin-1-yl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone (MEPIRAPIM), and three phenethylamine derivatives, 25H-NBOMe 3,4,5-trimethoxybenzyl analog, 25BNBOMe, and 2C-N-NBOMe, identified in illegal products / N. Uchiyama, Y. Shimokawa, S. Matsuda, M. Kawamura, R. Kikura-Hanajiri, Y. Goda // *Forensic Toxicology*. – 2013. – V. 32 (1). – P. 105-115.
26. Wood, D.M. Prevalence of use and acute toxicity associated with the use of NBOMe drugs / D.M. Wood, R. Sedefov, A. Cunningham, P.I. Dargan // *Clinical Toxicology (Philadelphia, PA)*. – 2015. – V. 53 (2). – P. 85-92.
27. dos Santos Moreira, A.M. NBOMe compounds: an overview about analytical methodologies aiming their determination in biological matrices / A.M. dos Santos Moreira, H.L. de Oliveira, J.F. Allochio Filho, D.H. Ângulo Florez, M.M. Cordeiro Borges, V. Lacerda Jr., Wanderson Romão, K. Bastos Borges // *Trends in Analytical Chemistry*. – 2019. – V. 114. – P. 260–277.
28. Zuba, D. 25C-NBOMe - new potent hallucinogenic substance identified on the drug market / D. Zuba, K. Sekula, A. Buczek // *Forensic Science International*. – 2013. – V. 227 (1-3). – P. 7-14.
29. Glennon, R.A. Influence of amine substituents on 5-HT<sub>2A</sub> versus 5-HT<sub>2C</sub> binding of phenylalkyl- and indolylalkylamines / R.A. Glennon, M. Dukat, M. El-Bermawy, H. Law, J. De Los Angeles, M. Teitler, A. King, K. Herrick-Davis // *Journal of Medical Chemistry*. – 1994. – V. 37 (13). – P. 1929–1925.

30. Papoutsis, I. 25B-NBOMe and its precursor 2C-B: modern trends and hidden dangers / I. Papoutsis, P. Nikolaou, M. Stefanidou, C. Spiliopoulou, S. Athanaselis // *Forensic Toxicology*. – 2015. – V. 33. – P. 1.
31. Poklis, J.L. Analysis of 25INBOMe, 25B-NBOMe, 25C-NBOMe and other dimethoxyphenyl-*N*-[(2-methoxyphenyl) methyl]ethanamine derivatives on blotter paper / J.L. Poklis, S.A. Raso, K.N. Alford, A. Poklis, M.R. Peace // *Journal of Analytical Toxicology*. – 2015. – V. 39. – P. 617.
32. Caspar, A.T. Studies on the metabolism and toxicological detection of the new psychoactive designer drug 2-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-*N*-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine (25I-NBOMe) in human and rat urine using GC-MS, LC-MSn, and LC-HRMS/MS / A.T. Caspar, A.G. Helfer, J. A. Michely, V. Auwärter, S. D. Brandt, M.R. Meyer, H.H. Maurer // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2015. – V. 407. – P. 6697.
33. Madsen, G. NBOMe hallucinogenic drug exposures reported to the Danish Poison Information Centre / G. Madsen, T.S. Petersen, K.P. Dalhoff // *Danish Medicfaj Journal* – 2017. – V. 64 (6). – P. 2–4.
34. Poklis, J.L. Determination of 4-bromo-2,5-dimethoxy-*N*-[(2-methoxyphenyl) methyl]-benzeneethanamine (25B-NBOMe) in serum and urine by high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry in a case of severe intoxication / J.L. Poklis, C.R. Nanco, M.M. Troendle, C.E. Wolf, A. Poklis // *Drug Testing and Analysis*. – 2014. – V. 6. – P. 764.
35. Andreasen, M.F. A fatal poisoning involving 25C-NBOMe / M.F. Andreasen, R. Telving, I. Rosendal, M.B. Eg, J.B. Hasselstrøm, L.V. Andersen // *Forensic Science International*. – 2015. – V. 251. – P. 1.
36. Постановление Правительства РФ от 30 июня 1998 г. N 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» с изменениями и дополнениями: офиц. текст. – М.: Гарант, 2022. – 35 с.
37. Casale, J.F. Characterization of eleven 2,5-dimethoxy-*N*-(2-methoxybenzyl)phenethylamine (NBOMe) derivatives and differentiation from their 3- and 4-methoxybenzyl analogues – part I / J.F. Casale, P.A. Hays // *Microgram Journal*. – 2012. – V. 9 (2). – P. 84.
38. Hays, P.A. Characterization of eleven 2,5-dimethoxy-*N*-(2-methoxybenzyl)phenethylamine – (NBOMe) derivatives and differentiation from their 3- and 4-methoxybenzyl analogues – part II / P.A. Hays, J.F. Casale // *Microgram Journal*. – 2014. – V. 11. – P. 13.
39. Sekuła, K. Structural elucidation and identification of a new derivative of phenethylamine using quadrupole time-of-flight mass spectrometry / K. Sekuła, D. Zuba // *Rapid Communication in Mass Spectrometry*. – 2013. – V. 27. – P. 2081.

40. Jensen, A.A. The selective 5-HT<sub>2A</sub> receptor agonist 25CN-NBOH: Structure-activity relationship, *in vivo* pharmacology, and *in vitro* and *ex vivo* binding characteristics of [<sup>3</sup>H]25CN-NBOH / A.A. Jensen, A.L. Halberstadt, E. Märcher-Rørsted, A.U. Odland, M. Chatha, N. Speth, G. Liebscher, M. Hansen, H. Bräuner-Osborne, M. Palner, J.T. Andreasen, J.L. Kristensen // *Biochemical Pharmacology*. – 2020. – V. 177. – P. 113979.
41. Yu, J.S. MS-Based Molecular Networking of Designer Drugs as an Approach for the Detection of Unknown Derivatives for Forensic and Doping Applications: A Case of NBOME Derivatives / J.S. Yu, H. Seo, G.B. Kim, J. Hong, H.H. Yoo // *Analytical Chemistry*. – 2019. – V. 91 (9). – P. 5483–5488.
42. Kim, J.H. In Vitro Metabolism of 25B-NBF, 2-(4-Bromo-2,5-Dimethoxyphenyl)-N-(2-Fluorobenzyl)ethanamine, in Human Hepatocytes Using Liquid Chromatography(-)Mass Spectrometry / J.H. Kim, S. Kim, J. Lee, S. In, Y.Y. Cho, H.C. Kang, J.Y. Lee, H.S. Lee // *Molecules*. – 2019. – V. 24 (4).
43. Jensen, A.A. Detailed Characterization of the In Vitro Pharmacological and Pharmacokinetic Properties of N-(2-Hydroxybenzyl)-2,5-Dimethoxy-4-Cyanophenylethylamine (25CN-NBOH), a Highly Selective and Brain-Penetrant 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Agonist / A.A. Jensen, J.D. McCorvy, S. Leth-Petersen, C. Bundgaard, G. Liebscher, T.P. Kenakin, H. Bräuner-Osborne, J. Kehler, J.L. Kristensen // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2017. – V. 361 (3). – P. 441-453.
44. Pottie, E. Identification of psychedelic new psychoactive substances (NPS) showing biased agonism at the 5-HT<sub>2A</sub>R through simultaneous use of beta-arrestin 2 and miniGalphaq bioassays / E. Pottie, P. Dedecker, C.P. Stove // *Biochemical Pharmacology*. – 2020. – V. 182. – P. 114251.
45. Pottie, E. Serotonin 2A Receptor (5-HT<sub>2A</sub>R) Activation by 25H-NBOME Positional Isomers: In Vitro Functional Evaluation and Molecular Docking / E. Pottie, O.V. Kupriyanova, A.L. Brandt, R.B. Laprairie, V.A. Shevyrin, C.P. Stove // *ACS Pharmacology & Translational Science*. – 2021. – V. 4 (2). – P. 479-487.
46. Pottie, E. Synthesis and Functional Characterization of 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-N-(2-fluorobenzyl)ethanamine (25H-NBF) Positional Isomers / E. Pottie, O.V. Kupriyanova, V.A. Shevyrin, C.P. Stove // *ACS Chemical Neuroscience*. – 2021. – V. 12(9). – P. – 1667-1673.
47. Kikura-Hanajiri, R. Chapter 97 - New Designer Drugs in Japan. In book: *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*. / R. Kikura-Hanajiri. - Academic Press. 2016. – V.2. – P. 1055-1065.
48. Ordinance amending the Ordinance (1992:1554) on the control of narcotic drugs. Swedish Government 2015. Accessed February, 2021. <https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/tris/en/index.cfm/search/?trisaction=search.detail&year=2015&num=686&mLang=EN>

49. Enumeration of narcotic drugs, psychotropic substances and their precursors that shall be subject to control in the Russian Federation. Decision of the Government of the Russian Federation 1998-2020; <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102053928>. Accessed November, 2021.
50. Westphal, F. Analytical characterization of four new orthomethoxybenzylated amphetamine-type designer drugs / F. Westphal, U. Girreser, D. Waldmüller // *Drug Testing and Analysis*. – 2015. – V. 8 (9). – P. 910-919.
51. Shevyrin, V. Mass spectrometric properties of *N*-(2-methoxybenzyl)-2-(2,4,6-trimethoxyphenyl)ethanamine (2,4,6-TMPEA-NBOMe), a new representative of designer drugs of NBOMe series and derivatives thereof / V. Shevyrin, O. Kupriyanova, A.T. Lebedev, V. Melkozerov, O. Eltsov, Y. Shafran, Y. Morzherin, R. Sadykova // *Journal of Mass Spectrometry*. – 2016. – V. 51 (10). – P. 969-979.
52. Еремин, С.К. Анализ наркотических средств / С.К. Еремин, Б.Н. Изотов, Н.В. Веселовская. – М.: Мысль, 1993. – 272 с.
53. Рекомендуемые методы обнаружения и анализа амфетамина, метамфетамина и их замещенных по циклу аналогов в конфискованных материалах. Руководство для национальных лабораторий экспертизы наркотиков. ООН: Нью-Йорк, 2007, 92 с. (URL: [https://www.unodc.org/documents/scientific/Recommended\\_methods\\_for\\_the\\_identification\\_and\\_analysis\\_of\\_Amphetamine\\_Methamphetamine\\_in\\_SM-R.pdf](https://www.unodc.org/documents/scientific/Recommended_methods_for_the_identification_and_analysis_of_Amphetamine_Methamphetamine_in_SM-R.pdf) дата обращения 25.04.2022).
54. Рекомендуемые методы идентификации и анализа синтетических катинонов в изъятых материалах. Руководство для национальных лабораторий экспертизы наркотиков. ООН: (URL: [https://www.unodc.org/documents/scientific/STNAR49\\_Synthetic\\_Cathinones\\_R.pdf](https://www.unodc.org/documents/scientific/STNAR49_Synthetic_Cathinones_R.pdf) дата обращения и25.04.2022). Нью-Йорк, 2016, 48с.
55. Сорокин, В.И. Криминалистическое исследование героина. Методические рекомендации. / В.И. Сорокин, Г.В. Любецкий, М.А. Макаров, М.А. Дроздов, М.В. Чибисова, В.П. Мелкозеров, И.Э. Чефранов, Е.А. Симонов // *Новые лекарственные препараты*. – 2006. – №1. – С. 46-83.
56. Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cocaine in Seized Materials. UNITED NATIONS New York, 2012, 48 pp. (URL: [https://www.unodc.org/documents/scientific/Cocaine\\_Manual\\_Rev\\_1.pdf](https://www.unodc.org/documents/scientific/Cocaine_Manual_Rev_1.pdf) дата обращения 26.04.2022).
57. Recommended Methods for Testing Opium, Morphine and Heroin. UNITED NATIONS New York, 1998, 82 pp. (URL: <https://www.unodc.org/pdf/publications/st-nar-29-rev1.pdf> дата обращения 26.04.2022).
58. Симонов, Е.А. Наркотические средства и психотропные вещества, контролируемые на территории Российской Федерации. / Е.А. Симонов, Л.Ф. Найденова, С.А. Ворнаков. – М.: Интерлаб, 2003. – 411 с.

59. Руденко, Б.А. Химико-аналитическое определение наркотических и допинговых средств / Б.А. Руденко, А.Е. Коваленко, К.А. Галузин, Г.И. Руденко, Д.А. Кардонский, Д.А. Гришин, А.А. Еганов - М.: Нарконет, 2007. – 368 с.
60. Столяров, Б.В. Практическая газовая и жидкостная хроматография / Б.В. Столяров, И.М. Савинов, А.Г. Витенберг, Л.А. Карцова, И.Г. Зенкевич, В.И. Колмановский, Ю.А. Каламбет - СПб.: Изд-во С.-Петербург. ун-та, 2002. – С. 249–252.
61. Лебедев, А.Т. Масс-спектрометрия в органической химии / А.Т. Лебедев. – М.: Бином, 2003. – 493 с.
62. Журкович, И.К. Общая характеристика современных методик анализа. Пример масс-спектрометрии и хромато-масс-спектрометрии / И.К. Журкович, Б.Л. Мильман // Журнал аналитической химии. – 2009. – Т. 64 (10). – С. 1012–1021.
63. Мильман, Б.Л. Введение в химическую идентификацию / Б.Л. Мильман. - СПб.: ВВМ, 2008. – 180 с.
64. Сильверстейн, Р. Спектрометрическая идентификация органических соединений / Р. Сильверстейн, Ф. Вебстер, Д. Кимл. - М.: Бином. Лаборатория знаний, 2011. – 557 с.
65. «Экспертное исследование производных амфетамина. Методические рекомендации», М.: ЭКЦ МВД России, 1998 г. Утверждены ПККН при Министерстве здравоохранения Российской Федерации, Протокол №7/61-97 от 20.10.1997 г.
66. «Экспертное исследование наркотических средств, получаемых из фенилпропаноламина. Методические рекомендации». Утверждены ПККН при Министерстве здравоохранения Российской Федерации, Протокол №1/87-2003 г от 16 января 2003 г.
67. «Экспертное исследование наиболее распространенных «структурных аналогов» наркотических средств и психотропных веществ». Информационное письмо для экспертных подразделений. БЭКО ФСКН России по Свердловской области, ГУВД по Свердловской области ЭКЦ МВД РФ, Екатеринбург, 2010.
68. Jankovics, P. Identification and characterization of the new designer drug 4'-methylethcathinone (4-MEC) and elaboration of a novel liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) screening method for seven different methcathinone analogs / P. Jankovics, A. Váradi, L. Tölgyesi, S. Lohner, J. Németh-Palotás, H. Kőszegi-Szalai // Forensic Science International. – 2011. – V. 210 (1-3). – P. 213-220.
69. Gibbons, S. An analysis of the “legal high” mephedrone / S. Gibbons, M. Zloh // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2010. – V. 20 (14). – P. 4135-9.
70. Piette, V. Analysis of Illicit Amphetamine Seizures by Capillary Zone Electrophoresis / V. Piette, F. Parmentier // Journal Chromatography A. – 2002. – V. 979. – P. 345–352.

71. Vinogradova, V.I. Synthesis based on  $\beta$ -phenylethylamines. V. Synthesis and preliminary pharmacological screening of some phenylalkylamines and N-benzyltetrahydroisoquinolines / V.I. Vinogradova, T.I. Golodnyuk, M.S. Yunusov, G.A. Suleimanova, N. Tulyaganov // *Chemistry of Natural Compounds*. – 1993. – V. 29 (5). – P. 654-657.
72. Ameline, A. Identification and analytical characterization of seven NPS, by combination of <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy, GC-MS and UPLC-MS/MS®, to resolve a complex toxicological fatal case / A. Ameline, D. Garnier, L. Gheddar, C. Richevald, J. Gaulierd, J. Raul, P. Kintz // *Forensic Science International*. – 2019. – V. 298. – P. 140-148.
73. Bottinelli, C. GC-MS, GC-QTOF and NMR analyses to elucidate composition of 41 powders from an NPS collector / C. Bottinelli, K. Revelut, M. Hologne, Y. Gaillard, F. Bévalot // *Toxicologie Analytique et Clinique*. – 2019. – V. 31. – P. 275-282.
74. Ojanperä, I. Simultaneous identification and quantification of new psychoactive substances in blood by GC-APCI-QTOF MS coupled to nitrogen chemiluminescence detection without authentic reference standards / I. Ojanperä, S. Mesihää, I. Rasanen, A. Pelander, R.A. Ketola // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2016. – V. 408. – P. 3395-400.
75. Shevyrin, V. Identification and analytical characteristics of synthetic cannabinoids with an indazole-3-carboxamide structure bearing a *N*-1-methoxycarbonylalkyl group / V. Shevyrin, V. Melkozerov, A. Nevero, O. Eltsov, Y. Shafran, Y. Morzherin, A.T. Lebedev // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2015. – V. 407. – P. 6301-15.
76. Shevyrin, V. Synthetic cannabinoid 3-benzyl-5-[1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-indol-3-yl]-1,2,4-oxadiazole. The first detection in illicit market of new psychoactive substances / V. Shevyrin, V. Melkozerov, O. Eltsov, Y. Shafran, Y. Morzherin // *Forensic Science International*. – 2016. – V. 259. – P. 95-100.
77. Pasin, D. Characterization of hallucinogenic phenethylamines using high-resolution mass spectrometry for non-targeted screening purposes / D. Pasin, A. Cawley, S. Bidny, S. Fu // *Drug Testing and Analysis*. – 2017. – V. 9 (10). – P. 1620–1629.
78. Neto, J.C. Preventing misidentification of 25I-NBOH as 2C-I on routine GC-MS analyses / J.C. Neto, A.F.B. Andrade, R.A. Lordeiro, Y. Machado, M. Elie, F. Júnior, L.C. Arantes // *Forensic Toxicology*. – 2017. – V. 35. – P. 415–420.
79. Arantes, L.C. 25I-NBOH: a new potent serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor agonist identified in blotter paper seizures in Brazil / L.C. Arantes, E.F. Júnior, L.F. de Souza, A.C. Cardoso, T.L.F. Alcântara, L.M. Lião, Y. Machado, R.A. Lordeiro, J.C. Neto, A.F.B. Andrade // *Forensic Toxicology*. – 2017. – V. 35 (2). – P. 408-414.
80. Carvalho, T.C. Qualitative analysis of designer drugs by paper spray ionisation mass spectrometry (PSI-MS) / T.C. Carvalho, I.F. Oliveira, L.V. Tose, G. Vanini, J.B. Kill, A.C. Neto,

- L.F. Machado, J.C.L. Ambrosio, V. Lacerda Jr., B.G. Vaz, W. Romão // *Analytical Methods*. – 2016. – V. 8. – P. 614-620.
81. Brandt, S.D. Analytical characterization of bioactive *N*-benzylsubstituted phenethylamines and 5-methoxytryptamines / S.D. Brandt, S.P. Elliott, P.V. Kavanagh, N.M. Dempster, M.R. Meyer, H.H. Maurer, D.E. Nichols // *Rapid Communication in Mass Spectrometry*. – 2015. – V. 29. – P. 573–584.
82. Maher, H.M. GC-MS and GC-IRD studies on brominated dimethoxyamphetamines: Regioisomers related to 4-Br-2,5-DMA (DOB) / H.M. Maher, T. Awad, J. DeRuiter, C.R. Clark // *Drug Testing and Analysis*. – 2012. – V. 4 (7–8). – P. 591-600.
83. Almalki, A.J. Vapor phase GC-IR identification of regioisomeric *N*-methoxybenzyl-4-substituted-2,5-dimethoxyphenethylamines (NBOMe) / A.J. Almalki, L. Smith, C.R. Clark, J. DeRuiter // *Forensic Chemistry*. – 2019. – V. 16. - P.100181.
84. Almalki, A.J. GC-MS analysis of regioisomeric substituted *N*-benzyl-4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamines / A.J. Almalki, C.R. Clark, J. DeRuiter // *Forensic Chemistry*. – 2019. – V. 14. – P.100164.
85. Davidson, J.T. The differentiation of 2,5-dimethoxy-*N*-(*N*-methoxybenzyl)phenethylamine (NBOMe) isomers using GC retention indices and multivariate analysis of ion abundances in electron ionization mass spectra / J.T. Davidson, G.P. Jackson // *Forensic Chemistry*. – 2019. – V. 14. – P. 100160.
86. Almalki, A.J. Structure fragmentation studies of ring-substituted *N*-trifluoroacetyl-*N*-benzylphenethylamines related to the NBOMe drugs / A.J. Almalki, C.R. Clark, J. DeRuiter // *Rapid Communication in Mass Spectrometry*. – 2020. – V. 34 (4). – P. 8593.
87. Nichols, D.E. *N*-benzyl-5-methoxytryptamines as potent serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptor family agonists and comparison with a series of phenethylamine analogues / D.E. Nichols, M.F. Sassano, A.L. Halberstadt, L.M. Klein, S.D. Brandt, S.P. Elliott, W.J. Fiedler // *ACS Chemical Neuroscience*. – 2015. – V. 6 (7). – P. 1165-1175.
88. Almalki, A.J. GC-MS analysis of *N*-(bromodimethoxybenzyl)-2-, 3-, and 4-methoxyphenethylamines: Inverse analogues of the psychoactive 25B-NBOMe drug / A.J. Almalki, C.R. Clark, Y. Abiedalla, J. DeRuiter // *Forensic Chemistry*. – 2020. – V. 21. – P.100277.
89. Shriver, D.F. *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds* / Shriver D.F, Drezdron M.A. -John Wiley & Sons, 1986. – 326 p.
90. Simas, A.B.C. An expeditious and consistent procedure for tetrahydrofuran (THF) drying and deoxygenation by the still apparatus / A.B.C. Simas, V.L.P. Pereira, C.B. Barreto Jr., D.L. de Sales, L.L. de Carvalho // *Química Nova*. – 2009. – V. 32 (9). – P. 2473-2475.

91. Guy, M. The Henry reaction: spectroscopic studies of nitrile and hydroxylamine by-products formed during synthesis of psychoactive phenylalkylamines / M. Guy, S. Freeman, J. Alder, S.D. Brandt // *Central European Journal of Chemistry*. – 2008. – V. 6 (4). – P. 526–534.
92. Luzzio, F. The Henry reaction: recent examples / F. Luzzio // *Tetrahedron*. – 2001. – V. 57. – P. 915-945.
93. Parker, M.A. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Ring-Methylated Derivatives of 3,4-(Methylenedioxy)amphetamine (MDA) / M.A. Parker, D. Marona-Lewicka, D. Kurrasch, A.T. Shulgin, D.E. Nichols // *Journal of Medical Chemistry*. – 1998. – V. 41 (6). – P. 1001–1005.
94. Milhazes, N. Beta-nitrostyrene derivatives as potential antibacterial agents: a structure-property-activity relationship study / N. Milhazes, R. Calheiros, M.P. Marques, J. Carrido, M.N.D.S. Cordeiro, C. Rodrigues, S. Quinteira, C. Novais, L. Peixe, F. Borges // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2006. – V. 14 (12). – P. 4078–4088.
95. Chang, C.F. Total Synthesis of (±)-Armpavines and (±)-Nuciferines From (2-Nitroethyl)benzene Derivatives / C.F. Chang, C.Y. Huang, Y.C. Huang, K.Y. Lin, Y.J. Lee, C.J. Wang // *Synthetic Communications*. – 2010. – V. 40 (23). – P. 3452–3466.
96. Shen, L. Novel hybrids from lamellarin D and combretastatin A 4 as cytotoxic agents / L. Shen, X. Yang, B. Yang, Q. He, Y. Hu // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – V. 45 (1). – P. 11-18.
97. Nordlander, J.E. Friedel-Crafts acylation with *N*-(trifluoroacetyl)- $\alpha$ -amino acid chlorides. Application to the preparation of  $\beta$ -arylalkylamines and 3-substituted 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines / J.E. Nordlander, M.J. Payne, F.G. Njoroge, M.A. Balk, G.D. Laikos, V.M. Vishwanath // *Journal of Organic Chemistry*. – 1984. – V. 49 (22). – P. 4107–4111.
98. Zenkevich, I.G. System of retention indices for a linear temperature programming regime / I.G. Zenkevich, B.V. Ioffe // *Journal of Chromatography A*. – 1988. – V. 439 (2). – P. 185–194.
99. Ettre, L. Retention Index Expressions / L. Ettre // *Chromatographia*. – 2003. – V. 58. – P. 491-494.
100. Budahegyi, M. Twenty-fifth anniversary of the retention index system in gas-liquid chromatography / M. Budahegyi, E. Lombosi, T. Lombosi // *Journal of Chromatography A*. – 1983. – V. 271 (2). – P. 213-307.
101. Bangjie, C. The temperature dependence of retention indices in gas chromatography / C. Bangjie, P. Shaoyi // *Chromatographia*. – 1988. – V. 25 (8). – P. 731-734.
102. Павловский, А.А. Аномалии температурной зависимости газохроматографических индексов удерживания (обзор литературы) / А. А. Павловский, И. Г. Зенкевич // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Физика и химия*. – 2017. – Т. 4 (62). – Вып. 3. – С. 278-318.

103. Babushok, V.I. Retention Indices for Frequently Reported Compounds of Plant Essential Oils / V.I. Babushok, P. J. Linstrom, I. G. Zenkevich // *Journal of Physical and Chemical Reference Data*. – 2011. – V. 40 (4). – P. 043101.
104. Zenkevich, I.G. Prevention of a dangerous tendency in the presentation of the results of GC-MS identification / I.G. Zenkevich // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2013. – V. 405 (10). – P. 3075-3083.
105. Шевырин, В.А. 3-Нафтоилиндазолы и 2-нафтоилбензимидазолы – новые группы синтетических каннабиноидов: химическая структура, аналитические характеристики и идентификация первых представителей в составе курительных смесей, а также некоторых метаболитов в моче / В.А. Шевырин, М.А. Гоффенберг, В.П. Мелкозеров, А.С. Неверо, О.С. Ельцов, О.В. Куприянова, Ю.Ю. Моржерин // *Бутлеровские сообщения*. – 2014. – Т. 37 (1). – С. 156–169.
106. Zaikin, V.G. Review: Derivatization in mass spectrometry - 2. Acylation / V.G. Zaikin, J.M. Halket // *European Journal of Mass Spectrometry (Chichester)*. – 2003. – V. 9 (5). – P. 421–434.
107. Шевырин, В.А. Синтетические каннабиноиды в качестве новых психоактивных соединений. Установление структур, аналитические характеристики, методы определения и идентификация в объектах анализа наркотических средств / В.А. Шевырин. - М.: Издательство «Перо», 2015. – 607 с.
108. Шевырин, В.А. «Методические рекомендации по установлению химических структур новых психоактивных соединений и их структурной аналогии с наркотическими средствами и психотропными веществами» / В.А. Шевырин, В.П. Мелкозеров, О.В. Куприянова, Р.Г. Садыкова, Ю.Ю. Моржерин // Утверждены на методическом совете ФСКН России 21.12.2015.
109. Blachut, D. Electron ionization mass spectrometry as a tool for the investigation of the ortho effect in fragmentation of some Schiff bases derived from amphetamine analogs / D. Blachut, W. Danikiewicz, M. Olejnik, Z. Czarnocki // *Journal of Mass Spectrometry*. – 2004. – V. 39 (8). – P. 966-972.
110. Pelah Z. Mass spectrometry in structural and stereochemical problems - XXXIV: aromatic methyl and ethyl ethers / Z. Pelah, J. Wilson, M. Ohashi, H. Budzikiewicz, C. Djerassi // *Tetrahedron*. – 1963. – V. 19 (12). – P. 2233–2240.
111. Zuba, D. Analytical characterization of three hallucinogenic *N*-(2-methoxy)benzyl derivatives of the 2C-series of phenethylamine drugs / D. Zuba, K. Sekuła // *Drug Testing and Analysis*. – 2013. – V. 5. – P. 634–645.

112. Kingston, D.G.I. Intramolecular hydrogen transfer in mass spectra. II. The McLafferty rearrangement and related reactions / D.G.I. Kingston, J.T. Bursey, M.M. Bursey // *Chemical Reviews*. – 1974. – V. 74 (2) – P. 215.
113. Zuba, D. 25C-NBOMe – new potent hallucinogenic substance identified on the drug market / D. Zuba, K. Sekuła, A. Buczek // *Forensic Science International*. – 2013. – V. 227. – P. 7.
114. Bursey, J.T. Intramolecular hydrogen transfer in mass spectra. I. Rearrangements in aliphatic hydrocarbons and aromatic compounds / J.T. Bursey, M.M. Bursey, D.G.I. Kingston // *Chemical Reviews*. – 1973. – V. 73 (3) – P. 191.
115. McLafferty, F.W. *Interpretation of Mass Spectra*. 4th. University Science Books / F.W. McLafferty, F. Tureček. – Sausalito, California, 1993. – 361 p.
116. Florêncio, H. The mass spectra of dimethoxytoluenes / H. Florêncio, W. Heerma, G. Dijkstra // *Organic Mass Spectrometry*. – 1977. – V. 12 (5) – P. 269.
117. Karni, M. The 'even-electron rule' / M. Karni, A. Mandelbaum // *Organic Mass Spectrometry*. – 1980. – V. 15 (2) – P. 53.
118. Niessen, W.M.A. *Interpretation of MS–MS mass spectra of drugs and pesticides* / Niessen W.M.A., Correa C.R.A. – Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc, 2017. – 395 p.
119. Bialecki, J. An unprecedented rearrangement in collision-induced mass spectrometric fragmentation of protonated benzylamines / J. Bialecki, J. Ruzicka, A.B. Attygalle // *Journal of Mass Spectrometry*. – 2006. – V. 41 (9). – P. 1195-1204.
120. Kupriyanova, O.V. Synthesis and determination of analytical characteristics and differentiation of positional isomers in the series of *N*-(2-methoxybenzyl)-2-(dimethoxyphenyl)ethanamine using chromatography-mass spectrometry / O.V. Kupriyanova, V.A. Shevyrin, Y.M. Shafran, A.T. Lebedev, V.A. Milyukov, V.L. Rusinov // *Drug Testing and Analysis*. – 2020. – V. 12 (8). – P. 1154-1170.
121. McLafferty, F.W. Unimolecular Decompositions of Even-Electron Ions / F.W. McLafferty // *Organic Mass Spectrometry*. – 1980. – V. 15 (3) – P. 114-121
122. Kupriyanova, O.V. Potential of chromatography and mass spectrometry for the differentiation of three series of positional isomers of 2-(dimethoxyphenyl)-*N*-(2-halogenobenzyl)ethanamines / O.V. Kupriyanova, V.A. Shevyrin, Y.M. Shafran // *Drug Testing and Analysis*. – 2022. – V. 14 (6). – P. 1102-1115.
123. Lum, B.J. Identification of a new class of thermolabile psychoactive compounds, 4-substituted 2-(4-X-2, 5-dimethoxyphenyl)-*N*-[(2-hydroxyphenyl)methyl]ethanamine (25X-NBOH, X= Cl, Br, or I) by gas chromatography-mass spectrometry using chemical derivatization by heptafluorobutyric anhydride (HFBA) / B.J. Lum, T.A. Brettell, J.J. Brophy, D.B. Hibbert // *Forensic Chemistry*. – 2020. – V. 20. – P. 100266.

124. Fogarty, M.F. Letter to editor-NBOH derivatization for the analysis of seized drug casework by GC-MS / M.F. Fogarty, B.K. Logan, F.X. Diamond // *Journal of Forensic Sciences*. – 2019. – V. 64. – P. 958–960.

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1. СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНЫХ ИНТЕНСИВНОСТЕЙ СИГНАЛОВ ХАРАКТЕРИСТИЧЕСКИХ ИОНОВ С ДОВЕРИТЕЛЬНЫМИ ИНТЕРВАЛАМИ, РАССЧИТАННЫМИ С ДОВЕРИТЕЛЬНОЙ ВЕРОЯТНОСТЬЮ 95%**

Таблица 1 - Средние значения относительных интенсивностей сигналов характеристических ионов (%) в масс-спектрах ИЭ (70 эВ) соединений **NBOMe** и их производных с доверительными интервалами, рассчитанными с доверительной вероятностью 95%

Соединения	Основные ионы ( $m/z$ ) и средние значения относительных интенсивностей их сигналов (%) в спектрах соединений и их производных, скорректированные на интенсивность базовых пиков (100%)												
	150	91	270	151	152	136	107	301	121	164	397	300	447
25H-NBOMe (1)	43.90±0.14	28.05±0.23	4.30±0.10	6.71±0.09	6.24±0.08	1.21±0.05	1.65±0.05	0.025±0.002	100	-	-	-	-
23H-NBOMe (2)	45.20±0.05	30.10±2.37	6.93±0.14	5.23±0.14	0.67±0.02	4.63±0.14	2.25±0.06	0.0077±0.0008	100	-	-	-	-
24H-NBOMe (3)	36.07±0.18	27.27±0.29	0.13±0.01	11.77±0.29	19.93±0.14	0.27±0.01	0.94±0.01	0.20±0.01	100	-	-	-	-
26H-NBOMe (4)	47.40±1.29	34.80±0.65	0.81±0.02	9.40±0.22	2.35±0.15	0.67±0.02	1.27±0.05	0.41±0.02	100	-	-	-	-
34H-NBOMe (5)	44.95±0.15	27.83±0.23	0.0077±0.0008	13.25±0.15	11.35±0.15	0.54±0.02	4.40±0.10	0.13±0.01	100	-	-	-	-
35H-NBOMe (6)	47.25±0.12	29.10±0.25	0.0075±0.0008	7.35±0.12	1.61±0.02	3.65±0.12	1.33±0.02	0.45±0.02	100	-	-	-	-
25H-NBOMe-ТФА (87)	-	41.00±1.14	-	19.00±0.50	-	0.80±0.01	4.10±0.22	-	64.03±0.19	100	20.20±0.77	0.14±0.01	-
23H-NBOMe-ТФА (88)	-	76.70±1.08	-	11.10±0.50	-	25.10±0.50	9.20±0.22	-	100	96.10±0.90	10.05±0.57	2.10±0.04	-
24H-NBOMe-ТФА (89)	-	39.10±0.75	-	100	-	0.67±0.02	2.25±0.12	-	42.07±0.14	70.97±0.63	2.70±0.25	-	-
26H-NBOMe-ТФА (90)	-	88.90±1.43	-	88.80±0.65	-	1.21±0.05	5.00±0.22	-	56.60±0.25	100	5.00±0.12	0.27±0.01	-
34H-NBOMe-ТФА (91)	-	34.40±0.76	-	62.00±0.65	-	0.41±0.02	9.10±0.25	-	30.20±0.50	100	5.95±0.12	-	-
35H-NBOMe-ТФА (92)	-	56.00±1.14	-	7.10±0.43	-	1.75±0.06	5.70±0.12	-	83.13±0.57	100	10.40±0.60	2.05±0.03	-
25H-NBOMe-ПФП (93)	-	41.90±0.43	-	21.20±0.88	-	1.06±0.03	4.05±0.12	-	72.20±0.66	100	-	0.12±0.01	22.10±0.45
23H-NBOMe-ПФП (94)	-	65.10±0.25	-	9.80±0.66	-	21.17±0.63	8.10±0.12	-	100	83.90±0.74	-	1.72±0.07	9.23±0.19
24H-NBOMe-ПФП (95)	-	35.90±0.75	-	100	-	0.13±0.01	2.05±0.22	-	43.80±0.50	69.20±0.50	-	-	2.98±0.14
26H-NBOMe-ПФП (96)	-	79.00±0.65	-	86.10±0.66	-	1.21±0.05	4.95±0.12	-	63.00±0.66	100	-	0.67±0.02	4.15±0.08
34H-NBOMe-ПФП (97)	-	37.70±0.89	-	63.80±0.50	-	0.67±0.02	9.95±0.12	-	39.50±0.62	100	-	-	5.83±0.29
35H-NBOMe-ПФП (98)	-	56.40±0.90	-	8.20±0.25	-	1.88±0.04	6.17±0.07	-	96.20±0.50	100	-	2.15±0.09	10.20±0.25

Таблица 2 - Средние значения относительных интенсивностей сигналов характеристических ионов (%) в масс-спектрах ИЭ (70 эВ) соединений **NBOMe (F)** и их производных с доверительными интервалами, рассчитанными с доверительной вероятностью 95%

Соединения	Основные ионы ( $m/z$ ) и средние значения относительных интенсивностей их сигналов (%) в спектрах соединений и их производных, скорректированные на интенсивность базовых пиков (100%)											
	204	109	152	91	324	121	136	355	175	151	164	451
25H-NBOMe (F) (7)	86.90±0.54	39.05±0.13	36.90±0.10	5.91±0.10	2.25±0.06	6.95±0.12	2.25±0.10	1.17±0.05	-	-	-	-
23H-NBOMe (F) (8)	85.10±0.58	55.10±0.23	2.97±0.15	13.25±0.15	9.20±0.22	2.15±0.06	9.15±0.09	-	-	-	-	-
24H-NBOMe (F) (9)	70.17±0.46	48.07±0.19	81.96±0.54	9.10±0.09	0.30±0.01	13.25±0.15	0.44±0.01	0.20±0.01	-	-	-	-
26H-NBOMe (F) (10)	80.96±0.59	53.87±0.22	28.20±0.10	22.05±0.18	0.43±0.02	3.10±0.15	1.17±0.05	0.41±0.02	-	-	-	-
34H-NBOMe (F) (11)	72.20±0.55	48.02±0.17	46.02±0.16	4.10±0.12	-	1.12±0.03	0.47±0.02	0.13±0.01	-	-	-	-
35H-NBOMe (F) (12)	89.89±0.65	55.90±0.20	11.95±0.20	7.95±0.12	0.42±0.02	2.20±0.10	0.47±0.02	0.45±0.02	-	-	-	-
25H-NBOMe (F)- ТФА (99)	-	39.00±0.54	-	11.00±0.20	-	25.10±0.50	1.10±0.05	-	37.15±0.23	40.15±0.27	100	29.00±0.34
23H-NBOMe (F)- ТФА (100)	-	74.70±0.68	-	37.10±0.24	-	7.95±0.12	52.33±0.44	-	60.10±0.35	21.10±0.20	100	5.10±0.14
24H-NBOMe (F)- ТФА (101)	-	21.10±0.25	-	10.20±0.20	-	24.10±0.25	0.47±0.02	-	9.20±0.22	100	47.20±0.18	0.27±0.01
26H-NBOMe (F)- ТФА (102)	-	44.90±0.23	-	50.90±0.55	-	7.15±0.12	2.15±0.06	-	20.15±0.18	100	78.90±0.65	1.27±0.05
34H-NBOMe (F)- ТФА (103)	-	33.40±0.26	-	6.12±0.10	-	1.85±0.16	0.47±0.02	-	16.90±0.21	100	96.90±0.80	3.10±0.15
35H-NBOMe (F)- ТФА (104)	-	54.00±0.44	-	10.25±0.20	-	2.97±0.15	0.47±0.02	-	48.13±0.24	21.20±0.20	100	3.10±0.15

Таблица 3 - Средние значения относительных интенсивностей характеристических ионов (%) в масс-спектрах ИЭ (70 эВ) соединений **NBF** и их производных с доверительными интервалами, рассчитанными с доверительной вероятностью 95%

Соединения	Основные ионы ( $m/z$ ) и средние значения относительных интенсивностей их сигналов (%) в спектрах соединений и их производных, скорректированные на интенсивность базовых пиков (100%)											
	109	138	152	91	258	121	151	136	289	164	149	385
25H-NBF (13)	100	83.10±0.60	40.15±0.29	5.95±0.04	2.02±0.01	6.05±0.04	3.10±0.01	3.10±0.01	2	-	-	-
23H-NBF (14)	100	70.98±0.41	2.12±0.01	7.88±0.05	8.10±0.05	1.10±0.007	1.10±0.007	8.25±0.06	-	-	-	-
24H-NBF (15)	100	53.05±0.30	46.20±0.30	6.10±0.04	0.31±0.002	8.10±0.05	11.20±0.08	2.20±0.008	-	-	-	-
26H-NBF (16)	100	66.21±0.38	17.95±0.10	14.15±0.10	0.31±0.002	2.10±0.008	6.05±0.05	3.10±0.01	0.32±0.002	-	-	-
34H-NBF (17)	100	55.85±0.28	27.10±0.18	2.90±0.008	-	1.30±0.006	10.10±0.07	3.12±0.01	-	-	-	-
35H-NBF (18)	100	72.11±0.55	8.13±0.05	4.10±0.02	-	2.10±0.008	4.25±0.02	3.15±0.01	0.33±0.002	-	-	-
25H-NBF - ТФА (105)	70.15±0.45	-	-	11.20±0.09	-	25.15±0.18	35.25±0.25	2.10±0.008	-	100	12.12±0.10	29.25±0.17
23H-NBF - ТФА (106)	100	-	-	22.20±0.15	-	5.21±0.03	10.25±0.07	32.20±0.22	-	58.25±0.28	12.25±0.10	4.15±0.03
24H-NBF - ТФА (107)	36.80±0.25	-	-	11.10±0.08	-	26.25±0.18	100	0.81±0.004	-	44.18±0.30	7.09±0.05	2.10±0.008
26H-NBF - ТФА (108)	80.20±0.57	-	-	57.21±0.32	-	7.15±0.05	100	2.10±0.008	-	79.20±0.45	23.25±0.16	2.18±0.008
34H-NBF - ТФА (109)	56.95±0.31	-	-	5.05±0.03	-	1.95±0.008	100	2.02±0.008	-	96.30±0.52	6.15±0.04	5.23±0.03
35H-NBF - ТФА (110)	100	-	-	6.93±0.05	-	3.10±0.01	15.10±0.10	1.15±0.006	-	77.35±0.43	0.31±0.002	5.25±0.03

Таблица 4 – Средние значения относительных интенсивностей характеристических ионов (%) в масс-спектрах ИЭ (70 эВ) соединений **NBCl** и их производных с доверительными интервалами, рассчитанными с доверительной вероятностью 95%

Соединения	Основные ионы ( $m/z$ ) и средние значения относительных интенсивностей их сигналов (%) в спектрах соединений и их производных, скорректированные на интенсивность базовых пиков (100%)											
	125	154	152	91	274	151	121	136	305	164	149	401
25H-NBCl (19)	100	93.25±0.65	40.20±0.28	9.20±0.07	2.20±0.008	3.04±0.009	7.05±0.05	2.12±0.08	0.85±0.004	-	-	-
23H-NBCl (20)	100	86.35±0.51	5.10±0.03	15.30±0.11	8.10±0.305	2.20±0.008	2.25±0.008	8.15±0.05	-	-	-	-
24H-NBCl (21)	100	68.14±0.34	69.20±0.33	13.35±0.10	0.34±0.002	19.10±0.14	13.24±0.10	0.34±0.002	0.34±0.002	-	-	-
26H-NBCl (22)	100	82.30±0.45	28.25±0.18	25.40±0.15	0.95±0.005	10.10±0.07	2.15±0.008	0.95±0.005	0.33±0.002	-	-	-
34H-NBCl (23)	100	73.20±0.43	42.25±0.25	8.10±0.05	-	17.25±0.13	2.25±0.008	0.33±0.002	0.49±0.003	-	-	-
35H-NBCl (24)	100	91.40±0.61	13.15±0.10	10.10±0.07	-	6.22±0.04	2.10±0.008	0.33±0.002	0.33±0.002	-	-	-
25H-NBCl - ТФА (111)	48	-	-	13.20±0.10	-	31.25±0.23	21.15±0.16	1.01±0.005	-	100	10.13±0.07	19.10±0.12
23H-NBCl - ТФА (112)	96	-	-	36.23±0.24	-	15.95±0.12	6.30±0.04	41.40±0.28	-	100	16.35±0.12	4.29±0.02
24H-NBCl - ТФА (113)	22	-	-	13.20±0.10	-	100	23.15±0.17	0.31±0.002	-	48.42±0.31	7.21±0.05	0.63±0.003
26H-NBCl - ТФА (114)	46	-	-	55.25±0.30	-	100	6.10±0.03	0.65±0.003	-	86.23±0.59	20.20±0.13	0.81±0.004
34H-NBCl - ТФА (115)	38	-	-	10.10±0.07	-	98.22±0.67	2.07±0.008	0.68±0.003	-	100	5.10±0.30	3.12±0.01
35H-NBCl - ТФА (116)	77	-	-	12.20±0.09	-	13.15±0.10	2.30±0.008	0.34±0.002	-	100	0.34±0.002	3.10±0.01

Таблица 5 – Средние значения относительных интенсивностей характеристических ионов (%) в масс-спектрах ИЭ (70 эВ) соединений **NBBr** и их производных с доверительными интервалами, рассчитанными с доверительной вероятностью 95%

Соединения	Основные ионы ( $m/z$ ) и средние значения относительных интенсивностей их сигналов (%) в спектрах соединений и их производных, скорректированные на интенсивность базовых пиков (100%)											
	169/171	198/200	152	318/320	121	91	136	349/351	164	151	149	445/447
25H-NBBr (25)	91.28±0.64/ 89.23±0.60	100/ 97.33±0.67	60.34±0.35	3.10±0.01/ 2.02±0.008	12.12±0.09	20.13±0.14	3.28±0.01	0.34±0.002/ 0.34±0.002	-	-	-	-
23H-NBBr (26)	100/ 97.30±0.66	96.42±0.65/ 91.40±0.66	6.03±0.04	10.10±0.07/ 8.10±0.05	4.15±0.02	42.24±0.24	18.23±0.13	-/-	-	-	-	-
24H-NBBr (27)	73.23±0.44/ 71.21±0.42	55.15±0.31/ 52.09±0.30	100	0.34±0.002/ 0.34±0.002	20.12±0.13	30.15±0.16	1.13±0.005	0.49±0.002/ 0.49±0.002	-	-	-	-
26H-NBBr (28)	100/ 98.10±0.65	96.21±0.64/ 94.39±0.64	50.12±0.28	2.10±0.008/ 0.96±0.004	5.25±0.03	66.34±0.37	3.22±0.01	0.33±0.002/ 0.33±0.002	-	-	-	-
34H-NBBr (29)	100/ 98.15±0.65	83.03±0.54/ 78.28±0.45	87.5±0.58	-/-	4.26±0.02	32.33±0.20	4.34±0.02	0.48±0.002/ 0.48±0.002	-	-	-	-
35H-NBBr (30)	97.12±0.67/ 95.30±0.65	100/ 94.26±0.63	19.15±0.13	-/-	4.03±0.02	34.38±0.20	1.10±0.005	0.49±0.002/ 0.49±0.002	-	-	-	-
25H-NBBr - ТФА (117)	25.10±0.16/ 24.25±0.16	-	-	-	18.29±0.13	15.32±0.11	1.18±0.005	-	100	28.13±0.15	10.09±0.08	14.04±0.10/ 13.11±0.10
23H-NBBr - ТФА (118)	44.15±0.23/ 42.20±0.24	-	-	-	8.11±0.05	40.40±0.24	35.14±0.21	-	100	14.23±0.10	15.10±0.10	2.12±0.008/ 2.04±0.008
24H-NBBr - ТФА (119)	12.20±0.10/ 11.10±0.08	-	-	-	23.24±0.15	17.23±0.10	0.32±0.002	-	52.35±0.30	100	6.03±0.04	0.48±0.002/ 0.48±0.002
26H-NBBr - ТФА (120)	23.15±0.14/ 24.35±0.13	-	-	-	6.95±0.04	62.23±0.34	1.01±0.005	-	98.09±0.67	100	23.22±0.16	0.33±0.002/ 0.33±0.002
34H-NBBr - ТФА (121)	19.13±0.13/ 18.39±0.13	-	-	-	0.96±0.006	15.19±0.10	0.32±0.002	-	100	91.43±0.65	5.05±0.03	2.10±0.008/ 1.96±0.008
35H-NBBr - ТФА (122)	38.15±0.22/ 35.27±0.20	-	-	-	3.30±0.01	20.32±0.15	0.66±0.003	-	100	13.10±0.10	2.08±0.008	1.10±0.004/ 0.95±0.004

Таблица 6 – Средние значения относительных интенсивностей характеристических ионов (%) в масс-спектрах ИЭ (70 эВ) ТФА производных позиционных изомеров **NBOH** с доверительными интервалами, рассчитанными с доверительной вероятностью 95%

Соединения	Основные ионы ( $m/z$ ) и средние значения относительных интенсивностей их сигналов (%) в спектрах дериватов позиционных изомеров, скорректированные на интенсивность базовых пиков (100%)							
	<b>151</b>	<b>164</b>	<b>107</b>	<b>91</b>	<b>121</b>	<b>136</b>	<b>149</b>	<b>383</b>
23H-NBOH - ТФА ( <b>123</b> )	16.40±0.11	91.31±0.57	100	37.23±0.22	10.17±0.08	52.22±0.31	17.80±0.12	7.69±0.05
24H-NBOH - ТФА ( <b>124</b> )	100	45.24±0.25	16.58±0.11	11.58±0.10	28.44±0.17	0.85±0.004	7.03±0.05	1.70±0.004
26H-NBOH - ТФА ( <b>125</b> )	100	68.80±0.41	49.80±0.29	53.40±0.32	8.43±0.06	2.03±0.01	21.21±0.16	2.78±0.01
34H-NBOH - ТФА ( <b>126</b> )	100	87.59±0.51	41.15±0.23	7.32±0.05	3.89±0.02	1.19±0.005	5.93±0.04	3.34±0.02
35H-NBOH - ТФА ( <b>127</b> )	22.60±0.16	100	76.90±0.45	10.74±0.09	5.93±0.04	1.58±0.005	1.36±0.005	6.40±0.05

Таблица 7 – Средние значения относительных интенсивностей сигналов характеристических ионов (%) с доверительными интервалами, рассчитанными с доверительной вероятностью 95%, в спектрах ДИС соединений **NBOMe** при значении SE 10 эВ

Соединения	Ион-продукты ( $m/z$ ) и средние значения относительных интенсивностей их сигналов (%), скорректированные на интенсивность базовых пиков (100%)					
	<b>121.0648</b>	<b>285.1485</b>	<b>165.0910</b>	<b>194.1176</b>	<b>180.1019</b>	<b>177.0910</b>
25H-NBOMe ( <b>1</b> )	44.68±0.93	3.12±0.07	2.38±0.10	0.24±0.02	1.26±0.04	1.28±0.05
23H-NBOMe ( <b>2</b> )	38.44±0.69	3.98±0.11	1.52±0.05	0.04±0.01	1.18±0.05	1.16±0.04
24H-NBOMe ( <b>3</b> )	33.92±0.73	9.49±0.15	18.38±0.33	0.45±0.02	1.18±0.03	0.69±0.03
26H-NBOMe ( <b>4</b> )	20.76±0.50	1.73±0.14	10.53±0.31	0.03±0.01	1.55±0.06	0.11±0.02
34H-NBOMe ( <b>5</b> )	94.32±1.88	21.66±0.36	2.77±0.09	0.78±0.06	1.10±0.06	2.71±0.10
35H-NBOMe ( <b>6</b> )	80.99±1.90	2.23±0.06	4.23±0.13	8.08±0.11	1.04±0.05	3.46±0.07

Таблица 8 – Средние значения относительных интенсивностей характеристических ионов (%) с доверительными интервалами, рассчитанными с доверительной вероятностью 95%, в спектрах ДИС соединений **NBOH** при значении CE 10 эВ

Соединения	Ион-продукты ( $m/z$ ) и средние значения относительных интенсивностей их сигналов (%), скорректированные на интенсивность базовых пиков (100%)						
	<b>182.1176</b>	<b>165.0910</b>	<b>107.0497</b>	<b>271.1329</b>	<b>153.0910</b>	<b>136.0757</b>	<b>194.1176</b>
23-NBOH ( <b>31</b> )	45.69±0.25	27.67±0.16	12.60±0.06	1.12±0.02	-	-	-
24-NBOH ( <b>32</b> )	14.71±0.08	83.13±0.51	7.65±0.092	0.875±0.002	-	-	-
26-NBOH ( <b>33</b> )	13.89±0.12	50.69±0.35	5.77±0.07	-	-	-	-
34-NBOH ( <b>34</b> )	57.15±0.36	76.02±0.56	30.59±0.16	8.18±0.06	-	-	-
35-NBOH ( <b>35</b> )	97.41±0.68	28.02±0.12	28.19±0.10	1.04±0.01	3.71±0.04	3.26±0.08	2.04±0.05

Таблица 9 – Средние значения относительных интенсивностей сигналов характеристических ионов (%) с доверительными интервалами, рассчитанными с доверительной вероятностью 95%, в спектрах ДИС соединений **NBOMe (F)** при значении CE 25 эВ

Соединения	Ион-продукты ( $m/z$ ) и средние значения относительных интенсивностей их сигналов (%), скорректированные на интенсивность базовых пиков (100%)						
	<b>165.0910</b>	<b>150.0675</b>	<b>175.0365</b>	<b>109.0448</b>	<b>204.0631</b>	<b>153.0910</b>	<b>339.1203</b>
25H-NBOMe (F) ( <b>7</b> )	100	82.71±0.10	14.65±0.10	7.54±0.04	1.66±0.02	–	0.415±0.007
23H-NBOMe (F) ( <b>8</b> )	100	41.61±0.21	10.00±0.11	4.90±0.02	1.26±0.03	0.257±0.003	0.552±0.006
24H-NBOMe (F) ( <b>9</b> )	100	1.64±0.03	0.823±0.003	0.255±0.003	–	–	–
26H-NBOMe (F) ( <b>10</b> )	100	2.14±0.01	1.015±0.005	0.384±0.004	–	–	–
34H-NBOMe (F) ( <b>11</b> )	100	19.15±0.11	7.99±0.04	4.55±0.02	1.05±0.02	0.255±0.003	0.710±0.007
35H-NBOMe (F) ( <b>12</b> )	37.90±0.08	1.76±0.02	100	26.92±0.10	27.43±0.11	43.14±0.20	7.97±0.07

Таблица 10 – Средние значения относительных интенсивностей сигналов характеристических ионов (%) с доверительными интервалами, рассчитанными с доверительной вероятностью 95%, в спектрах ДИС соединений **NBF**, **NBCl** и **NBBr** при значении SE 20 эВ

Соединения	Ион-продукты ( $m/z$ ) и средние значения относительных интенсивностей их сигналов (%), скорректированные на интенсивность базовых пиков (100%)					
	<b>165.0910</b>	<b>150.0675</b>	<b>109.0448</b>	<b>138.0714</b>	<b>153.0910</b>	<b>273.1285</b>
25H-NBF ( <b>13</b> )	100	72.06±0.71	19.99±0.61	1.76±0.06	–	1.24±0.05
23H-NBF ( <b>14</b> )	100	42.08±0.82	15.40±1.05	1,24±0.05	0.45±0.05	0.31±0.02
24H-NBF ( <b>15</b> )	100	1.85±0.22	0.06±0.03	–	–	–
26H-NBF ( <b>16</b> )	100	1.79±0.24	1.03±0.11	–	–	–
34H-NBF ( <b>17</b> )	100	15.43±0.57	11.12±0.73	1.17±0.04	0.36±0.06	0.96±0.10
35H-NBF ( <b>18</b> )	30.70±1.33	0.70±0.06	100	36.05±0.93	42.63±0.84	9.83±0.68
	<b>165.0910</b>	<b>150.0675</b>	<b>125.0153</b>	<b>154.0418</b>	<b>153.0910</b>	<b>289.0990</b>
25H-NBCl ( <b>19</b> )	100	45.44±1.08	10.34±1.03	1.10±0.06	–	0.97±0.05
23H-NBCl ( <b>20</b> )	100	27.22±0.64	7.82±0.39	0.46±0.05	0.31±0.03	0.24±0.03
24H-NBCl ( <b>21</b> )	100	0.37±0.06	0.28±0.05	–	–	–
26H-NBCl ( <b>22</b> )	100	0.43±0.04	0.39±0.07	–	–	–
34H-NBCl ( <b>23</b> )	100	9.31±0.34	5.71±0.61	1.21±0.09	0.51±0.06	0.48±0.05
35H-NBCl ( <b>24</b> )	50.93±1.07	0.84±0.07	100	66.58±1.27	80.25±1.16	14.30±0.09
	<b>165.0910</b>	<b>150.0675</b>	<b>168.9647</b>	<b>197.9913</b>	<b>153.0910</b>	<b>333.0485</b>
25H-NBBr ( <b>25</b> )	100	33.70±0.75	5.37±0.48	0.39±0.05	–	0.45±0.03
23H-NBBr ( <b>26</b> )	100	18.89±1.10	4.17±0.31	0.26±0.07	–	–
24H-NBBr ( <b>27</b> )	100	0.37±0.04	0.26±0.08	–	–	–
26H-NBBr ( <b>28</b> )	100	0.49±0.03	0.31±0.07	–	–	–
34H-NBBr ( <b>29</b> )	100	6.65±0.41	3.21±0.35	0.41±0.04	0.29±0.03	0.44±0.08
35H-NBBr ( <b>30</b> )	59.35±1.29	1.12±0.07	65.19±1.31	48.91±1.39	100	10.13±0.41

Таблица 11 – Средние значения относительных интенсивностей сигналов характеристических ионов (%) с доверительными интервалами, рассчитанными с доверительной вероятностью 95%, в спектрах ДИС соединений **9, 10** (NBOMe (F)), **15, 16** (NBF), **21, 22** (NBCl), **27, 28** (NBBr) при значении CE 10 эВ (%).

Соединения	Ион-продукты ( $m/z$ ) и средние значения относительных интенсивностей их сигналов (%), скорректированные на интенсивность базовых пиков (100%)	
	<b>165.0910</b>	<b>[M+H]<sup>+</sup> = 356.1481</b>
24H-NBOMe (F) ( <b>9</b> )	100	84.19±0.15
26H-NBOMe (F) ( <b>10</b> )	65.67±0.10	100
	<b>165.0910</b>	<b>[M+H]<sup>+</sup> = 290.1551</b>
24H-NBF ( <b>15</b> )	100	29.80±1.34
26H-NBF ( <b>16</b> )	100	55.38±0.86
	<b>165.0910</b>	<b>[M+H]<sup>+</sup> = 306.1255</b>
24H-NBCl ( <b>21</b> )	100	54.16±0.76
26H-NBCl ( <b>22</b> )	100	95.84±1.18
	<b>165.0910</b>	<b>[M+H]<sup>+</sup> = 350.0750</b>
24H-NBBr ( <b>27</b> )	100	50.76±1.46
26H-NBBr ( <b>28</b> )	100	86.17±0.64

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ДОКУМЕНТЫ ПО ВНЕДРЕНИЮ

ЛАБТЕХ

Лаборатория будущего

## ООО «Лабтех»

Юридический адрес: 105264, г. Москва, Измайловский бульвар, д.1/28, этаж 1, пом. 1а, комн. 21  
ИНН 7719408031, КПП 771901001  
Банк: СДМ-Банк (ПАО) г.Москва  
P/C 40702810500060001335, К/С 30101810845250000685, БИК 044525685  
тел. (495) 276-7700, www.labteh.com

18.10.2022

## СПРАВКА

## о внедрении результатов

## диссертационной работы О.В. Куприяновой

«Дифференциация позиционных изомеров *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов методами хроматографии и масс-спектрометрии»

Результаты диссертационной работы Куприяновой Ольги Всеволодовны «Дифференциация позиционных изомеров *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов методами хроматографии и масс-спектрометрии», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук, в виде аналитических данных масс-спектров электронной ионизации и индексов удерживания соединений и их *N*-ацильных дериватов внесены в электронную библиотеку масс-спектров электронной ионизации и хроматографических индексов удерживания «EKBDRUGS» (MS LIBRARY EKBDRUGS); свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2015621086 Россия, дата регистрации 09.04.2015, которая рекомендована Федеральным межведомственным координационно-методическим советом по судебной экспертизе для использования в практике лабораторий государственных судебно-экспертных учреждений федеральных органов исполнительной власти России.

Внесенные в базу данных новые аналитические сведения о соединениях, представленных в диссертационной работе Куприяновой Ольги Всеволодовны «Дифференциация позиционных изомеров *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов методами хроматографии и масс-спектрометрии», позволят не допустить ошибок идентификации при проведении экспертиз наркотических средств, психотропных веществ и новых психоактивных соединений.

Официальный дистрибьютер,  
компания ООО «ЛАБТЕХ»

Генеральный директор



П. Г. Киселев

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор ФГБОУ ВО

Казанский ГМУ Минздрава России,

доктор политических наук, профессор

Л.М. Мухарямова

2022 г.

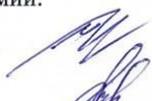


**Акт внедрения  
результатов диссертационной работы  
в учебный процесс**

Комиссия в составе:

Председателя	Директора Института фармации, к.фарм.н., доцента	Р.И. Мустафина
и членов комиссии	Зав. учебно-методическим кабинетом по фармацевтической, токсикологической и аналитической химии Института фармации, к.фарм.н., доцента Руководителя СНК Института фармации, к.фарм.н., доцента	И.К. Тухбатуллиной А.В. Ситенковой

Результаты диссертационного исследования Куприяновой Ольги Всеволодовны на тему «Дифференциация позиционных изомеров *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов методами хроматографии и масс-спектрометрии», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук, посвященные новым подходам к дифференциации шести серий позиционных изомеров *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов с использованием методов хроматографии и масс-спектрометрии, а также применению этих подходов в анализе как психоактивных веществ, препараты которых вызывают тяжелые отравления, так и их позиционных изомеров, не имеющих психоактивных эффектов и рассматриваемых в качестве потенциальных лекарственных средств, внедрены в учебный процесс Института фармации Казанского государственного медицинского университета в рамках преподавания аналитической и токсикологической химии.

Председатель	Директор Института фармации, к.фарм.н., доцент		Р.И. Мустафин
Члены комиссии	к.фарм.н., доцент		И.К. Тухбатуллина
	к.фарм.н., доцент		А.В. Ситенкова

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по биомедицинскому  
направлению ФГАОУ ВО  
«Казанский (Приволжский)  
федеральный университет»,  
профессор

А.П. Киясов

«3»



АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Результаты диссертационного исследования Куприяновой Ольги Всеволодовны на тему «Дифференциация позиционных изомеров *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов методами хроматографии и масс-спектрометрии», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук, посвященные новым подходам к дифференциации шести серий позиционных изомеров *N*-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов с использованием методов хроматографии и масс-спектрометрии, а также применению этих подходов в анализе новых психоактивных соединений (далее - НПС), внедрены в практическую деятельность лаборатории «Мультимиксные технологии живых систем» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета.

Подходы, изложенные в диссертационной работе, позволяют обнаруживать и идентифицировать НПС в биологическом материале методами хроматографии и масс-спектрометрии, а информационный массив справочных данных аналитических характеристик, представленных в диссертационной работе, актуален и крайне необходим для их идентификации в связи с отсутствием стандартов большинства НПС.

Зав. лабораторией

«Мультимиксные технологии живых систем»

ИФМиБ КФУ

 /Т.В. Григорьева/