

## 2,4-二氨基-6-取代磺酰胺喹唑啉药物的 EI 及 FD 质谱

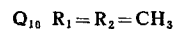
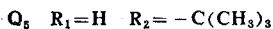
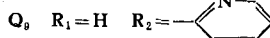
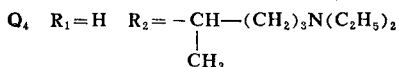
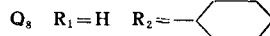
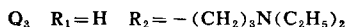
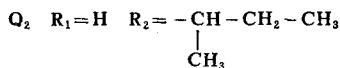
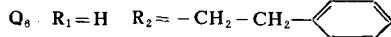
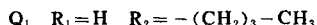
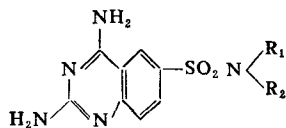
汤炳生 卢湧泉

(军事医学科学院仪器中心室, 北京)

**提要** 研究了 10 种 2,4-二氨基-6-取代磺酰胺喹唑啉类药物的电子电离及场解吸质谱。一些化合物出现了  $[M-SO_2]^+$  的重排离子峰。通过高分辨质谱及亚稳态离子的测定, 对裂解的规律及重排离子形成的条件进行了研究和讨论。

**关键词** 电子电离质谱; 场解吸质谱; 磺酰胺喹唑啉类

2,4-二氨基-6-取代磺酰胺喹唑啉类药物为叶酸代谢拮抗剂, 其中一些化合物具有较好的抗疟作用。喹唑啉类<sup>(1)</sup>及磺酰胺类<sup>(2)</sup>化合物的质谱研究虽已有报道, 但磺酰胺喹唑啉类药物的质谱尚未见有报道。作者等应用高分辨质谱及亚稳态离子的测定, 对 10 种磺酰胺喹唑啉化合物在电子轰击下的裂解规律进行了研究。鉴于某些磺酰胺类化合物有  $[M-SO_2]^+$  的重排离子峰出现, 在 EI 及 FD 质谱图上均为基峰<sup>(4)</sup>。为了探讨  $[M-SO_2]^+$  峰的形成, 又测定了这类化合物的 FD 质谱。



### 实 验

质谱仪: Varian MAT 711 型双聚焦质谱仪。离子源为 EI/FI/FD 复合源。数据处理系统为 SSX 200 质谱应用软件系统。分辨率: 高分辨为 10,000(10% 谷), 低分辨为 900(10% 谷)。电子能量: 70 eV, 源温: 150—200°C, 场解吸质谱用 10 μM 钨丝, 在高温下经苯腈活化后作为活化丝。亚稳态离子的测定: 用在偏转电压保持恒定的条件下, 改变离子加

Tab 1. Relative intensity of common ion observed for 2,4-diamino-6-substituted quinazoline sulfonamides

m/z	Empirical** formula	Ion*	Relative intensity I (%)									
			Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>	Q <sub>3</sub>	Q <sub>4</sub>	Q <sub>5</sub>	Q <sub>6</sub>	Q <sub>7</sub>	Q <sub>8</sub>	Q <sub>9</sub>	Q <sub>10</sub>
63	C <sub>5</sub> H <sub>3</sub>	(o)	2.9	5.1	0.4	0	4.8	4.9	5.5	2.0	6.4	1.8
<sup>Δ</sup> 86	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> N		0	0	100	100	0	0	0	0	0	0
90	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> N	(n)	14.2	18.1	0	2.1	18.2	14.7	25.3	13.9	24.6	8.0
91	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> N	(m)	1.6	2.3	0	0	2.7	37.1	3.4	1.7	2.9	1.3
105	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> N <sub>2</sub>	(l)	7.6	8.3	0.9	0.8	8.6	8.5	12.1	7.9	13.6	3.6
116	C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> N <sub>2</sub>		1.8	2.9	0	0	3.2	2.5	4.0	2.3	3.1	1.0
117	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> N <sub>2</sub>	(k)	9.9	10.6	1.6	1.6	10.4	10.3	16.0	8.3	13.4	5.3
118	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub>	(j)	4.9	5.0	0.7	0	4.9	7.1	8.2	5.9	5.6	2.5
132	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>3</sub>	(i)	9.1	11.0	1.5	1.4	9.3	8.7	17.9	9.8	13.5	2.8
133	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> N <sub>2</sub> O	(h)	1.2	2.3	0	0	3.3	2.3	2.7	1.3	2.4	0.3
159	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> N <sub>4</sub>	(g)	67.4	70.1	6.0	10.7	80.3	64.1	85.3	72.4	34.1	43.1
160	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub>	(f)	21.8	15.8	2.6	3.2	10.0	8.8	82.1	38.5	5.2	6.0
175	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>4</sub> O	(e)	45.9	51.3	3.7	5.9	58.5	42.9	63.6	54.4	19.9	27.8
207	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>4</sub> OS	(d)	3.7	3.0	0	0.5	2.7	2.4	9.0	5.3	1.9	1.9
223	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	(c)	94.7	22.5	1.8	5.5	92.2	100	33.6	42.3	0.5	10.8
224	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	(b)	11.6	3.5	2.5	0.7	10.6	11.1	6.9	8.8	0.3	2.0
243	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub>	M-64 <sup>+</sup>	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—
252	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>8</sub>	M-64 <sup>+</sup>	—	—	—	—	—	—	—	—	100	—
257	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub>	M-64 <sup>+</sup>	—	—	—	—	—	—	—	9	—	—
267	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	M-28 <sup>+</sup>	—	100	—	—	—	—	—	—	—	—
267	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	M <sup>+</sup>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	100
295	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	M <sup>+</sup>	100	0	—	—	100	—	—	—	—	—
307	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S	M <sup>+</sup> (a)	—	—	—	—	—	—	100	—	—	—
316	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S	M <sup>+</sup>	—	—	—	—	—	—	—	—	1.5	—
321	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	M <sup>+</sup>	—	—	—	—	—	—	—	100	—	—
<sup>Δ</sup> 343	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	M <sup>+</sup>	—	—	—	—	—	43.7	—	—	—	—
<sup>Δ</sup> 352	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S	M <sup>+</sup>	—	—	0.9	—	—	—	—	—	—	—
<sup>Δ</sup> 380	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S	M <sup>+</sup>	—	—	—	0	—	—	—	—	—	—

\* cf. Fig 2; \*\* Resolution: 10000(10% valley); <sup>Δ</sup> Resolution: 900(10% valley)

速电压的去聚焦技术。

10 个化合物中, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>7</sub>~Q<sub>10</sub> 做了高分辨质谱。

## 结果与讨论

在本类化合物的 EI 质谱图中, 低于 M-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 质量的主要碎片离子峰基本相同(见表 1)。和二芳基砜化合物<sup>(3)</sup> 的裂解相似, 喹唑啉磺酰胺类化合物有相应于芳亚砜基及芳氧基的 [RSO]<sup>+</sup> 及 [RO]<sup>+</sup> 离子生成。此外, 各化合物均显示有 R<sup>+</sup>, [RH]<sup>+</sup>, [RSO]<sup>+</sup> 及 [RSO<sub>2</sub>H]<sup>+</sup> 峰(R 为 2,4-二氨基喹唑啉基)。由于有相同的裂解规律, 以 2,4-二氨基-6-环戊基磺酰胺喹唑啉(Q<sub>7</sub>) 为代表, 测定了该化合物的高分辨质谱(图 1) 及亚稳态谱。根据亚稳离子及高分辨数据, Q<sub>7</sub> 可能的裂解途径如图 2 所示。

一些化合物的 EI 谱中出现 [M-SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 重排离子峰(见表 2), 个别化合物如 2,4-二氨基-6-(2-吡啶基)磺酰胺喹唑啉(Q<sub>9</sub>) 的 EI 及 FD 质谱图均出现强的 [M-SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 峰(见图 3 及表 1)。Spiteller 氏<sup>(2)</sup> 在讨论磺酰胺类药物的 [M-SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 离子峰时提到 [M-SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 离子的生成,

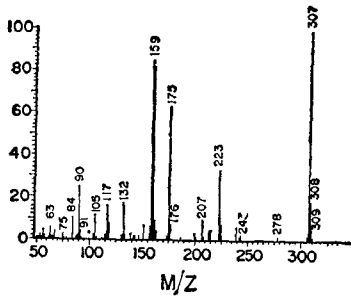


Fig 1. EI mass spectra of 2,4-diamino-6-cyclopentylquinazoline sulfonamide

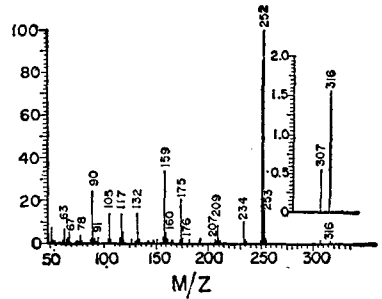


Fig 3. EI mass spectra of 2,4-diamino-6-(2-pyridyl)quinazoline sulfonamide

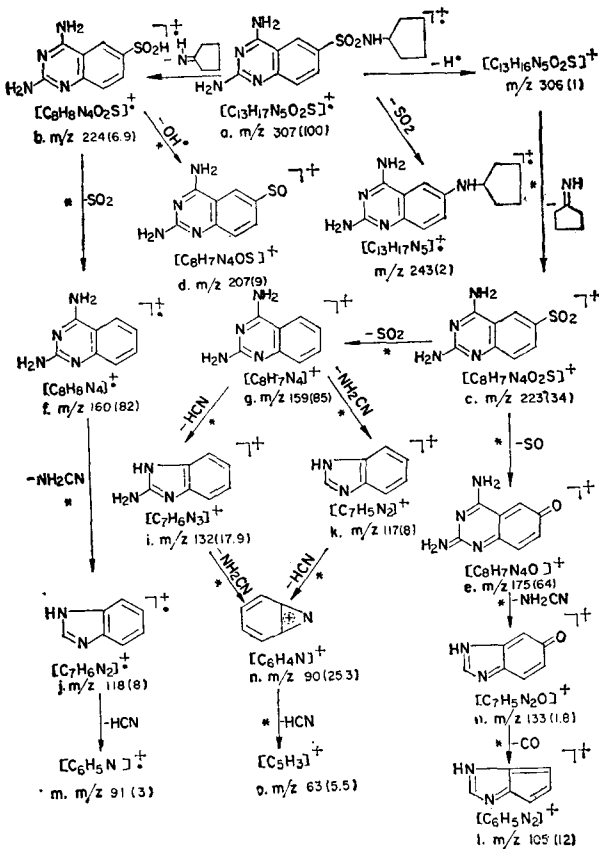
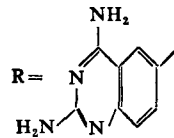
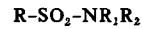


Fig 2. Fragmentation pathway of 2,4-diamino-6-cyclopentylquinazoline sulfonamide

Tab 2.  $[M-SO_2]^+$  ion peaks of quinazoline sulfonamides



Compd	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	M-SO <sub>2</sub> <sup>+</sup> (m/z, I%)	
			EI	FD
Q <sub>1</sub>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	—	—
Q <sub>2</sub>	H	-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	—	—
Q <sub>3</sub>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	—	—
Q <sub>4</sub>	H	-CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>	—	—
Q <sub>5</sub>	H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	—	—
Q <sub>6</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	—	—
Q <sub>7</sub>	H		243(2)	—
Q <sub>8</sub>	H		257(9)	—
Q <sub>9</sub>	H		252 (100)	252 (100)
Q <sub>10</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	—	—

必须有减弱 C-S 或 N-S 键的基团存在。化合物  $Q_9$  N 原子上的 2-吡啶基具有强的吸电子性, 由于 -I 效应的影响, 以及两侧芳环的过渡态转移, 其基峰为  $[M-SO_2]^+$  峰。而分子离子峰的强度很低(1.5%)。化合物  $Q_1 \sim Q_5$ ,  $Q_{10}$  由于  $R_2$  基为推电子基, 因此无  $[M-SO_2]^+$  峰出现。化合物  $Q_6$  芳香基的 -I 效应因  $-(CH_2)_2$  的隔离而失去。化合物  $Q_7$ ,  $Q_8$  虽然是推电子基, 但脂环本身十分稳定以及由于空间位阻的影响, 可能是减弱其 +I 效应的主要因素。

分子中的 2,4-二氨基喹唑啉部分, 其 EI 裂解过程与文献<sup>(1)</sup> 报道的 2-氨基喹唑啉不同, 并非先失去  $-NH_2$ , 再失去  $-CN$  或连续失去 2 个 HCN。而是先失去  $NH_2CN$  再失去 HCN, 或反之, 即如图 2 所示的  $(g) \rightarrow (k) \rightarrow (n \rightarrow o)$  或  $(g) \rightarrow (i) \rightarrow (n) \rightarrow (o)$ 。

在做此类化合物的场解吸质谱时, 除 2,4-二氨基-6-(2-吡啶基)磺酰胺喹唑啉( $Q_9$ )外, 其它化合物均不显  $[M-SO_2]^+$  重排离子峰。说明必须有 -I 效应强的基团存在, FD 谱才显有  $[M-SO_2]^+$  峰。此点在 FD 质谱图的解析上有一定参考意义。

本实验样品由本院微生物流行病学研究所鍾景星, 董正福, 张明立提供, 特致谢意。

### 参 考 文 献

1. Batterham T J: Quinazolines Part X. The fragmentation of quinazolines under electron impact. *J Chem Soc (B)* 892, 1967
2. Spitteller G, et al: Anwendung der Massenspektrometrie zur Untersuchung von Arzneimitteln 1. Mitt: Sulfonamide. *Mh. Chem* 94:964, 1963
3. Meyerson S et al: Mass spectra of diaryl sulfones. *Anal Chem* 36:1294, 1964
4. Schulten H R: Field desorption mass spectrometry and its application in biochemical analysis. *Methods Biochem Anal* 24:313, 1977

## ELECTRON IMPACT AND FIELD DESORPTION MASS SPECTROMETRY OF 2, 4-DIAMINO-6-SUBSTITUTED QUINAZOLINE SULFONAMIDES

TANG Bing-sheng and LU Yong-quan

(Instrument Center, Academy of Military Medical Sciences, Beijing)

### ABSTRACT

The electron impact and field desorption mass spectra of 10 2,4-diamino-6-substituted quinazoline sulfonamides were investigated. In some of the EI and FD spectra, rearrangement and elimination of  $SO_2$  were observed. By means of accurate mass measurements and metastable ion determination the fragmentation pattern is described, and the conditions of the formation of  $[M-SO_2]^+$  rearrangement ion are discussed.

**Key Words** EIMS; FDMS; Quinazoline sulfonamides