

REACTIONS ION-MOLECULE EN PHASE GAZEUSE. VIII¹ REACTIONS COMPETITIVES S_Ni
 ET S_N2 INDUITES PAR LE SYSTEME NH₃/NH₄⁺ SUR LES ISOMERES CIS ET TRANS DE
 L'INDANEDIOL-1,2.

J.C. TABEL*

Laboratoire de Chimie Organique Structurale, Université Pierre et Marie
 Curie - 75230 PARIS Cédex 05, FRANCE;

H.E. AUDIER

Laboratoire de Synthèse Organique, Ecole Polytechnique - 91128 PALAISEAU
 Cédex, FRANCE;

J.P. DENHEZ

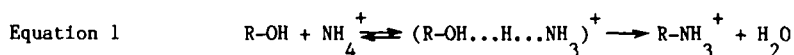
Laboratoire de Spectrochimie Moléculaire, Université Pierre et Marie Curie-
 75230 PARIS Cédex 05, FRANCE.

(Received in Belgium 1 August 1986)

Abstract—Under Chemical Ionisation Conditions, cis and trans 1,2-indanediols react with the NH₃/NH₄⁺ system via a nucleophilic substitution process. Competition between the S_N2 and S_Ni mechanisms for this substitution depends on the stereochemistry of the diol.

Résumé— Dans les conditions d'ionisation chimique, les indane diols-1,2 cis et trans réagissent avec le système NH₃/NH₄⁺ suivant un processus de substitution nucléophile. La compétition entre les mécanismes S_N2 et S_Ni de cette substitution dépend de la stéréochimie du diol.

Dans la source haute pression d'un spectromètre de masse, il a été montré que les alcools réagissent sur un plasma NH₃/NH₄⁺ suivant un processus de substitution nucléophile donnant des ions (M+NH₄-H₂O)⁺ (notés MsH⁺ par la suite) :

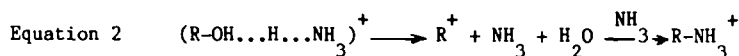


En effet, comme l'affinité protonique de l'alcool est plus faible que celle de l'ammoniac, le processus conduisant à la formation d'alcool protoné MH⁺ est endothermique et n'est pratiquement pas observé. Par contre, la formation de l'amine protonée R-NH₃⁺ (MsH⁺) est essentiellement produite puisqu'elle est exothermique selon l'équation 1.

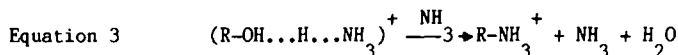
Plusieurs mécanismes correspondant à ceux observés en solution ont été² proposés pour expliquer la formation d'amines protonées en phase gazeuse. D'après la littérature, le mécanisme de la substitution nucléophile dépend d'abord de la mobilité du groupement hydroxyle présent dans l'ion adduit (M+NH₄)⁺.

Ces ions adduits, lorsqu'ils sont formés à partir d'alcools aliphatiques et alicycliques, donnent lieu principalement aux mécanismes bimoléculaires. Ils invoquent une réaction ion-molécule produite entre (M+NH₄)⁺ et NH₃ selon:

- le mécanisme S_N1^{1,3} à deux étapes notamment favorisé si le carbocation R⁺ intermédiaire est suffisamment réactif pour être solvaté par NH₃ (équation 2):



- le mécanisme S_N2^{1,4} dans le cas où la formation d'un état de transition plan est possible

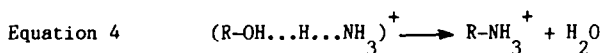


Ce dernier mécanisme a notamment été prouvé par les effets stéréochimiques observés pour des alcools insaturés^{4,5} et des diols épimères^{6,7}. Les effets stériques sur l'orientation de l'attaque nucléophile sur les ions adduits ont pu aussi être montrés^{1,7}. Ces effets interviennent sur les deux étapes de la réaction (Equation 1), c'est-à-dire durant

- la formation de l'ion adduit $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$: le groupe nucléophile (fonction hydroxyle) le plus accessible solvate l'ion ammonium et

- la production de l'ion de substitution MsH^+ : l'attaque nucléophile par NH_3 est orientée sur le carbone activé (lié au groupe $-\text{OH...H...NH}_3$) à condition que le réactif NH_3 puisse l'approcher sur sa face opposée^{1,7}. Dans ce cas, la réaction est accompagnée d'une inversion de WALDEN.

La décomposition unimoléculaire $\text{S}_\text{N}1$ de l'ion adduit peut être aussi produite (équation 4). Ce processus a été mis en évidence dans le cas d'alcools benzyliques⁸.



Il s'accompagne alors d'une rétention de la configuration durant la perte d'eau à partir de $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$. Ce mécanisme a été aussi observé lors de décomposition de l'adduit de l'alcool $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{OH}$ dans la seconde région métastable⁹. La réaction $\text{S}_\text{N}1$ est aussi observée pour les alcools en tête de pont de systèmes bicycliques¹⁰. Il faut noter que les processus produits dans la source ne sont pas nécessairement identiques à ceux observés dans les régions métastables où les conditions de pression et de temps de résidence dans la cellule de collision sont très différents d'autant plus que ces ions ne sont pas "thermiques" dans ces régions.

Dans ce travail, le mécanisme de formation des ions MsH^+ produits à partir des indanedioles-1,2 cis et trans (I et II) dans les conditions de l'Ionisation Chimique, en présence du système $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$, a été étudié et en particulier:

- l'influence de la stéréochimie des groupes fonctionnels sur l'orientation du mécanisme,
- le rôle de la polarisabilité de la liaison C-O sur le processus et sur la détermination du site réactif.

Résultats et Discussion

1. Les ions adduits résultant de l'addition de NH_4^+ sur les diols épimères se dissocient dans la source avec des constantes de vitesse très différentes.

Les spectres de masse des indanedioles-1,2 cis et trans I et II effectués par ionisation chimique en utilisant NH_3 comme gaz réactant, montrent la présence d'ions abondants m/z 168 et m/z 150 (tableau 1).

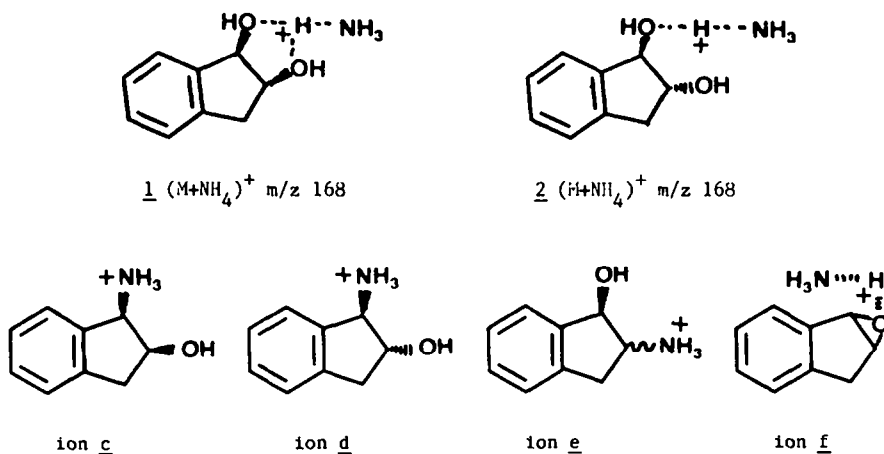
Tableau 1 . Spectres de masse d'ionisation chimique avec le système $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ des diols-1,2 (I, II) et -1,3 (III) et des aminoalcools-1,2 (IV et V).

(a) Diols Isomères	$(\text{MsH}-\text{H}_2\text{O})^+$ (132)	$(\text{MsH}-\text{NH}_3)^+$ (133)	MsH^+ (150)	$(\text{M}+\text{NH}_4)^+$ (168)
<u>I</u> (1,2-cis)	2	4	24	70
<u>II</u> (1,2-trans)	3	6	59	32
<u>III</u> (1,3-trans)	30	6	26	38
(b) Amino-alcools Isomères	$(\text{MH}-\text{H}_2\text{O})^+$ (132)	$(\text{MH}-\text{NH}_3)^+$ (133)	MH^+ (150)	$(\text{M}+\text{NH}_4)^+$ (167)
<u>IV</u> (1,2-cis)	2	3	93	2
<u>V</u> (1,2-trans)	4	2	92	2

Les ions m/z 168 correspondent aux ions adduits $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$ cis 1 et trans 2 alors que les ions m/z 150 sont les ions de substitution MsH^+ a et b dont les structures peuvent correspondre à cel-

les de c, d, e ou f (schéma 1). L'absence de molécules protonées du type MH^+ (m/z 151) confirme que la réaction directe de protonation est endothermique.

Schéma 1



Les spectres des diols I et II obtenus dans la source indiquent tout d'abord que la constante de vitesse de la dissociation de l'adduit du diol cis 1 est beaucoup plus faible que celle de l'adduit trans 2 (tableau 1).

Une première cause de cette différence de comportement réside dans la stabilité plus grande de l'ion adduit 1 où l'ion NH_4^+ est chélaté par deux groupements $-OH$ en position cis^{11,12}. L'étude des affinités protoniques des composés bifonctionnels a en effet montré qu'une telle situation conduit à une stabilisation qui est variable de 9 à 100 kJ.mol⁻¹ selon la structure des ions adduits formés^{4b,12,13}.

Une deuxième cause de cette différence de comportement peut également résider dans le mécanisme même de la substitution. La connaissance de celui-ci implique la détermination de la structure des ions M_3H^+ (a et b) produits dans la source d'ions. De ce point de vue les spectres de masses conventionnels n'apportent aucune information. En effet, les ions fragments $(M_2H-H_2O)^+$ (m/z 132) et $(M_3H-NH_3)^+$ (m/z 133) provenant de la dissociation des ions M_3H^+ sont de très faibles abondances (tableau 1). Cela montre la grande stabilité des ions M_3H^+ obtenus à partir des adduits 1 et 2. Il convient de noter que les spectres conventionnels des amino-alcools (produisant des molécules protonées c et d engendrées par le système NH_3/NH_4^+) indiquent la seule présence de l'espèce MH^+ (m/z 150, ions de structures c et d) et confirment donc la stabilité des ions m/z 150.

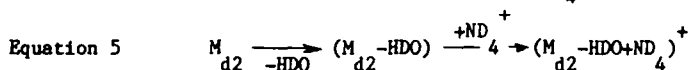
La stabilité des ions M_3H^+ formés à partir de ces diols isomères I et II contraste avec celle de l'ion M_3H^+ engendré à partir de l'adduit de l'indanediol-1,3 trans III. Dans ce dernier cas, le spectre présente un pic intense à m/z 132 $(M_2H-H_2O)^+$ qui représente 80% du pic de base situé à m/z 168 $(M+NH_4)^+$ (tableau 1). Cette abondante perte d'eau s'explique par la présence d'un groupe $-OH$ en position benzylique qui subsiste dans l'ion M_3H^+ . Ce groupement est plus mobile que celui présent en position homobenzylique dans les ions c et d.

2. Les fragmentations métastables des ions M_3H^+ , m/z 150 (ions a et b), montrent que le carbone benzylique est le seul impliqué lors de la réaction de substitution.

La structure de M_3H^+ a donc été déterminée par l'étude de leurs fragmentations métastables.

(a) Pour ce, il convient tout d'abord d'éviter toute confusion entre les ions M_3H^+ , m/z 150, et les ions moléculaires M^+ de I et II formés par échange de charge avec NH_3 . Dans les spectres effectués dans ND_3 à une pression de $5 \cdot 10^{-5}$ Torr, le pic m/z 150 est déplacé pour 25% à m/z 152 (M_{d2}^+ du diol dont les hydrogènes hydroxyliques ont été échangés) et pour 75% à m/z 154 correspondant aux ions de substitution M_{d3}^+ deutériés. Ce dernier pic demeure le seul pour une pression de ND_3 supérieure à $5 \cdot 10^{-5}$ Torr.

Il faut également noter l'absence de pic m/z 155 qui résulterait d'une pyrolyse par perte d'eau du diol, suivie de la formation d'un adduit avec ND_4^+ conduisant à $(\text{M}_{\text{d}2} - \text{DHO} + \text{ND}_4)^+$ (équation 5).

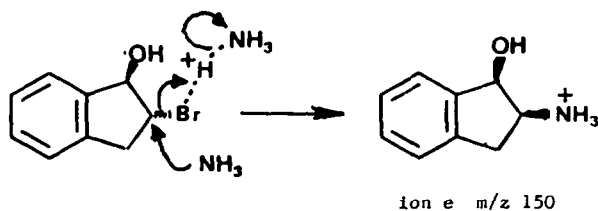


Le processus pyrolytique n'est donc pas observé, contrairement à ce qui a été montré dans une étude analogue ^{8b}.

(b) Les fragmentations spontanées ou celles induites par collisions des ions MsH^+ a et b métastables ont donc été comparées à celles des ions c à f :

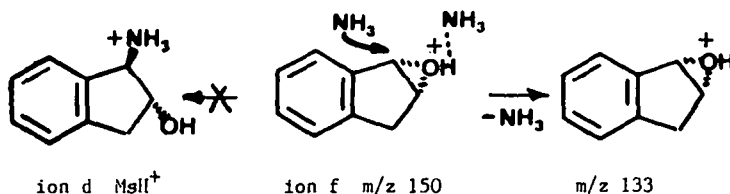
- les ions c et d sont engendrés par protonation des amino-alcools IV et V correspondants,
- les études sur la substitution nucléophile indiquent que l'action du système $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ sur le trans hydroxy-1-bromo-2-indane VI conduit à l'ion e (schéma 2).

Schéma 2



- l'ion f a été formé par addition de NH_4^+ sur l'époxy-1,2-indane. Les spectres MIKE et MIKE/CID de cet ion adduit se distinguant nettement de ceux des ions m/z 150 de structures connues c et d, on peut conclure qu'il y a simplement formation de l'adduit et non ouverture du cycle époxydique au cours de la réaction avec le système $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ (schéma 3).

Schéma 3



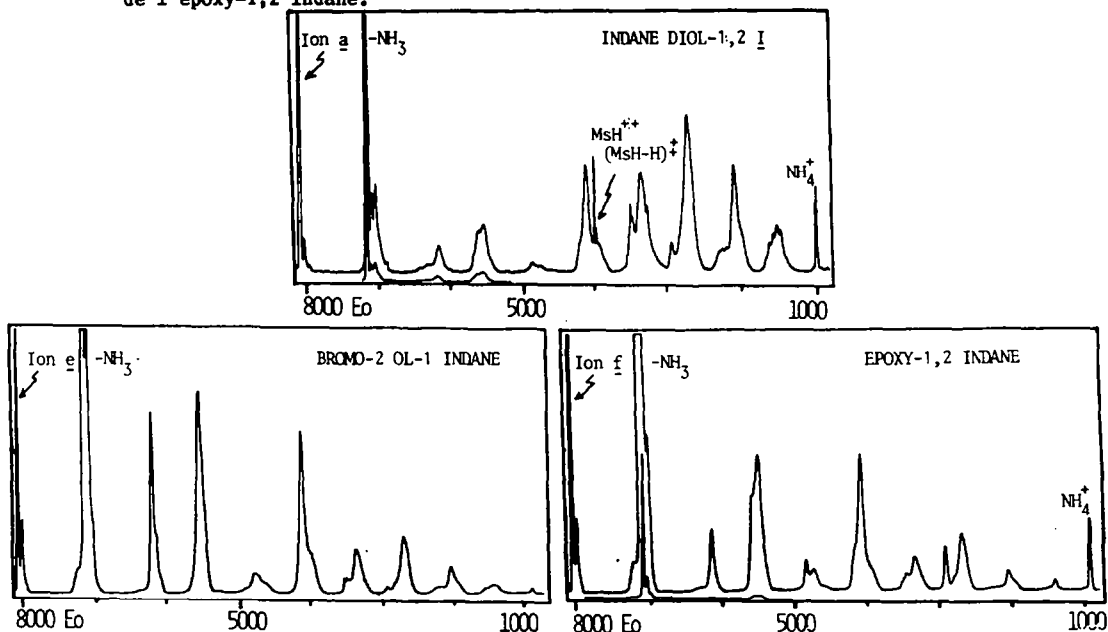
Dans la deuxième région libre de champ, les ions métastables MsH^+ (m/z 150) a et b n'éliminent que NH_3 . L'abondance de l'ion fragment $(\text{MsH} - \text{NH}_3)^+$ relative à celle de son précurseur (soit m/z 133/ m/z 150) est de $(3,2 \pm 0,1)10^{-4}$ pour les deux ions a et b. Ce rapport est de $2,9.10^{-4}$ pour l'ion c, de $3,3.10^{-4}$ pour d, de $1,5.10^{-5}$ pour e et de 10^{-5} pour f. Ce rapport est donc voisin pour les seules structures a, b, c et d.

Les spectres MIKE/CID des ions a, b, c et d, m/z 150, respectivement produits à partir des adduits des diols I et II et des aminoalcools IV et V sont identiques à l'exception du rapport d'abondance des ions doublement chargés $(\text{MsH})^{2+}/((\text{MsH} - \text{H})^{2+})$ qui est de l'ordre de $2,6 \pm 0,2$ pour I, II et V alors que pour l'amino-alcool IV ce rapport est de 3,2. Cette différence détectable est néanmoins insuffisante pour distinguer avec certitude les structures c et d.

De plus, ces spectres MIKE/CID d'ions a et b, m/z 150 (pour les diols I et II), présentent des différences nettes avec ceux des ions m/z 150 produits à partir de l'hydroxy-1-bromo-2-indane et de l'époxyde-1,2-indane et donc ont des structures différentes de celles des ions e et f (fig.1).

Ces résultats indiquent que les ions MsH^+ produits à partir de I et II correspondent à une structure d'amino-1-indanol-2 protoné (cis ou/et trans) et que le groupe $-\text{OH}$ en position benzylique de ces diols I et II constitue le site le plus réactif au cours de la réaction de substitution.

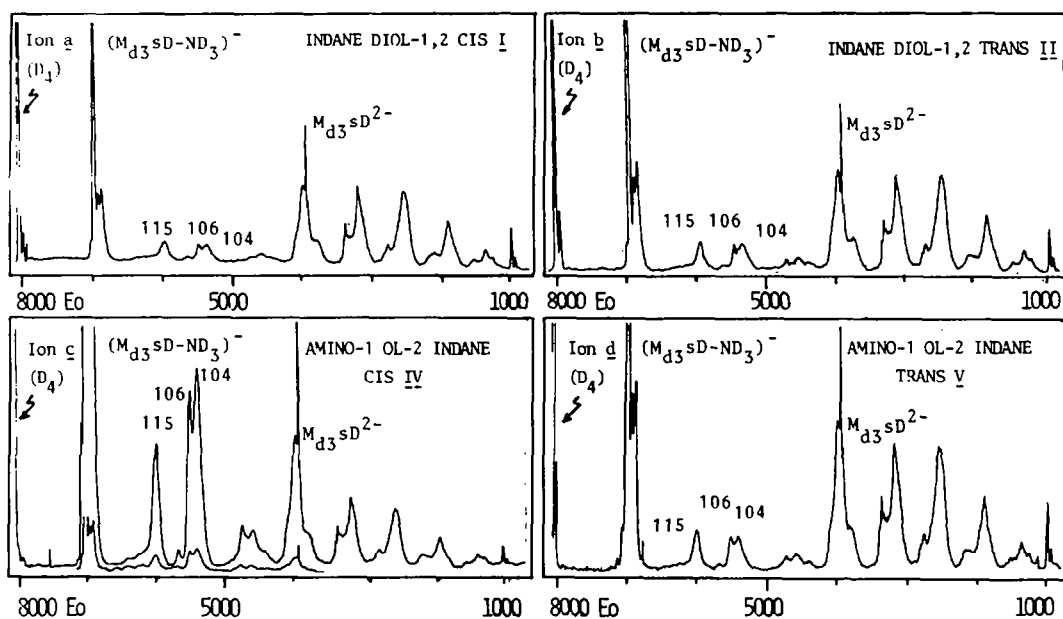
Figure 1. Spectre MIKE/CID des ions m/z 150 formés sous IC/NH_4^+ à partir (a) du diol-1,2 cis (les spectres de I, II, IV et V étant identiques), (b) de 1'hydroxy-1-bromo-2-indane et (c) de 1'époxy-1,2 indane.



3. Les spectres obtenus par inversion de charges permettent de préciser que les ions MSH^+ ont la même structure quelle que soit la stéréochimie de la géométrie du diol de départ.

La différenciation entre la structure cis c et la structure trans d n'a pu être obtenue qu'avec l'analyse des spectres par inversion de charges des ions m/z 150 dans la seconde RLC (voir Partie Experimentale). Toutefois afin d'éviter toute interprétation ambiguë due à la présence éventuelle d'ions moléculaires M^+ des diols I et II, la réaction de substitution a été effectuée dans ND_3 et les ions m/z 154 ($M_{d_3}^{sD}$)⁺ ont été étudiés (fig. 2).

Figure 2. Spectre d'inversion de charges obtenues par collision des ions m/z 154 formés en IC/ND_4^+ à partir des diols I et II et amino-alcools isomères IV et V.



Les anions fragments les plus abondants correspondent aux espèces $(M_{d3} sD-ND_3)^-$ et $M_{d3} sD^{2-}$. De plus, il faut noter que l'abondance relative des anions fragments m/z 115, m/z 106 et m/z 104 sont particulièrement intenses dans le spectre de l'ion c (D_4) par rapport à ceux observés pour les précurseurs a , b et d . Ces derniers sont caractérisés par des spectres identiques. On peut donc conclure que les ions $M sH^+$, a et b , ont la même structure que celle de l'ion d correspondant au trans amino-1-indanol-2 protoné quelle que soit la stéréochimie cis ou trans du diol de départ.

4. La réaction de substitution dans la source s'effectue suivant des mécanismes dépendant de la stéréochimie initiale du diol.

La formation d'une même structure d quelle que soit les stéréochimies cis et trans du diol peut être expliquée soit par un mécanisme S_N1 soit par l'existence de deux mécanismes différents pour I et II .

Un mécanisme S_N1 conduirait à un carbocation benzylique, puis par attaque nucléophile du réactif NH_3 , au mélange racémique des formes c et d et non à l'unique forme d .

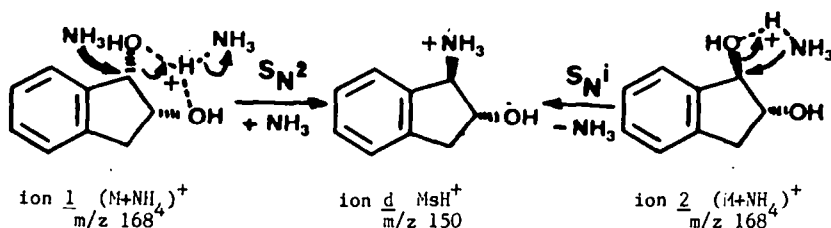
La cyclisation de ce carbocation en époxyde protoné pourrait conduire par attaque de NH_3 à la forme d . Toutefois, l'adduit f formé par réaction de NH_3^+ sur l'époxy-1,2 indane ne s'ouvre pas en d puisque les spectres MIKE/CID de d et f sont très différents (figure 1, schéma 3).

Seule l'hypothèse de deux différents mécanismes spécifiques peut donc être retenue:

- l'adduit cis 1 réagit suivant un processus bimoléculaire de type S_N2 avec NH_3 donnant un trans amino-alcool protoné d . Il y a donc inversion de configuration en position benzylique (schéma 4).

- l'adduit trans 2 perd directement H_2O suivant une substitution de type S_N1 . Il y a rétention de configuration et formation de la forme trans d (schéma 4).

schéma 4



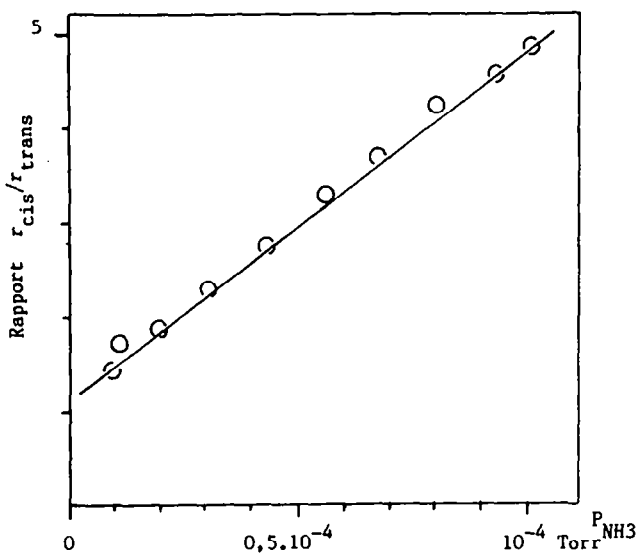
5. L'étude de l'influence de la pression de NH_3 sur les vitesses de réaction dans la source confirme la présence de deux mécanismes différents.

Si les hypothèses précédentes sont correctes, la pression de NH_3 dans la source doit avoir des effets très différents sur les constantes de vitesse v et v' de formation des ions $M sH^+$ à partir de 1 ou 2 puisque l'adduit cis réagit suivant un processus bimoléculaire ($v=k(M+NH_4)^+ \cdot P_{NH_3}$) et l'adduit trans suivant une réaction unimoléculaire ($v'=k'(M+NH_4)^+$).

Toutefois dans la source à haute pression, l'augmentation de $P(NH_3)$ intervient sur la compétition qui existe entre les réactions de S_N sur l'adduit et de sa stabilisation par un accroissement du nombre de collisions. Cet effet conduit à une évolution non linéaire de l'abondance de $M sH^+$; c'est pour cette raison que les rapports $M sH^+ / (M+NH_4)^+$ (notés r) pour chaque isomère doivent être comparés en fonction de la pression en NH_3 .

La figure 3 indique que le rapport r_{cis} / r_{trans} s'accroît linéairement quand la pression de NH_3 augmente. Le processus bimoléculaire pour l'isomère cis est donc bien favorisé par l'accroissement de concentration de l'un des réactifs.

Figure 3. Evolution du rapport r_{cis}/r_{trans} en fonction de la pression en NH_3 .

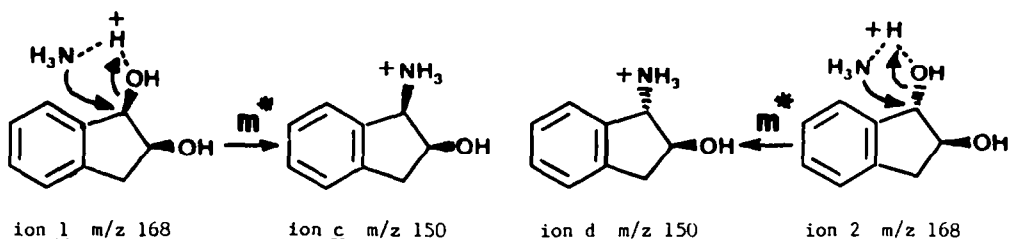


6. Les réactions unimoléculaires S_N observées dans les régions libre de champs éclairent les processus ayant lieu dans la source.

Contrairement aux adduits des diols cycliques 1,3 ou 1,4^{5,7}, les adduits 1 et 2 sélectionnés par le champ magnétique éliminent spécifiquement une molécule d'eau dans les régions libres de champs pour donner MSh^+ . Le mécanisme est nécessairement unimoléculaire (Equation 4) et une substitution de type S_N avec rétention de configuration doit être évoquée.

L'attaque s'effectue là encore sur le carbone lié à l'hydroxyle benzylique puisque la liaison C-OH correspondante est plus polarisable que celle en position homobenzilylique. Si une preuve directe de cette affirmation nécessite le marquage par ¹⁸O, le comportement de l'adduit du bromo-2-indanol-1 la corrobore: la liaison C-Br étant plus polarisable que la liaison C-OH, cet ion devrait conduire par un mécanisme S_N à l'élimination d'HBr par attaque sur le carbone portant le brome et donc en position homobenzilylique. Or, dans la deuxième région libre de champ, aucune élimination d'HBr n'est observée à partir de l'ion adduit correspondant, même sous collisions. Seule la perte de NH_3 a lieu. Ce résultat montre la faible réactivité de la position homobenzilylique et confirme pour les diols, le mécanisme S_N représenté dans le schéma 5.

schéma 5



Pour les diols I et II étudiés, les constantes de vitesse de fragmentation S_N des adduits 1 et 2 dans la 2^{ème} RLC ont été mesurées par l'abondance des ions MSh^+ par rapport à celle des ions $(M+NH_4)^+$. Le rapport $(\underline{1} - H_2O)/(\underline{1})$ étant de $1,3 \cdot 10^{-2}$ et celui de $(\underline{2} - H_2O)/(\underline{2})$ étant de $1,7 \cdot 10^{-2}$, la substitution S_N de l'adduit trans apparaît donc plus favorable.

En effet, la réaction unimoléculaire est facilitée pour l'isomère trans du fait de la possibilité de formation d'un état de transition plan. Par contre, un tel état de transition est moins favorable pour l'isomère cis, le groupe ammonium étant chélaté par les deux groupes hydroxyles.

sont particulièrement spécifiques du fait du caractère plan du cycle à 5 chaînons ne permettant en aucun cas par un changement de conformation une interaction des deux groupes fonctionnels pour l'un des isomères. Dans le cas où le cycle est à 7 chaînons^{8b}, cette compétition est moins spécifique du fait probablement des effets de conformation rendant plus flexible la molécule contrairement au cas des isomères de l'indane diol-1,2.

Partie Expérimentale

Le travail a été réalisé sur un spectromètre de masse ZAB.2F (V.G. Analytical Ltd) à double focalisation et à géométrie inversée. La pression d'ammoniac dans la source est de 0,7 Torr, le voltage d'accélération de 8 kV, le courant d'émission totale de 100 uA avec un repousseur d'ions de potentiel nul, l'énergie des électrons de 100 eV et la température de source de 150°C.

Les fragmentations métastables spontanées (spectres MIKE) ou induites par collisions (MIKE /CID) ont été étudiées par la technique MIKE. Le gaz de collision utilisé est de l'oxygène.

A côté de ces réactions de dissociation de M_sH^+ produites lorsque ces ions de haute énergie cinétique (8keV) collisionnent la cible gazeuse dans la cellule de collision, d'autres processus peuvent être observés. Il s'agit notamment la réaction d'inversion de la charge, d' M_sH^+ (Equation 6) qui conduit à des anions moléculaires très instables.



Ceux-ci se décomposent dans la 2^{ème} RLC et les anions fragments sont détectés après avoir inversé les bornes de l'analyseur électrique E. Le spectre d'inversion de charge est alors enregistré par le balayage de ce secteur dans le mode MIKE.

Bibliographie

1. J.C.Tabet, A.Bouillot, C.Prevost, D.Do Khac, J.Bastard et Y.Tondeur, *Helv.Chim.Acta*, sous presse.
2. Y.Y. Lin et L.L. Smith, *Biomed. Mass Spectrom.*, 5, 604, 1978.
3. Y. Hirano, C. Djerassi et P. Técon, 30th Annual Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics Honolulu, 143, 1982.
4. a) J.Bastard, D Do Khac, M.Fétizon, J.C.Tabet et D.Fraisse, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 1591, 1981.
b) R. Houriet et J.C. Tabet, *Nouv. J. Chim.*, 6, 565, 1982.
5. J. Jalonen, J. Taskinea et C. Glidewell, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.*, 46, 467, 1983.
6. J.C. Tabet, M. Bertranne, J.C. Beloeil et D. Stahl, *Org. Mass Spectrom.*, 19, 363, 1984.
7. J.C. Promé and D. Stahl, *Org. Mass Spectrom.*, 20, 528, 1985.
8. a) K. Keough et A.J. de Stefano, *Org. Mass Spectrom.*, 16, 527, 1981.
b) K.P. Madhusudanan, M. Prasad, S.N. Rastoyi, D. Fraisse, *Org. Mass Spectrom.*, 20, 630, 1985.
9. J.C. Tabet, Résultats non publiés.
10. H. Nataka, Y. Hoshino, N. Takeda et R. Tatematsu, *Org. Mass Spectrom.*, 20, 467, 1985.
11. F.J. Winkler et D. Stahl, *J. Amer. Chem. Soc.*, 100, 6779, 1978.
12. C. Guénat, R. Houriet, D. Stahl et F.J. Winkler, *Helv. Chim. Acta*, 68, 1647, 1985.
13. a) V.H. Wysocki, D.J. Burinsky et R.G. Cooks, *J. Org. Chem.*, 50, 1287, 1985.
b) M. Meot-Ner (Mautner), *Acc. Chem. Res.*, 17, 186, 1984.
c) D.H. Aue, H.M. Webb et M.T. Bowers, *J. Amer. Chem. Soc.*, 95, 2699, 1973.
14. a) R.Houriet, H.Rufenacht, P.A.Carrupt, P.Vogel, M.Tichy, *J. Amer. Chem. Soc.*, 105, 3417, 1983.
b) R. Houriet, H. Rufenacht, D. Stahl, M. Tichy et P. Longevialle, *Org. Mass Spectrom.*, 20, 300, 1985.
15. a) J. Appell, "Collision Spectroscopy", Ed. R.G. Cooks, Chapitre 4, p 227, Plenum Press, 1978.
b) ref.15a, R.G. Cooks, Chapitre 7, p 357.