

Etude en Spectrométrie de Masse. III.[†] Phénothiazines à Chaîne Hétérocyclique sur l'Azote en 10

L. Audier, A. Cambon, R. Guedj et M. Azzaro

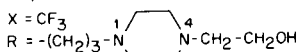
Laboratoires de Chimie Structurale et Chimie Physique Organique, Faculté des Sciences, Nice

Les spectres de masse[‡] de sept phénothiazines homologues présentant une substitution en 2 et une chaîne hétérocyclique sur l'azote en 10 ont été réalisés et interprétés.

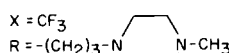
Des mécanismes plausibles, simples, permettant de rationaliser les processus de fragmentation de cette classe de composés (I-VII) sont proposés.



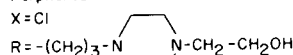
I - Fluphénazine



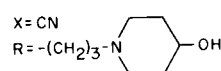
II - Trifluoroperazine



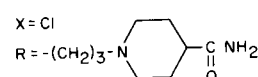
III - Perphénazine



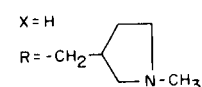
IV - Propericiazine



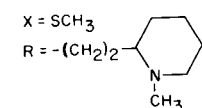
V - Pipamazine



VI - Methilazine



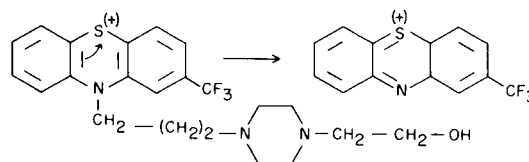
VII - Thioridazine



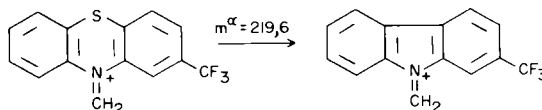
Les bases libres ont été obtenues à partir des chlorures correspondants et recristallisées dans le *n*-heptane.

Ces spectres bien que relativement complexes ont pu être analysés en admettant que plusieurs centres compétitifs, tels que le soufre, l'azote hétérocyclique et le (ou les) azote de la chaîne, orientent la fragmentation avec des contributions diverses. Ce formalisme simple, permet de rendre compte de la majorité des fragments obtenus, et de leur associer une structure plausible. Différentes voies, confirmées pour la plupart par des pics métastables ont alors été envisagées; nous allons les étudier en détail sur un exemple: la fluphénazine (I).

Orientation par le soufre hétérocyclique.



Orientation par l'azote hétérocyclique: Elle conduit par des ruptures en β , γ , δ , au fragment $m/e = 280$ (100%) et à ses homologues $m/e = 294$ (5%) et $m/e = 308$ (2%). Signalons que le pic $m/e = 248$ (18%) dérive probablement de $m/e = 280$ par perte de soufre.



Cette filiation est d'ailleurs justifiée par les valeurs des abondances isotopiques et par le pic métastable $m^* = 219,6$ ($248^2/280$).

[†] Parties I et II sous presse - *Bulletin de la Société Chimique de France*.

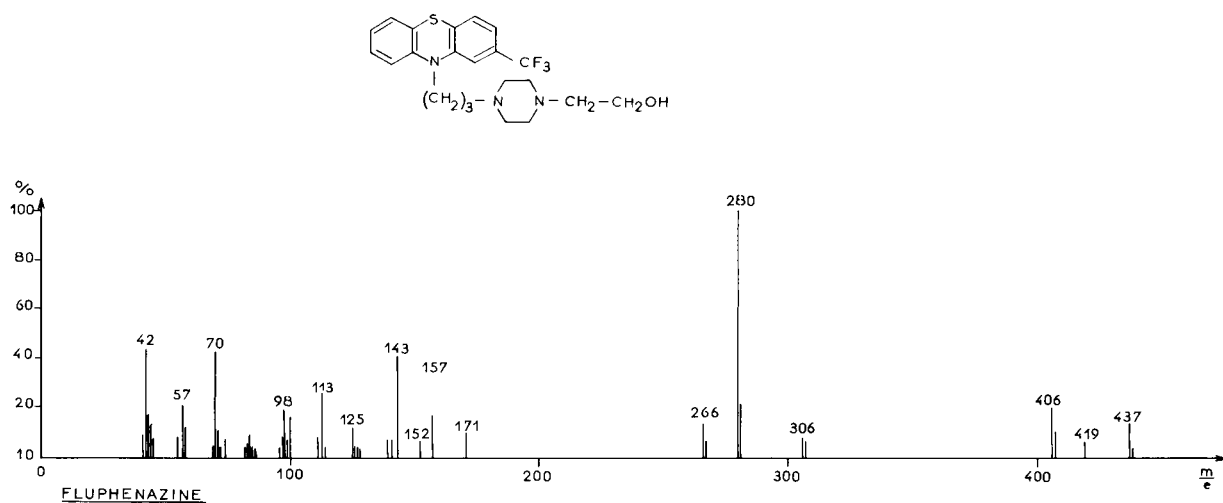
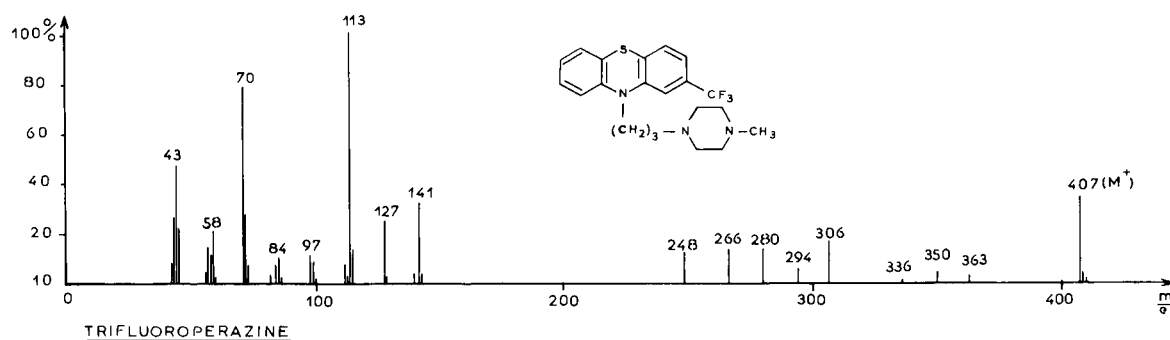
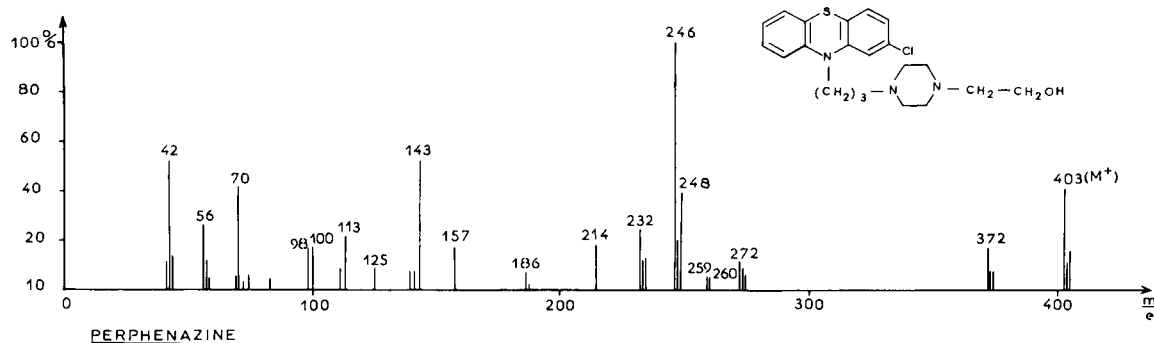
[‡] Les spectres ont été réalisés sur un appareil AEI - M.S.-9 sur des échantillons directement vaporisés dans la chambre d'ionisation et sous différentes accélérations électroniques (70 eV et 12 eV).

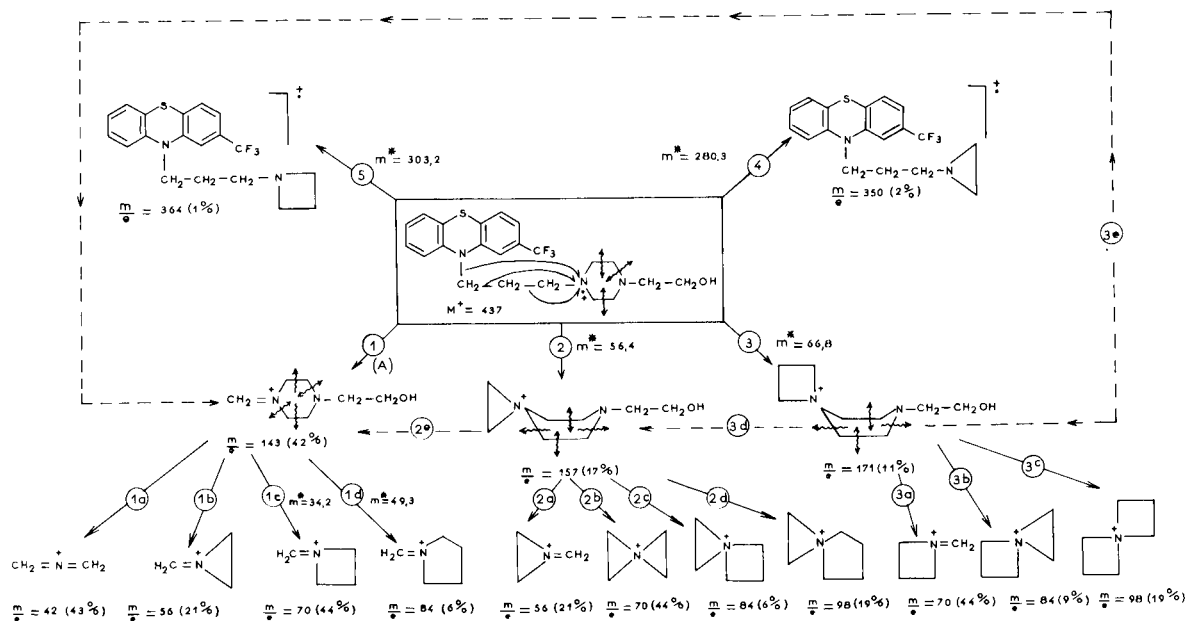
TABLEAU I

m/e	Masse mesurée	Masse calculée	Formule brute
42	42,0344	42,0343	C ₂ H ₄ N ⁺
56	56,0500	56,0500	C ₃ H ₆ N ⁺
70	70,0658	70,0656	C ₄ H ₈ N ⁺
84	84,08130	84,08132	C ₅ H ₁₀ N ⁺
98	98,0971	98,0969	C ₆ H ₁₂ N ⁺

Résultats obtenus sur un A.E.I. MS9 équipé d'un système d'introduction directe. (Température: de la source 230-250°C.)

On peut invoquer trois raisons pour justifier l'intensité relative très importante du fragment m/e = 280; d'une part la rupture se fait en β de l'atome d'azote, (largement favorisée par rapport à celles en γ et en δ (1)); d'autre part elle a lieu en β du cycle phénothiazine, c'est-à-dire sur une liaison affaiblie par la résonance (2, 3). Enfin le fragment obtenu est très stable du fait de son degré de conjugaison élevé. Cette analyse compatible avec les résultats de la littérature (4) satisfait aux exigences fondamentales qui régissent l'obtention d'un pic d'intensité relative importante, à savoir: probabilité de rupture d'une liaison, et stabilité du fragment obtenu.





SCHEMA 1: ORIENTATION par l'AZOTE N₁

Orientation par l'azote N₁.

Le schéma 1) résume les conclusions concernant les mécanismes de fragmentation, auxquelles nous avons abouti. On peut y déceler cinq voies qui correspondent respectivement aux ruptures des liaisons en β, γ, δ, de la chaîne greffée sur l'azote N₁ et aux deux fragmentations essentielles sans transfert d'hydrogène du noyau piperazine.

Les fragments A (m/e = 143 (42%)), B (m/e = 157 (17%)), C (m/e = 171 (11%)) peuvent se dégrader suivant les diverses voies (1a. . . . , 2a. . . . , 3a. . . . etc) indiquées sur le schéma et induites par ce même atome d'azote N₁. Les résultats obtenus en haute-résolution (Tableau I) associés aux métastables que nous avons trouvés, constituent une forte présomption en faveur de ces mécanismes.

Les résultats montrent de façon éloquente que l'un quelconque des fragments considérés (m/e = 42, 56, 70. . .) ne diffère de son homologue inférieur que par l'adjonction d'un -(CH₂)-. Les ruptures en β, γ, δ de l'atome d'azote N₁, envisagées systématiquement, permettent de rendre compte de leur formation.

Signalons également les fragments homologues M⁺-18, M⁺-31, A⁺-31, B⁺-18, B⁺-31, C⁺-18, C⁺-31, bien connus dans le cas des alcools primaires.

L'analyse de ce schéma mérite toutefois quelques commentaires:

1) pour en rester à une description relativement simple, nous n'avons pas représenté les fragmentations avec transfert d'hydrogène bien connues dans le cas des piperazines (5, 6).

2) il nous est difficile, avec les données dont nous disposons de préciser si la perte de H₂O ou de -CH₂OH est antérieure ou postérieure à la fragmentation en β, γ, δ, de l'azote N₁. Il est d'ailleurs probable que les divers mécanismes sont compétitifs.

Orientation par l'azote N₄.

Une orientation de la fragmentation analogue à celle que nous venons de discuter peut être envisagée en localisant la charge sur l'azote N₄, et permet de rendre compte des pics m/e = 87, 101, 115, d'intensité relative très faible. Ils conduisent par perte d'eau ou de -CH₂OH à des fragments déjà discutés antérieurement (par exemple: m/e = 56, 69, 70, 83, etc. . .).

Nous obtenons le même type de spectre (cf. figure 1) dans le cas de la perphénazine (III). La trifluoropérazine (II) et les autres composés étudiés (IV, V, VI, VII) bien que présentant une chaîne latérale sur l'azote en 10 différente, peuvent être l'objet d'une interprétation analogue. Certes, pour ces cinq derniers composés, le pic de base ne résulte pas de la fragmentation en β de l'azote "phénothiazinique". Cela est dû au fait que la fragilité de cette série de phénothiazines sous l'impact électronique, dépend essentiellement de la stabilité de la chaîne latérale sur l'azote en 10. Lorsque le groupement terminal de la chaîne est un méthyle (II, VI, VII) le pic de base est dû à un fragment provenant uniquement de celle-ci. Par contre, lorsque le groupement terminal est un alcool (I, III, IV), chaîne beaucoup plus fragile, le fragment correspondant au pic de base renferme le noyau phénothiazinyle. Toutefois, quelle que soit la nature de la chaîne, la frag-

mentation peut toujours être étudiée par la méthode que nous venons d'exposer pour la fluphénazine, et la stabilité importante du noyau phénothiazinyle est toujours mise en évidence.

Les mécanismes proposés ci-dessus et justifiés par l'existence de nombreux métastables, par les mesures effectuées en haute-résolution, et par les spectres analogues d'une série homogène de composés, trouvent un argument supplémentaire en leur faveur dans l'analyse des spectres à 12 eV: En particulier, nous notons que sous cette accélération électronique, les fragments que nous avons associés à des mécanismes complexes disparaissent pratiquement. Réciproquement l'intensité relative des fragments tels que $m/e = 350$, $m/e = 364$ résultant d'un mécanisme en une seule étape augmente considérablement.

Ainsi l'énoncé de quelques règles simples:

- stabilité relative du noyau phénothiazine.
- existence de centres compétitifs qui orientent la fragmentation avec des contributions différentes.
- influence négligeable des substituants en 2 sur les mécanismes de fragmentation,

qui avaient été entrevues déjà pour d'autres phénothiazines (7, 8) et qui se confirment ici, permettent d'une part, d'analyser les spectres de masse de ce type de produit, d'autre part de montrer que la spectrométrie de masse est un outil efficace de caractérisation structurale de cette famille de composés.

Nous remercions les Docteurs Montavon et Richter de la Société Hoffmann-LaRoche pour la réalisation des spectres de masse et pour les conseils qu'ils nous ont prodigués, ainsi que le Docteur Bonzom de l'I.P.S.O.I. à Marseille pour les mesures en haute-résolution.

Nous remercions également le Docteur H. E. Audier de l'Institut des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette pour l'intérêt qu'il a manifesté à ce travail.

ENGLISH SUMMARY

The mass spectra of seven substituted phenothiazines with a substituent on carbon 2 and a heterocyclic side chain on nitrogen 10 were investigated. The presence of numerous metastable peaks and high resolution measurements support the suggested fragmentation process. The fragmentation mechanisms were analysed. It has been shown how the heterocyclic sulfur and nitrogen atoms on the one hand and the side chain nitrogen atoms on the other hand govern the abundance of the different fragments.

BIBLIOGRAPHIE

(1) H. Budzikiewicz, C. Djerassi et D. H. Williams, "Mass Spectrometry of Organic Compounds," Holden-Day, Inc., San Francisco, 1967, p. 299.

(2) K. Bieman, "Mass Spectrometry - Organic Chemical Applications," McGraw-Hill Book Company, Inc., New York, 1962, p. 270 et suivantes.

(3) E. Stenhagen, *Z. Anal. Chem.*, 181, 462 (1962).

(4) H. Budzikiewicz, C. Djerassi et D. H. Williams, "Mass Spectrometry of Organic Compounds," Holden-Day, Inc., San Francisco, 1967, p. 536, 537, 592, 593.

(5) R. A. Saunders et A. E. Williams, "The Mass Spectra of Cyclic Amines," dans W. L. Mead, "Advances in Mass Spectrometry," The Institute of Petroleum, London, 1966, vol. 3, p. 697, 698, 699.

(6) K. Bieman, "Mass Spectrometry - Organic Chemical Applications," McGraw-Hill Book Company, Inc., New York, 1962, p. 185, 186.

(7-8) L. Audier, A. Cambon, R. Guedj and M. Azzaro, *Bull. Soc. Chim. France*, 3, 1013 (1968); *ibid.*, 3, 1021 (1968).

Reçu le 1 mars 1968

Nice, France