



В.И. Крылов¹,
В.А. Яшкир¹,
А.В. Браун¹,
И.И. Крылов¹,
О.В. Фатеенкова² ✉ ,
А.М. Савватеев² 

Разработка методов синтеза малатиона-D₆, хлорофоса-D₆ и дихлофоса-D₆ для использования в качестве внутренних стандартов при анализе лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации, проезд Энтузиастов, д. 19, стр. 20, Москва, 111024, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Фатеенкова Ольга Владимировна; fateenkova-olga@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Использование дейтерированных аналогов исследуемых веществ в качестве внутренних стандартов позволяет определять остаточные пестициды в лекарственном растительном сырье в следовых количествах методами газовой и жидкостной хроматомасс-спектрометрии. Таким образом, становится актуален вопрос доступного синтеза дейтерированных стандартов для расширения готового банка стандартов отечественного производства.

Цель. Синтез дейтерированных внутренних стандартов – малатиона-D₆, хлорофоса-D₆ и дихлофоса-D₆. Определение спектральных характеристик полученных соединений с помощью ¹H, ²H, ¹³C и ³¹P ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Материалы и методы. Использовали метанол-D₄, фосфора пентасульфид, треххлористый фосфор, диэтиловый эфир малеиновой кислоты, триэтиламин, гидрехинон, хлоральгидрат. Спектры ЯМР ¹H, ²H, ¹³C и ³¹P записаны на ЯМР-спектрометре QONE AS400 при температуре 298 °K на частотах 399,83; 61,38; 100,55 и 161,85 МГц соответственно. Регистрация масс-спектров проведена на аналитической станции, состоящей из жидкостного хроматографа Agilent Infinity 1260, оборудованного системой автоматического ввода пробы, с масс-селективным тандемным анализатором высокого разрешения Thermo Scientific Orbitrap Fusion Lumos, в режиме электрораспылительной ионизации.

Результаты. На основе разработанных ранее методик синтеза фосфорорганических пестицидов определены пути синтеза их дейтерированных аналогов малатиона-D₆, хлорофоса-D₆, дихлофоса-D₆. Подлинность синтезированных соединений подтверждена методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Выводы. Полученные соединения характеризуются высокой чистотой и пригодны для использования в качестве внутренних стандартов при определении фосфорорганических пестицидов в лекарственном растительном сырье. Разработанные методики синтеза могут использоваться для получения отечественных стандартных образцов.

Ключевые слова: фосфорорганические пестициды; лекарственное растительное сырье; стандартизация; ЯМР; масс-спектрометрия высокого разрешения; стандартные образцы; дейтериевая метка

Для цитирования: Крылов В.И., Яшкир В.А., Браун А.В., Крылов И.И., Фатеенкова О.В., Савватеев А.М. Разработка методов синтеза малатиона-D₆, хлорофоса-D₆ и дихлофоса-D₆ для использования в качестве внутренних стандартов при анализе лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2023;13(3):411–418. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-517>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Vladislav I. Krylov¹,
Vadim A. Yashkir¹,
Arkady V. Braun¹,
Igor I. Krylov¹,
Olga V. Fateenkova² ✉ ,
Alexey M. Savvateev² 

Development of Methods for the Synthesis of Malathion-D₆, Chlorophos-D₆, and Dichlorophos-D₆ for Use as Internal Standards in the Analysis of Medicinal Plant Raw Materials and Herbal Medicinal Products

¹ 27 Scientific Centre,
19/20 Entuziastov Dr., Moscow 111024, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

✉ Olga V. Fateenkova; fateenkova-olga@mail.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. Deuterated analogues of test substances, when used as internal standards, enable analysts to determine traces of residual pesticides in a medicinal plant raw material by gas or liquid chromatography coupled with mass spectrometry. This prompts the search for an undemanding method for the synthesis of deuterated reference standards, with the ultimate goal of expanding the range of reference standards produced in Russia.

Aim. The study aimed to synthesise deuterated reference standards (malathion-D₆, chlorophos-D₆, dichlorophos-D₆, and their precursors) and determine their spectral characteristics using ¹H, ²H, ¹³C and ³¹P nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy and high-resolution mass spectrometry.

Materials and methods. The study involved methanol-D₄, phosphorus pentasulfide, phosphorus trichloride, maleic acid diethyl ether, triethylamine, hydroquinone, and chloral hydrate. The authors recorded ¹H, ²H, ¹³C, and ³¹P NMR spectra using a QONE AS400 NMR spectrometer operating at a temperature of 298 °K and respective frequencies of 399.83, 61.38, 100.55, and 161.85 MHz. Mass spectra were obtained using an analytical system comprising an Agilent Infinity 1260 liquid chromatograph equipped with an automatic sample injector and coupled with a Thermo Scientific Orbitrap Fusion Lumos high-resolution mass-selective tandem spectrometer operating in electrospray ionisation mode.

Results. The authors used existing methods for the synthesis of organophosphate pesticides as a basis and developed synthesis routes to produce the deuterated analogues malathion-D₆, chlorophos-D₆, and dichlorophos-D₆. The synthesised compounds were identified by NMR spectroscopy and high-resolution mass spectrometry.

Conclusions. The synthesised compounds are highly pure and suitable for use as internal standards in the determination of organophosphate pesticides in medicinal plant raw materials. The synthesis methods developed by the authors can be used to produce reference standards in Russia.

Key words: organophosphate pesticides; medicinal plant raw materials; standardisation; NMR; high-resolution mass spectrometry; reference standards; deuterium label

For citation: Krylov V.I., Yashkir V.A., Braun A.V., Krylov I.I., Fateenkova O.V., Savvateev A.M. Development of methods for the synthesis of malathion-D₆, chlorophos-D₆, and dichlorophos-D₆ for use as internal standards in the analysis of medicinal plant raw materials and herbal medicinal products. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2023;13(3):411–418. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-517>

Funding. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Одна из задач фармацевтической науки – совершенствование методов анализа фармацевтических субстанций. Определение примесей пестицидов в лекарственном растительном сырье (ЛРС) и препаратах на его основе – неотъемлемая часть обеспечения безопасности фармакотерапии. Для определения содержания остаточных хлорорганических пестицидов в ЛРС в Государственной фармакопее Российской Федерации XIV изд.¹ регламентирован метод хроматомасс-спектрометрии с расчетом концентрации по внутреннему стандарту трифенилфосфата или 4,4'-дибромдифенила. На данный момент фармакопейного метода определения содержания фосфорорганических пестицидов (ФОП) не предложено.

Для идентификации ФОП в ЛРС в мировой практике используются методы газовой и жидкостной хроматомасс-спектрометрии². При обнаружении веществ в низких концентрациях важно учитывать возможные потери аналитов в процессе пробоподготовки и при хроматографировании. Наиболее соответствует данным условиям использование дейтерированных внутренних стандартов, так как их потери при анализе полностью сопоставимы с потерями определяемых веществ. Такой подход позволяет точно анализировать образцы ЛРС с малыми количествами примесей, в том числе ФОП, а также позволяет избегать ложноотрицательных результатов [1–3].

Для точного определения низких концентраций ФОП в ЛРС важно учитывать влияние матричного эффекта, который является валидационным параметром³. Применение в анализе дейтерированных внутренних стандартов позволяет не проводить отдельное определение матричного эффекта для каждого ЛРС, так как отношение откликов внесенного дейтерированного внутреннего стандарта и целевого ФОП будет неизменно вне зависимости от матричного эффекта. Использование данного подхода значительно уменьшает время анализа и позволяет получать наиболее достоверные данные.

Таким образом, актуальным оказывается вопрос доступного синтеза дейтерированных стандартов для расширения реестра фармакопейных

стандартных образцов отечественного производства.

Цель работы – синтез дейтерированных внутренних стандартов: малатиона-D₆, хлорофоса-D₆ и дихлофоса-D₆. Определение спектральных характеристик полученных соединений с помощью ¹H, ²H, ¹³C и ³¹P ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Материалы и методы

В работе использовали метанол-D₄ (≥99,8% D, кат. № 151947), фосфора пентасульфид (для синтеза, кат. № 8.21024), треххлористый фосфор (99%, кат. № 157791), диэтиловый эфир малеиновой кислоты (97,0%, кат. № D97703), триэтилмин (ч. д. а., ≥ 99,5%, кат. № 90340), гидрохинон (99,0%, кат. № H17902), хлоральгидрат (≥98,0%, кат. № 23100). Все реагенты производства Merck (Sigma-Aldrich).

Спектры ядерного магнитного резонанса ¹H, ²H, ¹³C и ³¹P ЯМР образцов пестицидов и их предшественников получены на ЯМР-спектрометре QONE AS400 (Zhongke Niuujin Magnetic Resonance Technology Company Co. Ltd) при температуре 298 °K. Частота регистрации спектров: ¹H – 399,83, ²H – 61,38, ¹³C – 100,55, ³¹P – 161,85 МГц. Шкалу для протонных, дейтериевых и углеродных экспериментов градуировали по отношению к сигналу соответствующего дейтерорастворителя, в экспериментах ³¹P – по отношению к внутреннему стандарту (фосфорная кислота).

Регистрацию ВЭЖХ-МС спектров проводили на аналитической станции Agilent Infinity 1260 / Thermo Scientific Orbitrap Fusion Lumos в режиме ионизации электрораспылением.

Результаты и обсуждение

Синтез *O,O*-бис-дейтерометилдитиофосфорной-D₇ кислоты. 22,23 г (0,1 моль) тонко измельченного пентасульфида фосфора помещали в трехгорлую колбу, снабженную термометром, обратным холодильником и капельной воронкой. Добавляли 100 мл сухого бензола и суспензировали при перемешивании. Смесь нагревали до 70 °C, затем в течение 1 ч прибавляли по каплям 14,43 г (0,4 моль) метанола-D₄ так, чтобы поддерживать кипение реакционной смеси. После смесь выдерживали

¹ ОФС.1.5.3.0011.15. Определение содержания остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

² Monograph 2.5 Pesticide Residue. The Unani Pharmacopoeia of India. 1st ed. Part 2. Vol. 3. Ghaziabad: Pharmacopoeia Commission for Indian Medicine & Homoeopathy; 2016.

Quality control procedures for pesticide residues analysis. Document No. SANCO/10232/2006. 24 March 2006.

Residue Chemistry Test Guideline. OPPTS 860.1340. Residue Analytical Methods. EPA, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances (OPPTS); 1996.

³ Monograph 2.8.13. Pesticide residues. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

Monograph pesticide residue analysis. United States Pharmacopoeia. 44th ed. USP44–NF39. Rockville, MD; 2021.

при кипении в течение 2 ч, доводя температуру реакционной смеси до 90–100 °С, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и упаривали растворитель под вакуумом. Остаток помещали в перегонную колбу и перегоняли при 90–92 °С / 1 мм рт. ст. Получали 6,2 г О,О-бис-дейтерометилдитиофосфорной-D₇ кислоты в виде бесцветной жидкости. Выход составил 75% от теоретического.

¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 53,01 ppm (м., J = 4,98 Гц);
³¹P ЯМР (CDCl₃): δ = 90,17 ppm (м., J = 4,98 Гц).

Синтез О,О-бис-дейтерометил-S-(1,2-дикарбоэтоксизтил)-дитиофосфата (малатиона-D₆). К смеси 5,78 г (0,035 моль) О,О-бис-дейтерометилдитиофосфорной-D₇ кислоты, 0,3 мл триэтиламина и 0,1 г гидрохинона добавляли небольшими порциями из капельной воронки 5,02 г (0,03 моль) диэтилового эфира малеиновой кислоты, поддерживая температуру реакционной смеси около 60 °С. После завершения экзотермической реакции смесь выдерживали при 65 °С в течение 15 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и растворяли в 100 мл бензола. Бензольный раствор промывали 10% раствором бикарбоната натрия и водой. Растворитель удаляли в вакууме при нагревании. Получали 8,8 г О,О-(бис-дейтерометил)-S-(1,2-дикарбоэтоксизтил)-дитиофосфата (малатиона-D₆) в виде бледно-желтой жидкости. Выход составил 87% от теоретического.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 1,23 ppm (т., J₁ = 7,1 Гц, J₂ = 14,2 Гц, 3H); δ = 1,27 ppm (т., J₁ = 7,1 Гц, J₂ = 14,2 Гц, 3H); δ = 2,92 ppm (м., J₁ = 5,1 Гц, J₂ = 9,0 Гц, 2H); δ = 4,07 ppm (м., J₁ = 5,1 Гц, J₂ = 9,0 Гц, 1H); δ = 4,13 ppm (кв., J₁ = 7,1 Гц, J₂ = 14,2 Гц, 2H); δ = 4,20 ppm (кв., J₁ = 7,1 Гц, J₂ = 14,2 Гц, 2H).
²H ЯМР (CDCl₃): δ = 3,8 ppm (д., J = 2,2 Гц, 3D).
³¹P ЯМР (CDCl₃): δ = 95,5 ppm (т., J = 2,2 Гц, 1P).

Синтез О,О-бис-дейтерометилфосфита-D₇. 13,7 г (0,1 моль) треххлористого фосфора помещали в четырехгорлую колбу, снабженную термометром, капельной воронкой, барботером и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой. Во время перемешивания и охлаждения реакционной массы до –18 °С, в течение 1 ч по каплям прибавляли 10,82 г (0,3 моль) дейтерометанола-D₄ так, чтобы температура не поднималась выше 0 °С. Для удаления хлористого водорода через реакционную смесь пропускали ток СО₂ в течение 2 ч. Затем смесь помещали в перегонную колбу и перегоняли в вакууме, собирая фракцию с температурой кипения 86–87 °С / 20 мм рт. ст. Получали 7,8 г О,О-бис-дейтерометилфосфита-D₇ в виде бесцветной

жидкости. Выход составил 67% от теоретического.

²H ЯМР (CDCl₃): δ = 3,50 ppm (д., J = 2,0 Гц, 3D); δ = 6,54 ppm (д., J = 105 Гц, 1D).
³¹P ЯМР (CDCl₃): δ = 10,06 ppm (м., J₁ = 2,0 Гц, J₂ = 105 Гц, 1P).

Синтез О,О-бис-дейтерометил-(2,2,2-трихлор-1-оксиэтил) фосфоната (хлорофоса-D₆). Получали безводный хлораль путем обработки хлоральгидрата концентрированной серной кислотой, отделением сернокислого слоя и перегонкой. 8,84 г (0,06 моль) полученного безводного хлорала помещали в двугорлую колбу, снабженную термометром и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой. Добавляли по каплям 7,06 г (0,06 моль) О,О-бис-дейтерометилфосфита-D₇ при охлаждении льдом и перемешивании. После окончания экзотермической реакции смесь нагревали в течение 20 мин при 75 °С. Остаток помещали в холодильник, после кристаллизации продукта его перекристаллизовывали из циклогексана. Получали 8,66 г О,О-бис-дейтерометил-(2,2,2-трихлор-1-оксиэтил)фосфоната (хлорофоса-D₆) в виде белых аморфных кристаллов. Выход составил 58% от теоретического.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 4,50 ppm (д., J = 11 Гц, 1H); δ = 4,10 ppm (уш.с. 1H).
²H ЯМР (CDCl₃): δ = 3,56 ppm (т., J = 1,9 Гц, 3D).
³¹P ЯМР (CDCl₃): δ = 17,69 ppm (м., J = 1,9 Гц 1P).

Синтез О,О-бис-дейтерометил-О-2,2-дихлорвинилфосфата (дихлофоса-D₆). 8,0 г (0,032 моль) хлорофоса-D₆ растворяли в 30 мл воды и добавляли 50 мл толуола. К смеси при интенсивном перемешивании добавляли в течение 30 мин раствор 4 г гидроксида натрия в 12 мл воды. После прибавления щелочи реакционную массу обрабатывали соляной кислотой, доводя до значения pH = 4. Отделяли органический слой, промывали водой и отгоняли растворитель в вакууме. Получали 5,4 г О,О-бис-дейтерометил-О-2,2-дихлорвинилфосфата (дихлофоса-D₆) в виде бесцветной жидкости. Выход составил 80% от теоретического.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 6,97 ppm (д., J = 5 Гц, 1H).
²H ЯМР (CDCl₃): δ = 3,79 ppm (д., J = 1,9 Гц, 3D).
³¹P ЯМР (CDCl₃): δ = -3,38 ppm (м., J₁ = 1,9 Гц, J₂ = 5,0 Гц, 1P).

Определение подлинности полученных соединений. Для определения параметров качества и подтверждения структуры соединений были выбраны методы ЯМР-спектроскопии и ВЭЖХ-МС высокого разрешения.

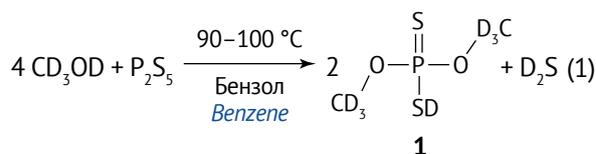
Разделение синтезированных стандартов проводили на колонке Zorbax 300SB-C18 100 мм × 2,1 мм × 3,5 мкм. Хлорофос-D₆, дихлофос-D₆ и малатион-D₆ разделяли в режиме градиентного элюирования, расход подвижной фазы 0,35 мкл/мин, температура термостата колонки 40 °С. Подвижная фаза А – 0,1 об.% HCOOH в воде, подвижная фаза Б – ацетонитрил. Программа градиентного элюирования: 0–2 мин: 95% А; 2–10 мин: 5–95% Б; 10–11 мин: 95% Б; 11–15 мин: 95% А. Объем вводимой пробы составлял 10 мкл. В выбранных условиях времена удерживания хлорофоса-D₆, дихлофоса-D₆ и малатиона-D₆ составили 5,03±0,20, 6,57±0,20 и 8,46±0,20 мин соответственно.

При проведении масс-спектрометрического исследования использовали источник ионов с ионизацией электрораспылением в режиме регистрации масс-спектров фрагментации ионов-предшественников. Величина разрешения масс-анализатора составляла не менее 30000, погрешность при определении величины m/z не превышала 8,3 млн⁻¹. В ходе исследований регистрировали масс-спектры фрагментации протонированных молекулярных ионов хлорофоса-D₆, дихлофоса-D₆ и малатиона-D₆ с m/z 263, 227 и 337 Да, соответственно. Диапазон сканирования m/z составлял 60–400 Да. Масс-спектры фрагментации получали в варианте диссоциации, активируемой высокоэнергетическими соударениями (HCD-фрагментация), энергии фрагментации – 25 эВ для хлорофоса-D₆ и дихлофоса-D₆ и 15 эВ для малатиона-D₆. Температура переходного капилляра составляла 325 °С, температура испарителя – 350 °С, скорость подачи обдувочного газа составляла 50 усл. единиц, вспомогательного газа – 10 усл. единиц и продувочного газа – 1 усл. единица (усл. единицы – согласно номенклатуре производителя), используемый газ – азот. Напряжение на распыляющем капилляре составляло 3500 В. В выбранных оптимальных условиях получены масс-спектры фрагментации положи-

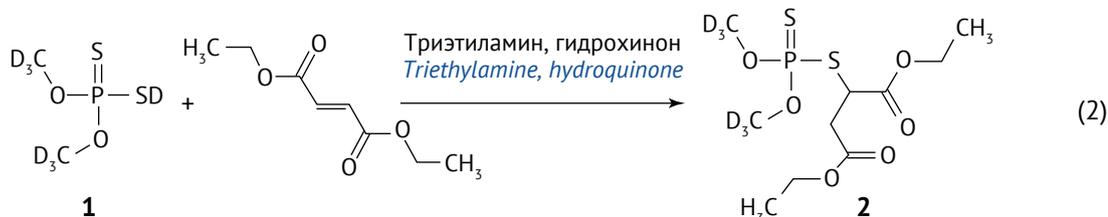
тельно заряженных ионов малатиона-D₆, хлорофоса-D₆ и дихлофоса-D₆. В таблице 1 приведены характеристики фрагментных ионов, зарегистрированных в масс-спектрах протонированных молекулярных ионов дейтерированных пестицидов. Полученные результаты позволяют выбрать наиболее интенсивные фрагментные ионы для дальнейшего детектирования ФОС в ЛРС. Полученные точные массы позволяют воссоздать структуру фрагментов, полученных в процессе HCD-фрагментации (рис. 1).

Описанные ранее методики синтеза малатиона, хлорофоса и дихлофоса были адаптированы для синтеза малатиона-D₆, хлорофоса-D₆ и дихлофоса-D₆. Способ введения атомов дейтерия в молекулу соответствующего пестицида основан на использовании дейтерометанола-D₄ в качестве реагента для получения исходных веществ: О,О-бис-дейтерометилдитиофосфорной-D₇ кислоты и О,О-бис-дейтерометилфосфита-D₇.

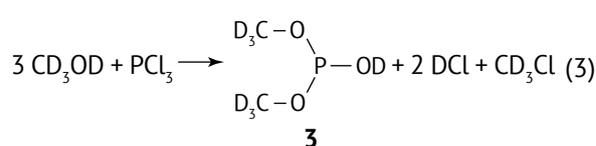
О,О-бис-дейтерометилдитиофосфорная-D₇ кислота **1** получена по методу [4, 5] путем взаимодействия дейтерометанола-D₄ с пентасульфидом фосфора (1).



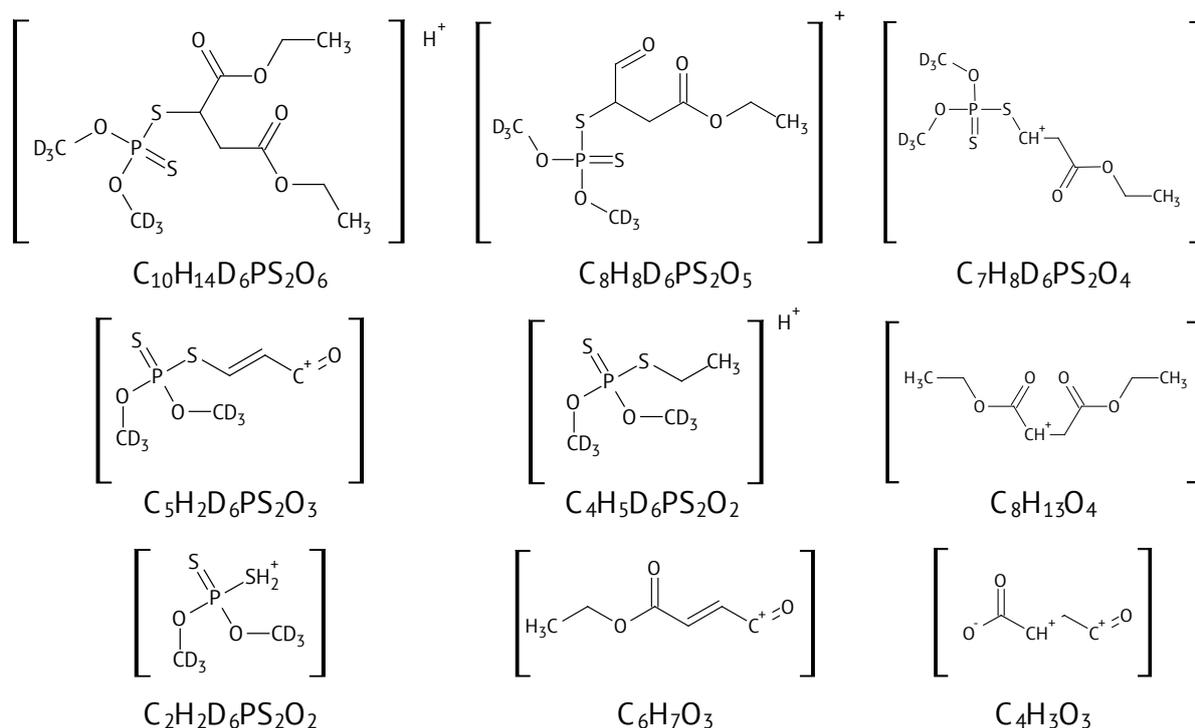
Для синтеза малатиона-D₆ **2** внесены следующие изменения в описанную в [6] методику: О,О-бис-дейтерометилдитиофосфорную-D₇ кислоту **1** вовлекали в реакцию с диэтиловым эфиром малеиновой кислоты в присутствии каталитических количеств триэтиламина и гидрохинона при нагревании до 65 °С в течение 15 ч с последующей обработкой реакционной массы бикарбонатом натрия для нейтрализации непрореагировавшей О,О-бис-дейтерометилдитиофосфорной-D₇ кислоты и водой (2).



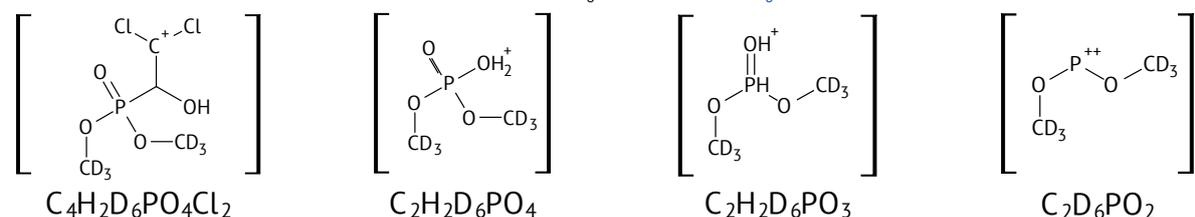
О,О-бис-дейтерометилфосфит-D₇ **3** получен по методике, предложенной В. Teichmann [7], с заменой метилового спирта на метанол-D₄ (3), при охлаждении и удалении из реакционной смеси хлористого водорода потоком углекислого газа.



Малатион-D₆ / *Malathion-D₆*



Хлорофос-D₆ / *Chlorophos-D₆*



Дихлофос-D₆ / *Dichlorophos-D₆*

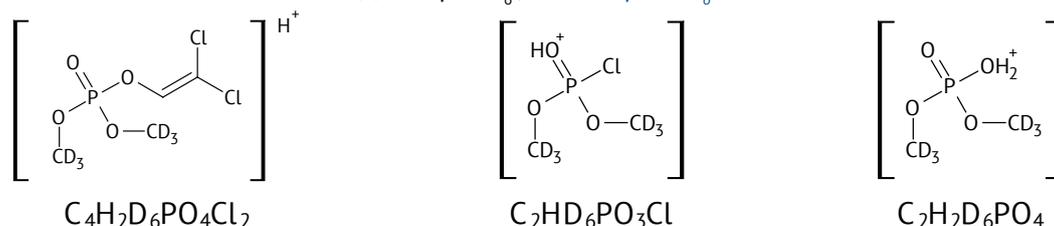


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / Figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Возможные структурные формулы ионов дейтерированных стандартов в режиме диссоциации, активируемой соударениями при повышенной энергии

Fig. 1. Possible structural formulas of deuterated standards in higher-energy C-trap dissociation fragmentation mode

Хлорофос-D₆ **4** получали путем присоединения свободного хлораля к О,О-бис-дейтерометилфосфиту-D₇ **3**, как описано в работе [7] (4).

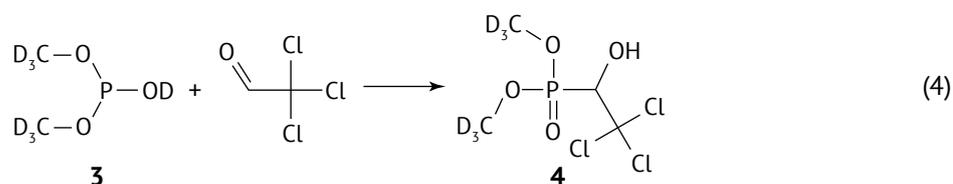


Таблица 1. Характеристики ионных фрагментов, образованных в результате фрагментации

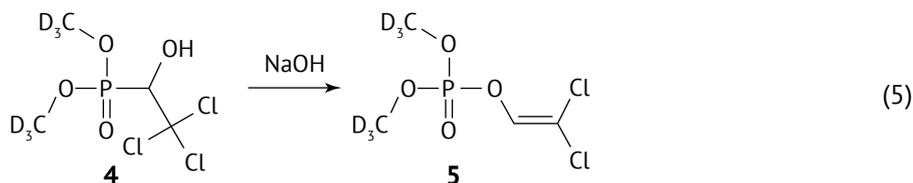
Table 1. Characteristics of ionic fragments formed as a result of fragmentation

Элементный состав фрагмента <i>Fragment elemental composition</i>	$m/z_{\text{теор.}}$ $m/z_{\text{theor.}}$	$m/z_{\text{набл.}}$ $m/z_{\text{obs.}}$	$\Delta m/z, \text{млн}^{-1}$ $\Delta m/z, \text{ppm}$	Интенсивность, % <i>Intensity, %</i>
Малатион-D₆ / Malathion-D₆				
C ₁₀ H ₁₄ D ₆ PS ₂ O ₆	337,0810	337,0838	8,30	1,39
C ₈ H ₈ D ₆ PS ₂ O ₅	291,0391	291,0392	0,26	20,94
C ₇ H ₈ D ₆ PS ₂ O ₄	263,0442	263,0443	0,22	9,57
C ₅ H ₂ D ₆ PS ₂ O ₃	217,0024	217,0024	0,17	2,80
C ₄ H ₆ D ₆ PS ₂ O ₂	193,0387	193,0391	1,88	1,39
C ₈ H ₁₃ O ₄	173,0808	173,0807	-1,03	1,32
C ₂ H ₂ D ₆ PS ₂ O ₂	165,0074	165,0075	0,20	1,73
C ₆ H ₇ O ₃	127,0390	127,0389	-0,60	100
C ₄ H ₃ O ₃	99,0077	99,0076	-0,80	48,31
Хлорофос-D₆ / Chlorophos-D₆				
C ₄ H ₂ D ₆ PO ₄ Cl ₂	226,9908	226,9908	-0,04	4,39
C ₂ H ₂ D ₆ PO ₄	133,0531	133,0530	-0,93	100
C ₂ H ₂ D ₆ PO ₃	117,0582	117,0581	-0,63	0,55
C ₂ D ₆ PO ₂	99,0477	99,0475	-1,31	1,19
Дихлофос-D₆ / Dichlorophos-D₆				
C ₄ H ₂ D ₆ PO ₄ Cl ₂	226,9908	226,9908	-0,30	9,61
C ₂ HD ₆ PO ₃ Cl	151,0192	151,0192	-0,53	6,06
C ₂ H ₂ D ₆ PO ₄	133,0531	133,0530	-0,70	100

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

W.V. Burton описал метод получения дихлофоса из триметилфосфита и хлораля [8], однако выход целевого продукта по этой методике невысок. Наиболее целесообразным, с точки зрения расходования метанола-D₄, является метод с последовательным

получением бис-дейтерометилфосфита, хлорофоса-D₆ и в итоге дихлофоса-D₆. Синтез дихлофоса-D₆ **5** проводили по методу, предложенному в [9]. Хлорофос-D₆ **4** вовлекали в реакцию дегидрохлорирования и перегруппировку в щелочной среде (5).



Заключение

В результате анализа литературных источников подобраны оптимальные методы синтеза фосфорсодержащих пестицидов и на их основе предложены пути синтеза дейтерированных аналогов. Синтезированы O,O-бис-дейтерометил-S-(1,2-дихлорэтоксипропан-2-ил)дитиофосфат (малатион-D₆), O,O-бис-дейтерометил-(2,2,2-трихлор-1-оксиэтил)фосфонат (хло-

рофос-D₆), O,O-бис-дейтерометил-O-2,2-дихлорвинилфосфат (дихлофос-D₆). Подлинность полученных соединений подтверждена методами ¹H, ²H, ¹³C, ³¹P ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Разработанные методики могут стать основой синтеза дейтерированных стандартных образцов, используемых при аналитическом контроле лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Reichert B, Pizzutti IR, Costabeber IH, Uclés A, Herrera S, Fernández-Alba AR. Validation and application of micro flow liquid chromatography–tandem mass spectrometry for the determination of pesticide residues in fruit jams. *Talanta*. 2015;134:415–24. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2014.11.047>
2. Liu X, Li Y, Meng W, Li D, Sun H, Tong L, Sun G. A multi-residue method for simultaneous determination of 74 pesticides in Chinese *material medica* using modified QuEChERS sample preparation procedure and gas chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatography B*. 2016;1015–1016:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.01.029>
3. Gómez-Ramos M, Nannou C, Martínez Bueno MJ, Goday A, Murcia-Morales M, Ferrer C, Fernández-Alba AR. Pesticide residues evaluation of organic crops. A critical appraisal. *Food Chem X*. 2020;5:100079. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2020.100079>
4. Luther AR, Vanderwerf H, Vanderwerf C. A new commercial synthesis of the insecticide parathion. *Trans Kans Acad Sci*. 1952;55(1):131–7. <https://doi.org/10.2307/3626281>
5. Fletcher JH, Hamilton JC, Hechenbleikner I, Hoegberg EI, Sertl BJ, Cassaday JT. The synthesis of parathion and some closely related compounds. *J Am Chem Soc*. 1950;72(6):2461–4. <https://doi.org/10.1021/ja01162a028>
6. Cassaday JT. Addition product of diester of dithiophosphoric acid and maleic acid and its esters, and method of preparation. US Patent No. 2578652; 1951.
7. Teichmann B. Über O,O-dialkyl-2,2,2-1-hydroxyäthylphosphonate. *J Prakt Chem*. 1965;28(1–2):94–8. <https://doi.org/10.1002/prac.19650280110>
8. Burton W. Synthesis of 2,2-dichlorovinyl dimethyl phosphate labeled with carbon-14, chlorine-36, and phosphorus-32. *J Agric Food Chem*. 1971;19(5):869–71. <https://doi.org/10.1021/jf60177a040>
9. Вершинин ВП, Головцов ИН, Ермолаев ВВ, Колодязный ВН, Комова СН, Кутянин ЛИ и др. Способ получения О,О-диметил-О-2,2-дихлорвинилфосфата. Патент СССР № 545647; 1977. Vershinin VP, Golovtsov IN, Ermolaev VV, Kolyazhny VN, Komova SN, Kutyanin LI et al. USSR Patent No. 545647; 1977 (In Russ.).

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.И. Крылов – планирование исследования, синтез малатиона-D₆, хлорофоса-D₆, ЯМР-спектроскопия, подбор и анализ литературы; В.А. Яшкыр – синтез дихлофоса-D₆, ЯМР-спектроскопия и описание спектров синтезированных соединений; А.В. Браун – регистрация и описание хроматограмм и масс-спектров; И.И. Крылов – синтез исходных дейтерированных соединений, анализ литературы; О.В. Фатеенкова – идея исследования, регистрация хроматограмм и масс-спектров синтезированных соединений, подбор и анализ литературы; А.М. Савватеев – идея исследования, подбор и анализ литературы.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Vladislav I. Krylov* planned the study, synthesised malathion-D₆ and chlorophos-D₆, carried out NMR spectroscopy, selected and analysed literature. *Vadim A. Yashkir* synthesised dichlorophos-D₆, carried out NMR spectroscopy, and described the spectra of synthesised compounds. *Arkady V. Braun* obtained and described chromatograms and mass spectra. *Igor I. Krylov* synthesised deuterated starting materials and analysed literature. *Olga V. Fateenkova* elaborated the study idea, obtained chromatograms and mass spectra, selected and analysed literature. *Alexey M. Savvateev* elaborated the study idea, selected and analysed literature.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Крылов Владислав Игоревич

SPIN-код 9710-3262, AuthorID 819948

vladkrylo@yandex.ru

Яшкыр Вадим Анатольевич, канд. хим. наук, доцент

SPIN-код 5410-1152, AuthorID 760813

chemtraid@mail.ru

Браун Аркадий Владимирович, канд. хим. наук

SPIN-код 4325-6855, AuthorID 1167857

avbraun@yandex.ru

Крылов Игорь Иванович, канд. хим. наук, доцент

SPIN-код 6848-6420, AuthorID 1052863

igor.krylov.51@mail.ru

Фатеенкова Ольга Владимировна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0076-5498>

fateenkova-olga@mail.ru

Савватеев Алексей Михайлович, канд. фарм. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3679-977X>

savvateev_a_m@staff.sechenov.ru

Поступила 20.10.2022

После доработки 21.12.2022

Принята к публикации 07.03.2023

Online first 04.07.2023

Vladislav I. Krylov

SPIN-code 9710-3262, AuthorID 819948

vladkrylo@yandex.ru

Vadim A. Yashkir, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor

SPIN-code 5410-1152, AuthorID 760813

chemtraid@mail.ru

Arkady V. Braun, Cand. Sci. (Chem.)

SPIN-code 4325-6855, AuthorID 1167857

avbraun@yandex.ru

Igor I. Krylov, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor

SPIN-code 6848-6420, AuthorID 1052863

igor.krylov.51@mail.ru

Olga V. Fateenkova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0076-5498>

fateenkova-olga@mail.ru

Alexey M. Savvateev, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3679-977X>

savvateev_a_m@staff.sechenov.ru

Received 20 October 2022

Revised 21 December 2022

Accepted 7 March 2023

Online first 4 July 2023