

Fragmentations induites par impact électronique d' amino et de diméthylaminopyrimidines

J. Riand et J. P. Brun

Lasir, C.N.R.S., 2, rue Henri Dunant,
94320 Thiais, France

Reçu le 1^{er} Septembre 1982

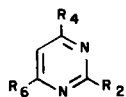
Les séquences de fragmentation, induites par impact électronique de trois aminopyrimidines et de quatre diméthylaminopyrimidines sont envisagées. Alors que dans le cas des aminopyrimidines la séquence principale de fragmentation correspond à une perte d'acide cyanhydrique, pour les diméthylaminopyrimidines deux séquences prépondérantes sont observées: -élimination d'un radical méthyle; -élimination de méthylèneimine CH_2NH . La présence de l'ion HNMe_2^{+} dans le cas de la diméthylamino-4 pyrimidine permet de différencier ce composé de son homologue en position 2.

J. Heterocyclic Chem., **20**, 1187 (1983).

Les amino et diméthylaminopyrimidines représentent une série de composés possédant des propriétés pharmacologiques diverses très intéressantes, notamment comme agents antibactériens ou comme sédatifs [1].

L'importance d'une telle série homogène de composés nous a amenés à faire une étude par spectrométrie de masse de cette famille, seules les fragmentations de l' amino-2 pyrimidine ayant déjà été rapportées [2].

Les pyrimidines étudiées ici ne comportant pas d'autre substituant que le groupement amino ou diméthylamino, sont l' amino-4, la diamino-2,4, la triamino-2,4,6 pyrimidine (**1**), (**2**), (**3**) respectivement, les *N,N*-diméthylaminopyrimidines correspondantes (**5**) à (**7**) et la *N,N*-diméthylamino-2 pyrimidine (**4**).



- 1** $\text{R}_2 = \text{R}_6 = \text{H}, \text{R}_4 = \text{NH}_2$
2 $\text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{NH}_2, \text{R}_6 = \text{H}$
3 $\text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{R}_6 = \text{NH}_2$
4 $\text{R}_2 = \text{NMe}_2, \text{R}_4 = \text{R}_6 = \text{H}$
5 $\text{R}_2 = \text{R}_6 = \text{H}, \text{R}_4 = \text{NMe}_2$
6 $\text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{NMe}_2, \text{R}_6 = \text{H}$
7 $\text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{R}_6 = \text{NMe}_2$

L'étude des aminopyrimidines permettra de préciser l'influence de la position et du nombre de groupements amino sur la fragmentation généralement prépondérante en série pyrimidique [2-5] de l'ion moléculaire conduisant à la perte d'une molécule neutre d'acide cyanhydrique. Quant à la série des composés **4** à **7** analogues aux précédents, mais en remplaçant les substituants amino par groupements diméthylamino, son étude permettra de montrer s'il est possible de distinguer ces deux séries de composés à l'aide de fragmentations bien spécifiques.

Fragmentation des aminopyrimidines.

Les spectres de masse des aminopyrimidines **1**, **2** et **3** présentent toujours comme pic de base le pic moléculaire à base énergie (10 eV), comme à haute énergie (70 eV). Ce pic représente jusqu'à 30 à 40% de l'ionisation totale

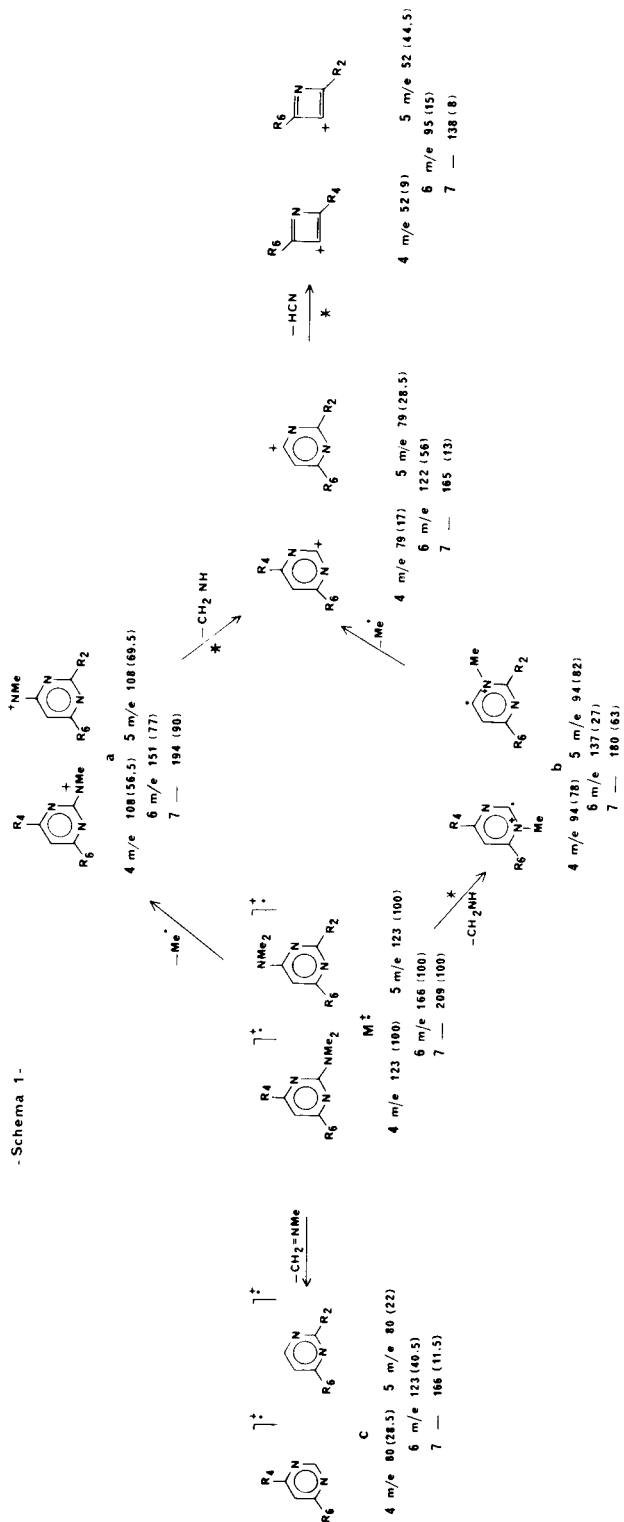
dans les spectres considérés, montrant ainsi la stabilité de l'ion moléculaire, même à 70 eV.

La principale fragmentation pour l'ion moléculaire est l'élimination d'une molécule d'acide cyanhydrique, comme cela a été observé pour la pyrimidine et l' amino-2 pyr-

Tableau I

Intensités relatives (%) des pics dans les spectres de masse des aminopyrimidines

m/e	Composés		
	1	2	3
39	7	4	2
40	21	10,5	4,5
41	52	22	9,5
42	10	10	5
43	6	24,5	26,5
51	4,5	—	—
52	10	2,5	—
53	7	3	2
55	3,5	9,5	8,5
56	2	5	8
57	3,5	7	2
62,5	—	—	2
66	3,5	4,5	4,5
67	14	11,5	16,5
68	36	10,5	3,5
69	4	17,5	2
70	—	3	2
71	2	3,5	2,5
79	3	—	—
81	2	3	—
82	—	5	4
83	2	14	3
84	—	2	10,5
85	2	2,5	2,5
94	2	4	—
95	100	3,5	—
96	6	2	—
97	—	2,5	3,5
98	—	—	18
109	—	2,5	—
110	—	100	—
111	—	7	—
125	—	—	100
126	—	—	7



imidine [2], qui conduit pour les composés **1**, **2** et **3** respectivement aux ions m/e 68, 83 et 98. Cette séquence de fragmentation est d'ailleurs confirmée par la présence d'un ion métastable correspondant. La perte préalable par l'ion moléculaire d'un atome d'hydrogène ne semble pas

intervenir, à la différence de ce qui est observé dans le cas de l'amino-2 pyrimidine [2] qui ensuite perd une molécule d'acide cyanhydrique, aucun ion métastable n'étant observé. La filiation inverse doit plutôt intervenir: perte d'acide cyanhydrique puis de H^+ pour donner les ions m/e 67, 82 et 97 relatifs respectivement à **1**, **2** et **3**. Après l'élimination d'acide cyanhydrique, l'ion formé peut aussi perdre une nouvelle molécule d'acide cyanhydrique ou une molécule $HC\equiv CR_6$ pour conduire dans le cas de **1**, **2** et **3** respectivement, aux ions m/e 41, 56 et 71 ou m/e 42, 57 et 57.

Quant à la perte de cyanamide par l'ion moléculaire, fragmentation observée pour l'amino-2 pyrimidine [2], elle se retrouve pour les composés **1**, **2** et **3**, mais avec une moindre importance, pour donner respectivement les ions m/e 53, 68 et 83.

Tableau II
Intensités relatives (%) des pics dans les spectres de masse des diméthylaminopyrimidines

m/e	4	5	Composés 6	7
39	3,5	6	2	2
40	5,5	6	3,5	—
41	5,5	10,5	4,5	3
42	26	28,5	25	14
43	5,5	12,5	8	5,5
44	53,5	89,5	18	10
45	—	77	—	—
50	—	14	—	—
51	2,5	39	—	—
52	9	44,5	8	3
53	28,5	40	11	3,5
54	8	8,5	8	5,5
55	5	7,5	8,5	5
56	—	3,5	2	3,5
57	—	5	—	4,5
61,5	2,5	2	—	—
66	2,5	4	4,5	2
67	3,5	5,5	4	3,5
68	2,5	8	7	4
69	10	58	5,5	6
70	—	4,5	2,5	3,5
71	—	3	2,5	9
75	—	—	8	—
77	—	2	—	2
78	—	2	—	—
79	17	28,5	8,5	3,5
80	28,5	22	12	15,5
81	21,5	24,5	15,5	11
82	2	2,5	12,5	3,5
83	—	2	14,5	3,5
87	—	—	—	2
89,5	—	—	—	4
93	—	2	8	3
94	78	82	6,5	2
95	11,5	15	15	16
95,5	—	—	—	2
96	2	2	2	8
96,5	—	—	—	8
97	—	3,5	2	4

Tableau II (suite)

m/e	Composés			
	4	5	6	7
103,5	—	—	—	4
104,5	—	—	—	18
105	—	—	—	5,5
106	—	2	4	4,5
107	—	—	5,5	2
108	56,5	69,5	29	4
109	4,5	6	2	3
110	—	—	—	2
120	—	—	—	3
121	—	—	2	2
122	20,5	8,5	56	11
123	100	100	40,5	3
124	8	8,5	5	3
125	—	—	—	4
135	—	—	2	2
136	—	—	—	2
137	—	—	27	8
138	—	—	3	8
149	—	—	2	2
150	—	—	—	2
151	—	—	77	25
152	—	—	7,5	3
165	—	—	9	13
166	—	—	100	11,5
167	—	—	12	2
178	—	—	—	3
180	—	—	—	63
181	—	—	—	8
194	—	—	—	90
195	—	—	—	11
208	—	—	—	11
209	—	—	—	100
210	—	—	—	12,5

La perte du groupement amino par l'ion moléculaire reste une fragmentation seulement notable dans le cas des composés **1** et **2** et conduit respectivement aux ions m/e 79 et 94. De même, l'élimination du radical $C_2NH_2\cdot$ observée pour la pyridine [6] est pour les aminopyrimidines une fragmentation mineure qui donne les ions m/e 55, 70 et 85 respectivement pour **1**, **2** et **3**. Ces ions, par perte de $R_6C\equiv N$, donnent ensuite l'ion m/e 43.

La dernière séquence de fragmentation de l'ion moléculaire résulte de l'élimination d'une molécule $HC\equiv CNH_2$ dans le cas des composés **2** et **3**, pour former respectivement les ions m/e 69 et 84.

Fragmentations des diméthylaminopyrimidines.

Le pic de base, dans les spectres des diméthylaminopyrimidines, est dû à l'ion moléculaire, mais avec seulement une intensité entre 14 et 19% de l'ionisation totale, donc plus faible que dans le cas des aminopyrimidines correspondantes. Le remplacement d'un substituant amino par un groupement diméthylamino dans le cycle pyrimidique entraîne donc une augmentation importante des fragmentations.

L'ion moléculaire subit deux fragmentations principales liées justement à la présence du groupement diméthylamino en position 2 ou 4. Ces fragmentations distinguent complètement les diméthylaminopyrimidines des aminopyrimidines correspondantes. L'ion moléculaire ne subissant pas l'élimination d'une molécule d'acide cyanhydrique, observée d'habitude en série pyrimidique. Ces deux processus de fragmentation prépondérants correspondent soit à l'élimination d'un radical méthyle conduisant à l'ion **a** suivie par celle de méthylèneimine CH_2NH , soit au processus inverse, élimination de CH_2NH pour donner l'ion **b** puis de $Me\cdot$ (schéma 1). Cette élimination de la molécule neutre CH_2NH qui déjà été observée pour des hétérocycles diméthylaminés résulte d'un processus de fragmentation avec réarrangement [7], un groupement méthyle migrant du substituant diméthylamino, sur l'atome d'azote situé en position *ortho* (schéma 1). Les abondances relatives de l'ion **a** sont comparables, quels que soient la position et le nombre de substituants diméthylamino. Dans le cas des composés **6** et **7** di- et trisubstitués respectivement, cette perte peut affecter aussi bien le substituant en position 2 qu'en position 4; les deux positions ne se différencient donc pas. La séquence de fragmentation conduisant à l'ion **b** est confirmée par la présence d'un ion métastable d'intensité importante. Les ions ainsi formés éliminent ensuite une molécule d'acide cyanhydrique (schéma 1). Dans le cas du composé **5** l'ion ainsi obtenu ($C_3H_2N^+$) m/e 52, d'intensité relative importante, peut éliminer un atome d'hydrogène, comme cela a déjà été observé pour la méthyl-2 pyrimidine [4], pour conduire à l'ion (C_3HN^+), d'intensité également importante.

Un troisième processus de fragmentation de l'ion moléculaire, d'importance encore notable, correspond à la rupture de la liaison exocyclique CN avec élimination de la molécule neutre $CH_2=NMe$ pour donner l'ion **c**, un atome d'hydrogène migrant du substituant diméthylamino sur le carbone porteur (schéma 1). Cet ion **c** relatif aux pyrimidines **6** et **7** est identique à l'ion moléculaire correspondant respectivement aux pyrimidines **4** (ou **5**) et **6**; il subit donc les mêmes dégradations. Ainsi par perte de CH_2NH puis de $Me\cdot$ il donne respectivement pour les composés **6** et **7** les ions m/e 94 et 137 puis m/e 79 et 122. De même le processus inverse conduit aux ions m/e 108 et 151 puis m/e 79 et 122. Ces ions m/e 108 et 151 analogues à l'ion **a** relatif aux composés **4** (ou **5**) et **6** peuvent également éliminer $R_6C\equiv N$ pour mener à l'ion m/e 81 dont l'intensité relative est notable pour l'ensemble des composés étudiés. L'ion **c** peut enfin perdre à son tour une molécule $CH_2=NMe$, dans le cas des composés **6** et **7**, pour former respectivement les ions m/e 80 et 123.

L'ion moléculaire peut enfin éliminer un atome d'hydrogène, cette filiation étant surtout observée pour la diméthylamino-2 pyrimidine ce qui laisse supposer un effet

électronique relativement important du substituant diméthylamino lorsqu'il est en position 2. Ce résultat est en accord avec les observations faites sur l' amino-2 pyrimidine [2] et nos composés: élimination par l'ion moléculaire d'un hydrogène uniquement dans le cas du premier dérivé. L'ion formé peut ensuite éliminer une molécule neutre R_4CN ou R_2CN pour donner l'ion m/e 95 pour les composés **4**, **5**, **6** et l'ion m/e 138 pour le composé **7**, ions déjà envisagés dans le cas de **6** et **7** (schéma 1). Ces ions à leur tour par perte d'une molécule $HC\equiv CR_6$ donnent l'ion m/e 69 d'abondance surtout importance pour le composé **5**.

Il faut noter aussi la présence, dans les spectres étudiés, des pics relatifs aux ions m/e 44 et 42 d'intensité surtout importante pour les composés **4** et **5** et qui correspondent respectivement aux ions diméthylaminium NMe_2^+ et acétonitrile protoné CH_3CNH^+ , ce dernier étant habituellement rencontré dans les spectres des pyrimidines [2-5]. On observe aussi l'existence de l'ion m/e 45 dans le spectre de **5** et qui ne peut correspondre qu'à la structure $HNMe_2^+$, issu de l'ion moléculaire après migration d'un hydrogène du noyau pyrimidique sur le groupe diméthylamino. L'existence de cet ion, seulement dans le spectre de la diméthylamino-4 pyrimidine, peut permettre ainsi de différencier les deux isomères **4** et **5** dont les spectres de masse sont, d'autre part, assez analogues.

Dans le spectre de la tri *N,N*-diméthylamino-2,4,6 pyrimidine, il est important de noter la présence d'un pic assez abondant (18%) correspondant à la masse demi-entière M^{++} (104,5).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les pyrimidines **1** [8], **4** [9], **5** [10], **6** [11] et **7** [12] ont été préparées selon des méthodes déjà décrites. Elles ont été purifiées comme les pyri-

midines **2** et **3**, d'origine commerciale, par sublimation sous vide avant leur utilisation.

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Hitachi-Perkin Elmer RMU 6E, à simple focalisation, suivant un système d'introduction directe dans la source [13], l'énergie d'ionisation étant de 70 eV.

Les valeurs de m/e pour tous les pics dont l'abondance relative par rapport au pic de base est supérieure ou égale à 2%, sont données dans les tableaux I et II respectivement pour les composés **1** à **3** et **4** à **7**.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] C. C. Cheng, "Progress in Medicinal Chemistry", Vol 6, G. P. Ellis et G. B. West, eds, Butterwords, London, 1969, p 67.
- [2] J. M. Rice, G. O. Dudek et M. Barber, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 4569 (1965).
- [3] T. Nishiwaki, *Tetrahedron*, **22**, 3117 (1966); *ibid.*, **23**, 1153 (1967).
- [4] K. Undheim et G. Hvistendahl, *Acta Chem. Scand.*, **25**, 3227 (1971).
- [5] X. Hasapis et A. J. MacLeod, *Tetrahedron*, **35**, 2087 (1979).
- [6] Q. N. Porter et J. Baldas, "Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds", A. Weissberger et E. C. Taylor, eds, Wiley Interscience, New York, NY, 1971, p 376.
- [7] C. P. Whittle, M. J. Lacey et C. G. MacDonald, *Org. Mass. Spectrom.*, **11**, 848 (1976); L. Streckowski, *Pol. J. Chem.*, **52**, 283 (1978).
- [8] D. J. Brown, *J. Soc. Chem., Ind. London*, **69**, 353 (1950).
- [9] C. G. Overberger et I. C. Kogon, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1065 (1954).
- [10] D. J. Brown et L. N. Short, *J. Chem. Soc.*, 331 (1953).
- [11] D. J. Brown et T. Teitei, *ibid.*, 755 (1965).
- [12] Osterreichische Stickstoffwerke A. G., Austrian Patent, 174,377 (1953); *Chem. Abstr.*, **47**, 12422 (1953).
- [13] J. Riand et J. P. Brun, *Bull. Soc. Chim. France*, 557 (1976).

English Summary.

Electron-impact mass spectra are presented for some amino and dimethylaminopyrimidines. In the two series the base peak is due to the molecular ion. In the former, the fragmentation pathway involves loss of hydrogen cyanide from the molecular ion, whereas in the latter, it is the loss of methyl or methylenimine $CH_2=NH$ that occurs. The presence of the $HNMe_2^+$ ion for 4-dimethylaminopyrimidine allows one to differentiate this isomer from 2-dimethylaminopyrimidine.