

This article was downloaded by:

On: 30 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

RELATIONS STRUCTURE-FRAGMENTATIONS SOUS IMPACT ELECTRONIQUE EN SERIE AZA-4 DIOXA-2,7 PHOSPHA-3 BICYCLO(4.4.0)-DECANE

H. Halimi^a; D. Bouchu Et^a; J. Dreux^a

^a Laboratoire de Synthèse et de Chimie, Université Claude Bernard Lyon I, Villeurbanne, Cédex, France

To cite this Article Halimi, H. , Et, D. Bouchu and Dreux, J.(1983) 'RELATIONS STRUCTURE-FRAGMENTATIONS SOUS IMPACT ELECTRONIQUE EN SERIE AZA-4 DIOXA-2,7 PHOSPHA-3 BICYCLO(4.4.0)-DECANE', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 14: 3, 323 — 329

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648308073263

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648308073263>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

RELATIONS STRUCTURE-FRAGMENTATIONS SOUS IMPACT ELECTRONIQUE EN SERIE AZA-4 DIOXA-2,7 PHOSPHA-3 BICYCLO(4.4.0)- DECANE

H. HALIMI, D. BOUCHU et J. DREUX

*Université Claude Bernard Lyon I, Laboratoire de Synthèse et de Chimie
Organique Appliquée, 43, Bd du 11 Novembre 1918,
69622 Villeurbanne, Cédex, France*

(Received September 24, 1982)

The electron-impact-induced fragmentations at 70 eV and lower energies of ten compounds in the 4-aza-2,7-dioxa-3-phospha-3-X-3-Y-bicyclo(4.4.0)decane series have been examined. The spectra are interpreted in terms of the influence of the phosphorus atom configuration on the fragmentation patterns. Thus, it is shown that compounds **1a**, **2a**, **3a**, **4a** with the P=S bond axially oriented lose HS· radical more easily than their epimers at phosphorus. Other cleavage processes with charge retention on the hydrocarbon fragments are also typical of the configurations, namely losses of HPOXY, HNPOXY and H₂NPOXY groups which occur with rearrangement of one or two hydrogens.

INTRODUCTION

Les relations entre la stéréochimie des molécules organiques et leurs spectres de masse ont été maintes fois observées.¹ Si la distinction d'isomères de position est généralement facile, la différenciation de stéréoisomères est plus délicate et intéresse les chercheurs depuis longtemps.² On observe en effet le plus souvent que les spectres de masse de stéréoisomères sont comparables. Ils présentent fréquemment les mêmes ions fragments qui peuvent différer par leurs abondances relatives (potentiels d'apparition différents). Il peut aussi se produire que l'état de transition conduisant à un ion donné ne soit accessible qu'à l'un des stéréoisomères, auquel cas, on notera la présence ou l'absence d'un ion dans les spectres de masse.

Nous avons précédemment observé³ la dépendance stéréochimique des fragmentations sous impact électronique en série R-3 thioxo-3 trioxa-2,4,7 phospha-3 bicyclo(4.4.0)décane. La rigidité du modèle a permis de mettre en évidence des relations très nettes entre l'orientation des liaisons au niveau de l'atome de phosphore et la présence ou l'intensité relative de certains ions.

Les études au moyen de la spectrométrie de masse des oxaza-1,3 phosphorinanes-2 sont peu nombreuses. Elles ont surtout été effectuées dans un but analytique pour tenter d'identifier les métabolites du cyclophosphamide^{4,5-9} et de certains de ses analogues.^{8,10,11-14} Des différences ont cependant été observées dans l'intensité de certains ions dans les spectres de stéréoisomères du méthyl-4 cyclophosphamide.¹⁵ De telles différences avaient été notées pour les stéréoisomères de l'éthoxy-4 cyclophosphamide⁵ et de l'éthoxy-4 méthyl-6 cyclophosphamide¹¹ sans qu'une tentative soit faite pour les relier à la stéréochimie des composés.

Nous exposons ici les résultats relatifs à la fragmentation sous impact électronique d'une série de composés en série aza-4 dioxo-2,7 phospho-3 bicyclo(4.4.0)décane. Les stéréochimies indiquées (Figure 1) au niveau de l'atome de phosphore ont été confirmées par ailleurs au moyen de la résonance magnétique nucléaire.¹⁶

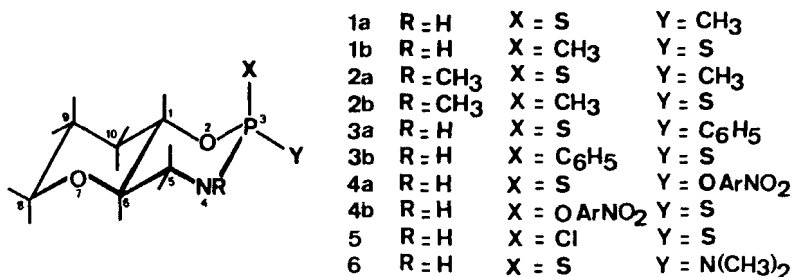


FIGURE 1

RESULTATS ET DISCUSSION

L'examen des spectres de masse des composés **1** à **6** (Figure 2) montre qu'à côté de fragmentations dépendant de la nature du groupe exocyclique, on observe un certain nombre de coupures donnant lieu à des ions communs à tous les composés et dont la présence ou l'intensité relative dépend de la stéréochimie de l'atome de phosphore.

Intensité de l'ion moléculaire et stéréochimie

Le Tableau I indique les pourcentages d'ionisation totale (% Σ_{39}) de l'ion moléculaire à 70 et 17,5 eV pour les composés **1** à **4** pour lesquels nous disposons des deux diastéréoisomères.

L'influence de la configuration de l'atome de phosphore sur l'intensité de l'ion moléculaire, qui peut être déjà remarquée à 70 eV, est confirmée à basse énergie où les différences sont plus significatives. On trouve en effet que le pourcentage d'ionisation totale de l'ion moléculaire est toujours plus important pour les isomères **b** à liaison P=S équatoriale. Ce phénomène peut traduire une plus grande stabilité de cet ion pour ces derniers ou une plus grande facilité de fragmentation de celui-ci pour les isomères **a** à liaison P=S axiale.

Processus de fragmentation communs aux composés **1** à **6**

La coupure de la liaison phosphore-groupe exocyclique conduisant à l'ion $m/z = 192$ (Figure 3) n'est pas observée pour les méthylthioxophosphonamides **1** et **2**. Cet ion est par contre présent dans les spectres à 70 et 17,5 eV des dérivés **3a**, **4a**, **4b** et **5**. Pour les composés **3** et **4** la perte de ce groupe exocyclique est plus aisée lorsque la liaison P=S est axiale.

La perte du radical HS• à partir de l'ion moléculaire est surtout observée pour les isomères **a** à liaison P=S axiale (Tableau I). L'ion $[M-HS]^+$ atteint son intensité maximale pour les thioxophosphonamides **1** à **3** pour lesquels il représente jusqu'à $\approx 30\%$ de l'ionisation totale à 17,5 eV. Comme en série dioxaphosphorinane^{3,17} il

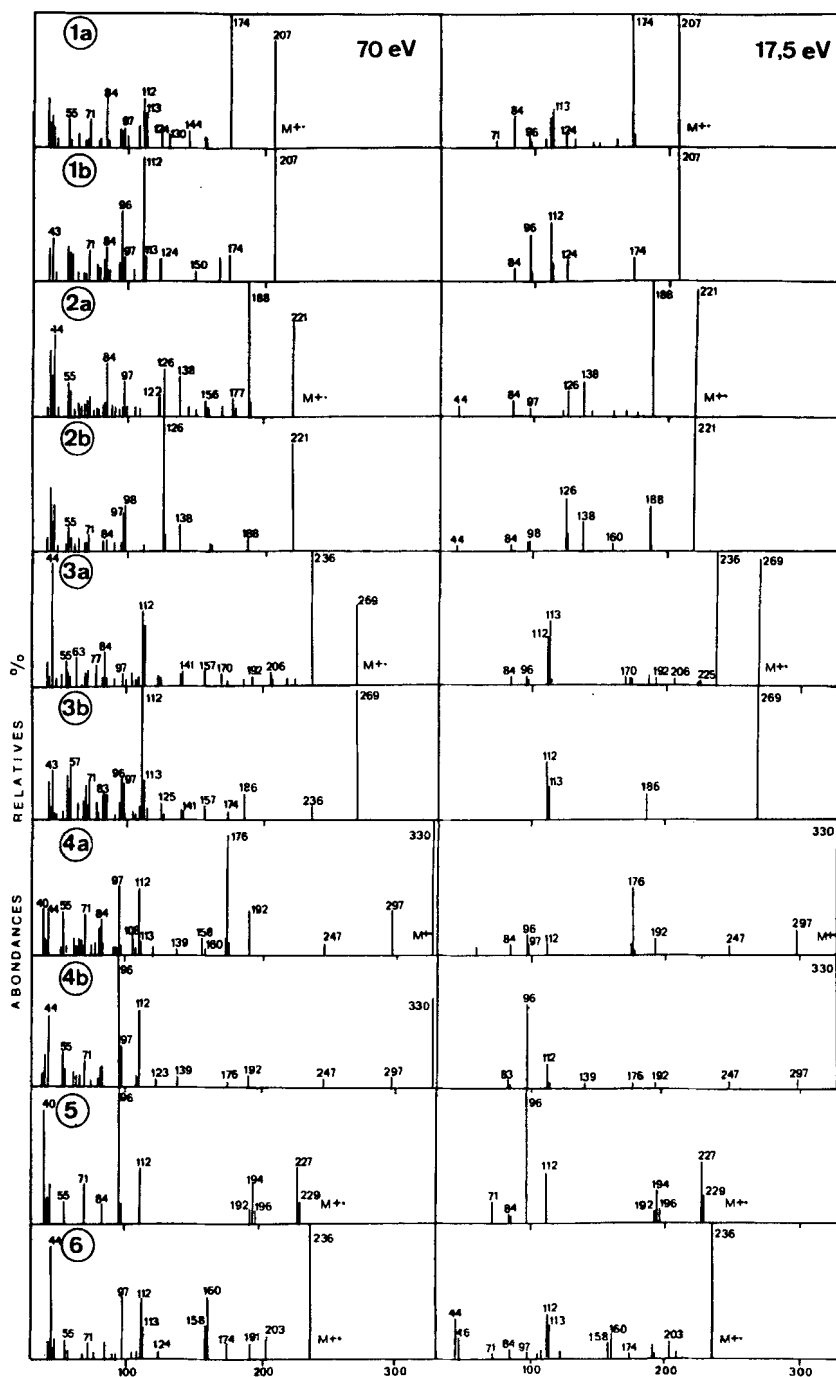


FIGURE 2

TABLEAU I
% Σ_{39} des ions $[M]^{++}$, $[M-SH]^+$ et $[M-HPOXY]^+$

Composés	$[M]^{++}$		$[M-SH]^+$		$[M-HPOXY]^+$
	70 eV	17,5 eV	70 eV	17,5 eV	17,5 eV
1a	9,3	26,7	11,5	25,6	6,3
1b	9,5	32,3	1,9	5,3	14,3
2a	5,3	26,8	7,5	29,1	5,7
2b	9,8	36,6	1,1	12,4	14,5
3a	5,7	22,3	9,7	23,9	8,4
3b	7,6	43,8	0,8	—	18,8
4a	8,8	35,0	2,9	6,2	3,0
4b	10,4	40,3	1,6	3,1	7,1

semble donc que l'orientation axiale de la liaison $P=S$ favorise la migration des atomes d'hydrogène vers le soufre.

Lorsque la perte du radical HS^\cdot implique le transfert d'un atome d'hydrogène du groupe exocyclique une perte consécutive d'un fragment neutre est observée pour conduire à un ion phosphénium ($m/z = 160$) présent dans le spectre de **4a** et de **6**.

Le fragment $m/z = [M-83]^+$ de structure probable $[CH_2=NH-P(X)(Y)OH]^+$ provient de la perte du fragment carboné formant le cycle tétrahydropyranique. Cette fragmentation est observée pour tous les composés sauf **5** et **6** et n'est pas spécifique de l'orientation des substituants sur l'atome de phosphore.

Comme en série trioxa-2,4,7 phospho-3 bicyclo(4.4.0)décane¹⁸ on observe la fragmentation du cycle oxazaphosphorinane avec perte des groupes POXY et HPOXY avec rétention de charge sur le fragment hydrocarboné pour conduire respectivement aux ions $m/z = 113$ et $m/z = 112$. La première coupure est analogue à la perte de COS dans les thioxocarbonates.

L'ion $m/z = 112$ (126 pour **2**) provient de la perte de HPOXY à partir de l'ion moléculaire, de l'ion $[M-SH]^+$ pour les isomères **a** et de l'ion $m/z = 192$ ($M -$ groupe exocyclique) pour les isomères **b**. Cet ion est toujours plus abondant dans le spectre des isomères **b**. Il est ainsi le pic de base pour les composés **2b** et **3b** (Tableau I).

Les pics $m/z = 96$ $[C_6H_8O]^+$ et $m/z = 97$ $[C_6H_9O]^+$ représentent les ions hydrocarbonés résultant de la coupure du cycle oxazaphosphorinane au niveau des liaisons $C_{(1)}-O_{(2)}$ et $C_{(5)}-N_{(4)}$ avec réarrangements à un ou deux hydrogènes. Bien que leurs intensités relatives soient beaucoup moins grandes qu'en série trioxa-2,4,7 phospho-3 bicyclo(4.4.0)décane, il existe néanmoins une relation nette (notamment à basse énergie) entre la configuration de l'atome de phosphore et le rapport des intensités $m/z = 97/m/z = 96$ (Tableau II). L'ion $m/z = 97$ est le plus abondant pour les

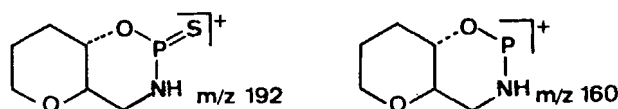


FIGURE 3

TABLEAU II

Rapports $[M-HNPOXY]^+ / [M-H_2NPOXY]^{++}$ à 70 et 20 eV^a

Composés	m/z 97/m/z 96 à 70 eV		m/z 97/m/z 96 à 20 eV	
	a	b	a	b
1	1,24	0,30	0,63	0,19
2	3,60	3,24	3,54	1,98
3	1,38	0,83	0,82	0,56
4	9,85	0,23	0,49	0,05

^aAbondance relative de l'ion m/z = 97 corrigée pour le ¹³C.

isomères **a** alors que c'est l'ion m/z = 96 pour les isomères **b**. Bien que nous ne possédions pas les paires de diastéréoisomères pour **5** et **6**, l'intensité de ces ions peut servir à confirmer l'attribution de configuration au niveau de l'atome de phosphore. L'ion m/z = 96 est en effet le pic de base pour le composé **5** à liaison P=S équatoriale tandis qu'on observe la formation presque exclusive de l'ion m/z = 97 pour le composé **6** à liaison P=S axiale.

Processus de fragmentation dépendant de la nature du groupe exocyclique

Les ions résultant de ces fragmentations sont le plus souvent d'intensité faible. Nous ne donnerons donc que quelques exemples relatifs à des ions d'intensité non négligeable dans les spectres à 70 eV.

Un ion résultant de la coupure du cycle oxazaphosphorinane au niveau des liaisons C₍₁₎—O₍₂₎ et C₍₅₎—N₍₄₎ avec réarrangement à trois hydrogènes est observé dans le spectre du composé **3** (m/z = 174). Il se décompose avec perte de H₂O et H₂S pour donner les ions m/z = 156 et m/z = 140 (Figure 4). Ce type d'ion est couramment rencontré dans la décomposition sous impact électronique des phosphoramides cycliques ou acycliques.^{17a,19} Il doit ici son abondance à sa stabilisation par le groupe exocyclique.

Un des traits caractéristiques du spectre de **4** est la présence de l'ion m/z = 176. Il s'agit probablement d'un fragment provenant d'une coupure après réarrangement thioxo-thiolo de l'ion moléculaire (Figure 5).

On note dans le spectre de **6** un pic m/z = 174 provenant de l'ion $[M-SH]^+$ et pour lequel nous pouvons imaginer le processus de formation suivant (Figure 6).

Nous pouvons remarquer que l'on n'obtient pas pour ce thioxophosphoramide de pic m/z = 192 provenant de la coupure de la liaison phosphore-groupe exocyclique. Dans ce cas, la rétention de charge a lieu sur le groupe diméthylamino comme en témoigne l'abondance du pic m/z = 44 (AR = 85% à 70 eV). Cette coupure

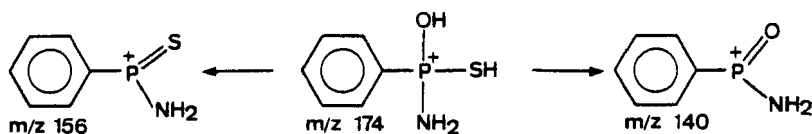


FIGURE 4

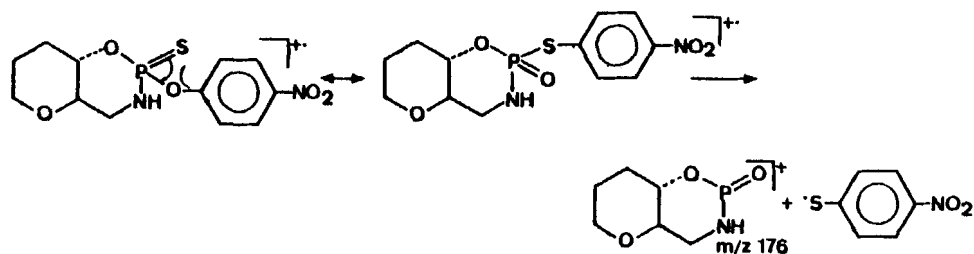


FIGURE 5

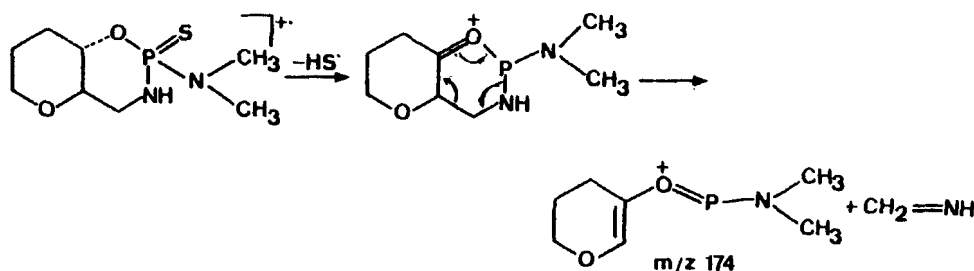


FIGURE 6

s'accompagne aussi du transfert d'un atome d'hydrogène du cycle oxazaphosphorinane pour donner l'ion $[C_6H_{10}NO_2PS]^{++}$ ($m/z = 191$).

CONCLUSION

L'examen des spectres de masse sous impact électronique d'une série de composés en série aza-4 dioxo-2,7 phospho-3 bicyclo (4,4,0) décane nous a permis de mettre en évidence une relation entre la configuration de l'atome de phosphore et les fragmentations observées. L'établissement d'une telle relation fournit un moyen d'investigation supplémentaire dans la détermination de la stéréochimie en série oxazaphosphorinane au moins pour les composés relativement rigides.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de masse (EI) à 70, 20 et 17,5 eV ont été effectués sur un appareil Varian MAT CH 5 (température de source $\approx 140^\circ\text{C}$). La composition élémentaire des ions a été confirmée par mesure des masses exactes en haute résolution sur un appareil AEI MS 902. Les filiations ont été effectuées grâce à l'enregistrement des spectres d'ions métastables sur un appareil VG 70-70.

REMERCIEMENTS

Nous remercions messieurs D. Fraisse et J. M. Garvey pour leur participation à ce travail.

REFERENCES

1. M. M. Green, "Topics in stereochemistry," Vol. 9, N. L. Allinger et E. L. Eliel, Eds, Wiley-Interscience, N.Y., 1976, pp. 35-110.
2. J. Momigny et P. Natalys, "Advances in Mass Spectrometry," Vol. 2, Macmillan Ed., London, 1963, p. 370.
3. D. Bouchu et J. Dreux, *Tetrahedron Letters*, 3151 (1976).
4. B. Kinas, K. Pankiewicz et W. J. Stec, *Biomed. Mass Spectrom.*, **4**, 371 (1977).
5. T. A. Connors, P. J. Cox, P. B. Farmer, A. B. Foster et M. Jarman, *Biochem. Pharmacol.*, **23**, 115 (1974).
6. L. J. Gibbs et M. Jarman, *J. Medicin. Chem.*, **18**, 1102 (1975).
7. P. J. Cox, P. B. Farmer, A. B. Foster, E. D. Gilby et J. M. J. Jarman, *Cancer Treatment Reports*, **60**, 483 (1976).
8. H. R. Schulten, *Cancer Treatment Reports*, **60**, 501 (1976).
9. H. R. Schulten, *Biomed. Mass. Spectrom.*, **1**, 223 (1974).
10. M. Thomson et M. Colvin, *Cancer Research*, **34**, 981 (1974).
11. P. J. Cox, P. B. Farmer et M. Jarman, *Biochem. Pharmacol.*, **24**, 599 (1975).
12. M. Przybylski, H. Ringsdorf, G. Voelcker, U. Draeger, G. Peter et H. J. Hohorst, *Cancer Treatment Reports*, **60**, 509 (1976).
13. M. Przybylski, H. Ringsdorf, U. Lensen, G. Peter, G. Voelcker, T. Wagner et H. J. Hohorst, *Biomed. Mass Spectrom.*, **4**, 209 (1977).
14. G. Abel, P. J. Cox, P. B. Farmer, N. J. Haskins, M. Jarman, K. Merai et W. J. Stec, *Cancer Research*, **38**, 2592 (1979).
15. R. F. Struck, M. C. Thorpe, W. C. Coburn Jr. et M. C. Kirk, *Cancer Research*, **35**, 3160 (1975).
16. H. Halimi, Thèse 3ème cycle, Lyon (1981).
17. (a) B. Zielinska et W. J. Stec, *Org. Mass Spectrometry*, **13**, 65 (1978); (b) W. J. Stec, B. Zielinska et B. Vandegraaf, *Org. Mass Spectrometry*, **15**, 105 (1978).
18. D. Bouchu, Thèse Doctorat d'Etat, Lyon (1980).
19. G. W. Francis, K. Tjessem, A. Dale et T. Gramstad, *Acta Chem. Scand.*, **30B**, 31 (1976).