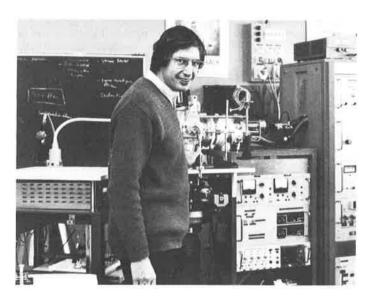
Méthodes et techniques



L'ionisation chimique : une façon de modéliser les réactions de chimie organique dans un spectromètre de masse

par Patrick J. Arpino

(Laboratoire de chimie analytique physique, École Polytechnique, 91128 Palaiseau Cedex)

En lisant cet article le chimiste aura la surprise d'y retrouver la plupart des mécanismes classiques de la synthèse organique. En effet, de façon inattendue, l'ionisation chimique en spectrométrie de masse fournit des informations sur la réactivité des molécules,

1. Introduction

L'ionisation chimique (IC) s'est manifestée dès les origines de la spectrométrie de masse... comme un phénomène parasite ! En 1913, le spectromètre de masse de J. J. Thomson nécessitait 2 jours de pompage pour atteindre un vide de 10^{-2} torr. Cela ne permettait quand même pas d'éliminer les interférences apparaissant aux masses m/z = 3 et m/z = 19. Dempster en donna l'explication, dès 1916, à l'aide des réactions ions-molécules suivantes :

$$H_{2}^{+} + H_{2} \rightarrow H_{3}^{+} + H^{\bullet}$$
 $H_{2}O^{+} + H_{2}O \rightarrow H_{3}O^{+} + OH^{\bullet}$
 $H_{2}^{+} + H_{2}O \rightarrow H_{3}O^{+} + H^{\bullet}$

L'ionisation chimique moderne résulte des travaux de deux américains: F. H. Field de l'Université de Rockfeller et B. Munson de l'Université du Delaware, lorsque tous deux travaillaient ensemble dans un des laboratoires de recherche de la compagnie pétrolière ESSO. Ils étudiaient le comportement du méthane et de l'isobutane en spectrométrie de masse sous des pressions, dans la source, voisines de 1 torr (1). Le spectre de masse enregistré sous ces conditions était invariablement contaminé par des pics aux masses élevées dus aux impuretés présentes dans le gaz, au point qu'ils portèrent leur attention non plus sur le gaz méthane ou isobutane, mais sur ses impuretés. Ils en déduisirent les principes d'une nouvelle méthode générale d'analyse en spectrométrie de masse (1, 2). Bien que la méthode permette l'étude de certaines substances minérales, c'est en chimie organique où les retombées de cette découverte ont été les plus fructueuses.

Entre 1966 et 1971, c'est-à-dire au cours des cinq premières années de développement de l'IC, on ne relève que 35 publications issues de la dizaine de laboratoires dans le monde qui s'y intéressent. Le développement ultérieur fut rapide et spectaculaire et on ne compte pas moins d'une dizaine de revues générales importantes parues au cours de la décade suivante, qui font le point sur le millier de publications concernant l'IC au cours de cette période (3-13). Une étude bibliographique, explorant les seules années 1979, 1980 et début 1981, a permis de dénombrer un peu plus de trois cents articles comportant le terme «ionisation chimique» dans le titre ou parmi les mots-clefs définis par les services des « Chemical Abstracts ». Le nombre de publications décrivant l'utilisation de l'ionisation chimique est en fait plus élevé car, dans beaucoup d'études d'application, la méthode n'est pas citée dans le titre, le résumé ou les mots-clefs. Parfois encore, un nouveau domaine de recherche mettant à profit le phénomène de l'ionisation chimique s'est développé indépendamment et ne se réfère que rarement à

l'IC: c'est le cas, par exemple, du couplage chromatographie en phase liquide-spectrométrie de masse avec introduction directe du solvant (14), ou de l'ionisation dans une source à pression atmosphérique (15). Enfin, beaucoup d'organiciens évitent intentionnellement d'utiliser le terme d'IC qu'ils jugent trop vague et préfèrent parler de réactions d'anions ou de cations en phase gazeuse.

Passé une étape de jeunesse où une technique fait la preuve de son intérêt et de ses performances, suit une étape de rationalisation où sont dégagés les mécanismes généraux permettant d'expliquer et de prévoir les résultats expérimentaux. L'IC a atteint ces dernières années ce deuxième stade, tout comme l'impact électronique (IE) le fit au début des années 1960. Rappelons, toutefois, que si l'on sait expliciter beaucoup de mécanismes d'ionisation et de fragmentation en IE, à l'aide des concepts réactionnels de chimie organique, c'est souvent au prix de cheminements acrobatiques faisant intervenir des mécanismes complexes, rarement équivalents à des réactions de chimie organique en milieu condensé, et seulement justifiés par l'énergie interne élevée des ions formés en IE.

Les mécanismes invoqués en IE sont le plus souvent radicalaires. Au contraire, l'IC fait intervenir essentiellement des ions comportant un nombre pair d'électrons, présentant un excès ou une lacune d'un doublet électronique. La structure de ces ions est donc identique à celle des carbocations et des carbanions en chimie organique. Les réactivités seront souvent similaires, et l'organicien se trouve en terrain connu lorsqu'il interprète un spectre IC. En conséquence, le spectromètre de masse devient un réacteur, certes préparer et doser les réactifs ioniques, synthétiser ou dégrader sophistiqué et coûteux, au sein duquel l'organicien de 1982 peut

de choisir le réactif qui augmente la réponse du signal correspondant à l'analyte qu'il cherche à mettre en évidence et à doser, ou qui déplace la réponse du signal dans une zone dégagée de toutes interférences.

tout en étudiant leur réactivité.

Dans ces conditions, on peut s'étonner du faible nombre de travaux publiés ces dernières années par des laboratoires français. Faut-il admettre que le sujet n'intéresse pas nos laboratoires, ou bien que les appareils en service sont utilisés en routine dans le seul but de déterminer les masses moléculaires de substances organiques fragiles? Si tel est le cas, les appareils permettant l'ionisation chimique ne seraient pas disponibles pour réaliser des études fondamentales ou pour la mise au point de méthodes analytiques modernes. Une autre explication possible concerne l'enseignement de la spectrométrie de masse en France qui est souvent très succinct et presque toujours limité à l'impact électronique. Ainsi, les utilisateurs potentiels ne maîtrisent pas les concepts théoriques qui leur permettraient d'utiliser efficacement les grandes possibilités de l'ionisation chimique. Il est sans doute significatif à ce sujet qu'il n'y ait eu aucun texte d'introduction à l'IC écrit en français avant la

différentes substances sur des quantités de l'ordre du nanogramme,

De son côté, l'analyste a la possibilité, avec le même appareil, de

parution du livre de Pierre Longevialle, au début de 1981 (16). Aujourd'hui, la plupart des centres de recherche récemment équipés en spectromètres de masse ont la possibilité d'utiliser l'IC. Nous croyons donc utile de rappeler ici quelques-uns des traits essentiels de cette technique, en commençant par l'exposé des principaux mécanismes d'ionisation, car ce sont eux qui orientent le choix du chercheur vers un réactif donné pour atteindre l'objectif qu'il s'est fixé.

2. Principe général

Sans pouvoir s'étendre longuement, on se bornera au rappel des aspects fondamentaux, un exposé plus complet étant contenu dans le livre de P. Longevialle.

Le terme « ionisation chimique » recouvre aujourd'hui plusieurs types de réactions ions-molécules relativement différentes par leurs mécanismes, mais dont le trait commun est de produire des cations ou des anions en phase gazeuse dérivés d'un analyte A par suite de réactions ions-molécules entre A et certaines espèces ioniques réactives P_f^+ ou P_f^- d'un plasma. Celui-ci est obtenu par ionisation d'un gaz neutre, G, présent en large excès par rapport à A, le rapport molaire G/A étant habituellement de 10^3 à 10^4 . L'ionisation chimique se produit donc lorsque les deux conditions suivantes sont satisfaites :

a) En premier lieu, il convient de réaliser l'ionisation primaire du « gaz réactif », soit le plus souvent par impact électronique, soit par d'autres méthodes : décharge de Townsend, décharge haute fréquence, décharge micro-onde, etc., puis de provoquer la réaction des ions primaires G^{+•} avec d'autres molécules de G jusqu'à l'obtention d'un équilibre entre les divers ions d'un plasma. Ce sont certains ions de ce plasma qui constituent les réactifs de l'IC et non pas le gaz lui-même. Schématiquement on écrira :

$$G \ \rightarrow \ G^{+ \bullet} \ \rightarrow \ \underset{G}{\overrightarrow{\hspace{1cm}}} \ \rightarrow \ P_1^+ \ + \ P_2^+ \ + \ \ldots \ + \ P_n^+ \ + \ \ldots$$

Ainsi dans le cas « historique » du méthane, il se forme deux espèces chargées, CH_5^+ et $C_2H_5^+$, qui ne réagissent pas avec d'autres molécules de méthane, mais qui peuvent réagir avec certains analytes comme on le verra plus loin :

analytes comme on le verra plus loin :

$$CH_4 \rightarrow CH_4^{+\bullet} \rightarrow \xrightarrow{CH_4} \rightarrow CH_5^+ + C_2H_5^+ + \dots$$

Dans le cas d'autres gaz, comme l'isobutane ou l'ammoniac, dont les usages sont devenus très fréquents, une seule espèce ionique est formée de manière prépondérante, dans les conditions opératoires habituelles :

$$iC_4\overline{H}_{10}^{+\bullet} \rightarrow \xrightarrow{iC_4\overline{H}_{10}} \rightarrow C_4\overline{H}_9^+ + \dots$$

 $N\overline{H}_3^{+\bullet} \rightarrow \xrightarrow{N\overline{H}_3} \rightarrow N\overline{H}_4^+ + \dots$

Les premiers travaux en IC utilisaient les espèces réactives résultant de l'ionisation d'un gaz pur (méthane, isobutane, ammoniac...) et la confusion entre gaz réactif et espèces ioniques réactives pouvait sans trop de rigueur être admise. Mais, on utilise maintenant souvent des « recettes » de mélanges de gaz permettant de préparer un ion particulier choisi pour sa réactivité en IC : ainsi on prépare l'ion NO $^+$ à partir d'un mélange à 5 % de NO dans N2; l'ion radical CH2 = CH - OCH3 $^{+\bullet}$ à partir d'un mélange : 75 % N2, 20 % CS2, 5 % CH2 = CH - OCH3; ou l'anion OH $^-$ à partir d'un mélange N2O - CH4. La notion de « gaz » réactif pour l'IC perd dans ces cas toute signification.

b) En deuxième lieu, il convient que l'ion $P_j^{(+ou\,-)}$ soit réactif vis-àvis de l'analyte A, par suite de la réaction ions-molécules :

vis de l'analyte A, par suite de la réaction ions-molécules :
$$A + P_j^{(+ \text{ ou } -)} \rightarrow AH^+ \text{ ou } (A - H)^+ \text{ ou } (A - H)^- \text{ ou } A^{-\bullet}, \text{ et } F_i^+ \text{ ou } G_i^- \dots$$

 F_i^+ et G_i^- sont des cations et des anions fragments formés par décomposition d'espèces pseudo-moléculaires * AH^+ , $(A-H)^+$, $(A-H)^-$. . . ou moléculaires $A^{+\bullet}$ ou $A^{-\bullet}$.

La nature et les abondances des ions dérivant de A constituent le spectre IC de A. Elles dépendent de certaines conditions opératoires : température du bloc source, pression du gaz G, tension des plaques d'extraction, état de propreté des surfaces et de la nature de l'analyte et du gaz réactif. Un spectre IC n'est reproductible et significatif que si tous ces paramètres sont précisés. Seules sont généralement observées, du moins dans une source IC haute pression que l'on rencontre dans les appareils commerciaux, les réactions ions-molécules exothermiques, de faible énergie d'activation et donc de cinétique très rapide, les constantes de

* Le terme « ion pseudo-moléculaire » adopté dans le texte n'est guère meilleur que le terme équivalent « ion quasi-moléculaire » encore utilisé pour désigner les ions à nombre pair d'électrons obtenus en IC tels : $(A+H)^+$, $(A-H)^-$, $(A+Na)^+$. L'IUPAC, dans ses recommandations de règles de nomenclature en spectrométrie de masse, ne se prononce pas. Dans son compte-rendu de 1981, la Société Américaine de Spectrométrie de Masse (ASMS) recommande le terme « molécule protonée » pour l'ion $(M+H)^+$, mais déconseille « ion moléculaire protoné ».

Un exemple d'application : l'analyse de la daunorubicine

Le chlorhydrate de daunorubicine (figure 1) est un médicament anticancéreux. La base, correspondant à la daunorubicine, a une masse moléculaire de 527 u.m.a.

Le spectre en impact électronique selon un mode opératoire conventionnel, en déposant l'échantillon dans un capillaire à l'extrémité d'une canne d'introduction directe, révèle essentiellement des fragments de masse faible (figure 2). Les intensités aux masses plus élevées, ca 250-400/u.m.a., sont plus nettement mises en évidence lorsque la substance est rapidement désorbée thermiquement d'un filament introduit au cœur du bloc source (figure 3). Cependant, aucun des deux spectres IE ne procure d'informations sur la molécule intacte de la base.

L'ion correspondant à la molécule protonée est présent, bien qu'à peine visible à m/z 528, sur le spectre IC avec le méthane comme gaz réactif (figure 4); au contraire les fragments dans l'intervalle de masses 300-440 sont plus

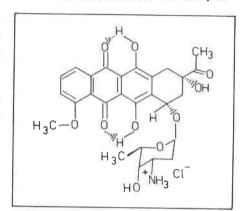


Figure 1. Structure du chlorhy drate de daunorubicine.

abondants que ceux dans les spectres précédents.

Le spectre IC change lorsqu'un gaz moins énergique, tel l'ammoniac, est utilisé au lieu du méthane, et des ions aux masses voisines de l'ion pseudomoléculaire sont visibles, y compris à la masse de cet ion, et les fragments aux masses inférieures à m/z 400 sont proportionnellement plus faibles (figure 5). Enfin, le meilleur spectre IC est obtenu en désorbant rapidement la substance déposée sur un filament que l'on introduit au milieu du plasma d'ions réactifs. L'ion pour la molécule protonée est bien visible, sans ambiguïté. Le courant obtenu pendant la désorption par intégration des signaux aux masses 363, 383 et 528, fournit un signal caractéristique de la daunorubicine permettant son identification sélective et son dosage quantitatif dans un milieu biologique.

vitesse étant de 10^{-9} cm³ .mole⁻¹ .sec⁻¹, à un facteur 2 près, pour la plupart des réactions de protonation (A1), ou même 100 fois plus rapides pour certaines réactions d'ionisation négative (B1).

Rappelons, par comparaison, que dans la méthode traditionnelle de production des ions en spectrométrie de masse, l'impact électronique, la rencontre d'un électron de haute énergie avec l'analyte A forme un ion moléculaire A **. Cet ion et tous ses fragments successifs se décomposent spontanément selon des cinétiques du premier ordre. Schématiquement on écrira en toute généralité:

$$A + e^{-} \rightarrow A^{+\bullet} + 2e^{-}$$

$$70 \text{ eV} \qquad 0 \text{ à } 10 \text{ eV}$$

$$k_{1} \qquad EE_{1}^{+} + R_{1}^{\bullet}$$

$$k_{2} \qquad OE_{1}^{+\bullet} + N_{1}$$

$$k_{3} \qquad EE_{2}^{+} + R_{2}^{\bullet}$$

$$k_{4} \qquad EE_{3}^{+} + N_{3}$$

où $A^{+\bullet}$, $OE^{+\bullet}$, EE^+ , R^{\bullet} , N représentent respectivement le cation moléculaire, un cation à nombre impair d'électrons (cation radical), un cation à nombre pair d'électrons (cation non-radical), un radical, une molécule neutre, selon la notation de McLafferty (17), k_i étant la constante de vitesse de la réaction de ième génération. L'ion moléculaire étant produit avec une gamme d'énergies internes élevées, se décompose rapidement selon plusieurs modes de dégradation simultanés et concurrents, à des vitesses dépendant des énergies internes. Les effets de température sont négligeables ou ne jouent qu'un rôle secondaire.

Dans le cas de molécules fragiles, les vitesses de décomposition et le nombre de modes possibles sont tels que l'ion moléculaire ne peut pas être observé, ce qui est toujours une gêne majeure pour interpréter le spectre de masse. Or, la fragilité croît approximativement avec la masse de la molécule et le nombre de ses fonctions polaires. Ainsi, la plupart des substances organiques recherchées à l'état de trace en pharmacie, en biologie, en toxicologie, ou en contrôle de l'environnement (pour ne se limiter qu'à quelques domaines parmi tous ceux possibles) sont fragiles sous impact électronique donnant dans le spectre un nombre élevé de petits fragments peu significatifs (figures 1 à 3).

Au contraire, les énergies mises en jeu au cours de l'ionisation chimique sont plus faibles avec une répartition plus étroite, et les produits formés sont souvent intrinsèquement plus stables. Ces deux facteurs concourent à rendre plus probable l'observation d'un ion pseudo-moléculaire. On aurait cependant tort de ne retenir que ce seul avantage, car il y en a bien d'autres.

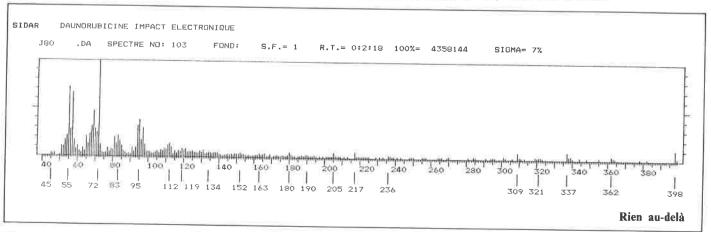


Figure 2. Spectre en impact électronique de la daunorubicine, à 70 eV, après introduction dans la source de l'échantillon à l'intérieur d'un capillaire.

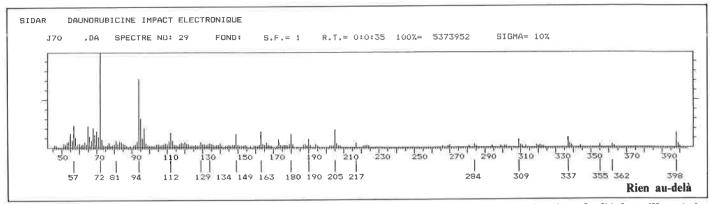


Figure 3. Spectre en impact électronique de la daunorubicine, à 70 eV, après introduction de l'échantillon à la surface d'un filament rapidement chauffé et placé au cœur du bloc source (mode dit en désorption/impact électronique).

3. Classifications des réactions d'ionisation chimique

Nous ne pouvons que les rappeler succinctement. Une des difficultés provient du regroupement d'un nombre continuellement accru de différents types de réactions ions-molécules sous la même appellation générale de l'IC : ainsi l'IC ne recouvrait d'abord que les seuls transferts de proton ou d'ions hydrures, puis toutes réactions ions-molécules ionisant un analyte afin de tenir compte de l'échange de charge, enfin toutes réactions dans une source haute pression en raison des réactions d'ionisation négative qui s'y produisent. Paradoxalement on continue d'exclure de l'IC la chimi-ionisation (ionisation de Penning) résultant d'interactions entre les atomes ou les molécules neutres métastables d'un gaz dans un état électronique excité et les molécules neutres d'un analyte dont le potentiel d'ionisation est inférieur à l'énergie du gaz métastable. Ceci n'empêche pas ces phénomènes de se produire dans une source IC et d'engendrer des ions indiscernables de ceux formés par d'autres réactions classées dans l'IC. Ainsi :

$$e^- + N_2 \rightarrow N_2^{+\bullet}$$
: ionisation (70 eV) N_2^* : excitation $N_2^{+\bullet} + A \rightarrow A^{+\bullet} + N_2$: IC par transfert de charge $N_2^* + A \rightarrow A^{+\bullet} + N_2$: chimi-ionisation.

Les réactions suivantes ne concernent que la production d'ions moléculaires ou pseudo-moléculaires. Les décompositions unimoléculaires de ces ions, notamment celles des ions à nombre pair d'électrons, qui engendrent les ions fragments du spectre IC ne sont pas abordées ici, faute de place. Il en est de même des décompositions de ces ions induites par collisions avec des molécules neutres chimiquement inertes. Les unes et les autres n'en constituent pas moins l'un des domaines fondamentaux de l'IC les plus étudiés actuellement.

Toutes les réactions présentées ont en commun de pouvoir être produites dans le même spectroniètre de masse en ne modifiant que l'introduction d'un gaz, et le réglage de quelques paramètres instrumentaux.

A. Ionisation chimique positive (ICP), (4-12, 16, 18)

A.1. Protonation par un acide de Brönsted

Cette réaction entre un acide et une base de Brönsted est la plus couramment observée lorsque l'ion réactif contient de l'hydrogène, par exemple :

$$CH_5^+ + A \rightarrow AH^+ + CH_4$$

 $NH_4^+ + A \rightarrow AH^+ + NH_3$

L'étape importante de ces réactions est celle de l'échange du proton, et implique, comme toute réaction, un état de transition :

$$A + P_jH^+ \rightleftharpoons [A \dots H \dots P_{j-}]^+$$

Si les conditions thermodynamiques sont réunies, la décomposition de l'état de transition dans une source IC haute pression est pratiquement irréversible :

$$A + P_iH^+ \rightleftharpoons [A \dots H \dots P_j]^+ \rightarrow AH^+ + P_j$$

L'abondance de l'ion AH+ et de ses produits de fragmentations ultérieures sont, entre autres paramètres, fonction du temps de séjour des ions dans la source (10-100 µs). D'autres appareils : appareil à résonance cyclotronique des ions (RCI), quadripôle tridimensionnel (Quistor); ou montages expérimentaux : source haute pression à ionisation pulsée, permettent d'atteindre des temps de réaction plus longs (1-10 ms) et les conditions d'équilibre thermodynamique :

$$A + P_jH^+ \rightleftharpoons [A \dots H \dots P_j]^+ \rightleftharpoons AH^+ + P_j$$
 (I)

Les constantes de vitesse de plusieurs réactions de protonation ont été ainsi calculées. Walder et Franklin ont dressé une liste d'un grand nombre d'affinités protoniques de molécules neutres et passé en revue les différentes méthodes analytiques permettant de les mesurer (18). Un recueil de ces valeurs a également été publié par le National Bureau of Standard (USA) (19), quelques unes parmi celles les plus fréquemment rencontrées sont réunies dans le tableau 1.

Tableau 1. Principaux gaz pour l'ionisation chimique positive par protonation.

Gaz utilisé	Formule G	Base conjuguée P _j	Ion réactif acide P _j H ⁺	Affinité protonique AP(P _j) k cal/mole
Hydrogène Méthane Éthylène Eau Propane Méthanol Acétone Isobutane Ammoniac Méthylamine	H ₂ CH ₄ C ₂ H ₄ H ₂ O C ₃ H ₈ CH ₃ OH C ₃ H ₆ O C ₄ H ₁₀ NH ₃ CH ₃ NH ₂	- - - C ₃ H ₆ - - - C ₄ H ₈	H ₃ ⁺ CH ₅ ⁺ C ₂ H ₅ ⁺ H ₃ O ⁺ (CH ₃) ₂ CH ⁺ CH ₃ OH ₂ ⁺ C ₃ H ₆ OH ⁺ C ₄ H ₉ ⁺ NH ₄ ⁺ CH ₃ NH ₃ ⁺	100 127 160 165 179 182 188 195 207 211

Les effets entropiques étant souvent négligeables, la prévision des réactions IC de protonation se déduit de la variation d'enthalpie pour une réaction exothermique. Autrement dit, la protonation se produit si l'affinité protonique de A est supérieure à celle de P_j, l'affinité protonique d'une base de Brönsted étant l'enthalpie standard de la réaction de dissociation de son acide conjugué:

$$XH^+ \rightarrow X + H^+ \quad \Delta H^\circ = PA(X)$$

Ainsi, lorsque la base conjuguée P_j de l'ion réactif P_jH se confond avec la molécule de gaz G, la protonation a lieu si AP(A) > AP(G). L'exothermicité, $\Delta H = PA(A) - PA(G)$ est d'autant plus faible que PA(G) est élevée. Cette énergie est distribuée principalement au cation AH^+ formé par établissement d'une nouvelle liaison, et elle influence directement son degré de fragmentations ultérieures. Il est donc intéressant de classer divers gaz selon leurs affinités protoniques car il est possible de modifier le spectre IC de AH^+ en choisissant l'ion approprié (par exemple depuis H_3^+ , très dissociant, à NH_4^+ , qui au contraire ne produit que peu de fragments) autrement dit de contrôler la réactivité de l'ion AH^+ (figures 4 et 5).

Pour changer d'ions réactifs et les remplacer par des acides plus faibles, il n'est pas nécessaire de procéder à l'échange des gaz correspondants. On peut se contenter de ne rajouter qu'une petite partie du nouveau gaz désiré. Ainsi, en partant de méthane contenant CH₅+, l'addition d'une faible pression partielle de vapeur d'eau, d'acétone ou de méthylamine suffit pour consommer totalement les ions acides forts CH₅+ et les remplacer par les ions réactifs ayant l'acidité souhaitée. Avec de l'acétone, on aura par exemple :

Une autre manière de contrôler les fragmentations de l'ion AH^+ consiste à le former dans des conditions douces (avec NH_4^+ ou $C_4H_9^+$), puis à l'activer par collisions avec un gaz neutre, non réactif chimiquement, dans une cellule étanche en dehors de la source d'ions. Ces expériences n'étaient possibles que sur les spectromètres de masse à combinaison de secteurs magnétiques et électriques (16-20) mais, depuis 1979, des montages à deux ou trois quadripôles ont permis d'enregistrer des résultats similaires (21).

Il peut arriver que l'état de transition dans I ait une énergie à peine supérieure à celle du produit final et soit stabilisé par collisions avec des molécules neutres dans la source au point d'être formé en abondance plus grande que AH⁺. Au contraire, tout accroissement d'énergie, par exemple par transfert de chaleur venant de parois chaudes, diminue l'abondance de l'adduit. Ces effets sont notables avec l'ammoniac, ou d'autres gaz de forte affinité protonique comme la pyridine.

L'ion pseudo-moléculaire AH⁺ possède un nombre pair d'électrons pouvant s'apparier; sa réactivité pour des fragmentations est moindre que celle du cation radical obtenu en IE, ou en IC avec échange de charge (voir A.3), dont le site radicalaire provoque rapidement la dégradation.

Les utilisations de ces réactions sont particulièrement nombreuses notamment pour la confirmation des masses moléculaires (recherche de MH⁺) et pour des études structurales car la localisation du site de protonation, très précise en ICP, permet souvent de différencier des isomères qui étaient indiscernables par spectromètrie de masse avec impact électronique.

Enfin, l'utilisation de réactifs deutériés (D₃O⁺, ND₄⁺) conduit à des échanges isotopiques en phase gazeuse de certains atomes dans la molécule étudiée fournissant ainsi des critères structuraux, comme le nombre d'atomes d'hydrogènes mobiles (NH, SH, OH).

A.2. Attaque électrophile par des acides de Lewis

On peut rationaliser diverses réactions d'ionisation d'un analyte par un ion réactif du plasma en considérant cet ion comme un acide de Lewis susceptible de réagir avec A en lui ôtant un ion hydrure, ou en formant un complexe d'addition stable :

$$BH + P_k^+ \rightarrow B^+ + P_kH$$
: transfert d'un hydrure (II)
 $E + P_0^+ \rightarrow P_0E^+$: addition électrophile (III)

La réaction II explique la présence dans certains spectres IC de signaux correspondant aux cations pseudo-moléculaires à la masse M-1. Ainsi avec des alcanes en ionisation méthane :

$$C_n H_{2n+2} + C_2 H_5^+ \rightarrow C_2 H_6 + C_n H_{2n+1}^+$$

La possibilité de la réaction II est en principe mesurable à l'aide des affinités pour l'ion hydrure des acides de Lewis B⁺ et P_k⁺ (IV). Cependant ces paramètres introduits à l'origine de l'IC, sans doute par recherche d'une démarche similaire à celle des réactions acides/bases précédentes, ne sont plus guère utilisés. En outre, il est souvent difficile de discerner une réaction de transfert d'hydrure

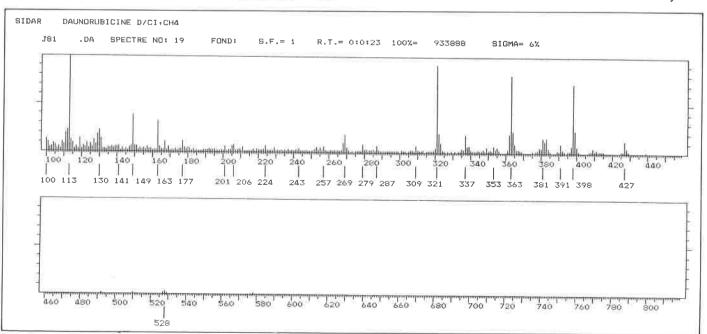


Figure 4. Spectre en ionisation chimique de la daunorubicine en utilisant le méthane comme gaz procurant les ions réactifs.

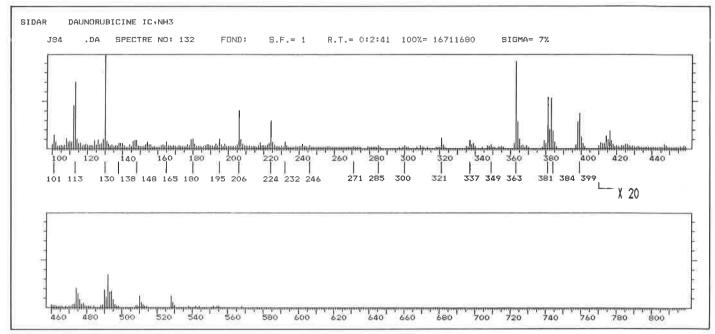


Figure 5. Spectre en ionisation chimique de la daunorubicine en utilisant l'ammoniac et un dispositif expérimental d'introduction de l'échantillon analogue à celui utilisé pour la figure 2.

d'une réaction de protonation suivie d'une fragmentation avec élimination d'une molécule d'hydrogène :

$$BH + P_jH^+ \rightarrow BH_2^+ + P_j \rightarrow B^+ + H_2$$
 (IV)

Ainsi, on a pu montrer que parmi les ions réactifs formés dans un plasma de méthane, $C_2H_5^+$ ionise un alcane principalement par la réaction II alors que CH_5^+ le fait par la réaction IV (10).

Un exemple particulièrement élégant de la soustraction sélective d'ion hydrure a été fourni par Hunt pour la reconnaissance des degrés de substitution des alcools en utilisant l'acétone et l'acétaldéhyde comme réactifs (22).

L'addition d'ions réactifs électrophiles conduit à des adduits de masses supérieures à M. Ainsi l'addition de $C_2H_5^+$ et $C_3H_5^+$ est responsable des pics aux masses (M+29) et (M+41) dans les spectres IC au méthane, $C_4H_9^+$ à (M+57) avec l'isobutane, ou NO^+ à (M+30) avec l'oxyde nitrique. Des additions de même type peuvent se produire sur d'autres sites qu'un carbocation, comme $Si(CH_3)_3^+$ ou Li^+ . En IC analytique, ces adduits permettent souvent de confirmer le diagnostic concernant l'identité de l'ion moléculaire. Jennings (12) a décrit une méthode de localisation des doubles liaisons à l'aide d'adduits spécifiques avec l'ion de l'oxyde de méthyle et de vinyle, $CH_2 = CH - OCH_3$.

Il est possible de distinguer le mécanisme de formation de tels adduits résultant d'une liaison coordinative (M \mapsto C₄H₉+), de celui de la formation des adduits stables au cours de réactions de protonation, tels MNH₄+ ou MH₃O⁺, plutôt apparemment liés par liaison hydrogène (M ... H⁺ ... NH₃). Toutefois, tous ces adduits ont des comportements souvent similaires : ils sont d'autant plus abondants que la température de la source est faible, et que la pression de gaz est élevée sans excéder toutefois une limite supérieure où la formation d'agrégats plus complexes devient possible. En outre, l'étude des transitions métastables a montré que dans le cas des adduits (M + 29) et (M + 41) formés par IC au méthane, ces ions se décomposent au moins partiellement selon un mode conduisant à former MH⁺.

A.3. Auto-ionisation chimique

Les ions radicaux A^{+•} obtenus, soit par échange d'électron (A.4), soit par impact électronique peuvent parfois réagir avec des

molécules neutres de l'analyte pour produire des espèces pseudomoléculaires, en l'absence de gaz réactif :

$$A^{+\bullet} + A \rightarrow AH^{+} + (A - H)^{\bullet}$$

Cette réaction de type acido-basique s'observe parsois dans les conditions de l'IE lorsque la pression de l'échantillon dans la source est trop élevée, et même très facilement à bas niveau pour certaines substances (amines). La même réaction et des protonations dues à des impuretés toujours présentes dans le vide d'un spectromètre de masse (H₂O) rendent difficile l'enregistrement d'un spectre IC de type purement redox (A.4). Dans ces deux cas, l'effet parasite de l'auto-IC est mis en évidence par les valeurs anormalement élevées des abondances isotopiques dans les massifs moléculaires.

En revanche, la réaction est intentionnellement provoquée dans un spectromètre à résonance cyclotronique des ions (RCI) ou dans un quadripôle tridimensionnel (Quistor), en piégeant A^{+*} sous très basse pression (10⁻⁸ à 10⁻⁶ torr) pendant des durées de l'ordre de la seconde.

On peut également assimiler à de l'auto-ionisation, les équilibres de polymérisation dans la source lorsque la pression de l'échantillon est élevée.

$$AH^+ + A \rightleftharpoons A_2H^+ \text{ (ion à 2 M + 1)}$$

Certains ions réactifs du plasma subissent également ces réactions :

$$\begin{array}{lll} H_3O^+ + H_2O & \rightleftharpoons (H_2O)_2H^+ & \rightleftharpoons \ldots & \leftrightharpoons (H_2O)_nH^+ \\ NH_4^+ + NH_3 & \rightleftharpoons (NH_3)_2H^+ \end{array}$$

A.4. Échange d'électron (ou échange de charge)

Une réaction redox de transfert d'un électron est observée avec les gaz réactifs dépourvus d'hydrogène (He, Ar, Xe, N₂, NO, CO₂), mais aussi avec quelques hydrocarbures (CH₄, C₆H₆). Il faut pour cela que l'énergie de recombinaison (ER) avec un électron d'un ion réactif du plasma soit supérieure au potentiel d'ionisation de l'analyte :

$$\begin{array}{lll} \text{He}^{+\bullet} + A & \rightarrow & A^{+\bullet} + \text{He si } ER \text{ (He)} > PI(A) \\ C_2 H_5^+ + A & \rightarrow & A^{+\bullet} + C_2 H_5^{\bullet} & \text{si } ER(C_2 H_5^+) > PI(A)^{\bullet} \end{array}$$

Il faut noter qu'un bilan exothermique des chaleurs de réactions permet de prévoir le sens de la réaction, mais pas sa cinétique. Ainsi, on observe que les réactions de transfert de charge dont la section efficace est la plus grande sont celles, peu exothermiques, qui sont obtenues avec des gaz de faible ER.

L'ion obtenu a la même structure que celui produit par impact électronique (A^{+•} est un ion radical), donc il est susceptible de se fragmenter plus que le cation non radical des réactions précédentes. Toutefois, à la différence de l'ÎE, l'énergie interne de A^{+•} provient en grande partie de l'énergie de recombinaison du gaz réactif et peut être plus faible qu'en IE par un choix judicieux du gaz (d'où l'intérêt de classer également les réactifs selon leur ER, tableau 2).

Tableau 2. Énergies de recombinaison d'un électron (en eV) de quelques gaz utilisés en ionisation chimique par transfert d'un électron.

He 24,6	CO ₂ 13,8
Ne 21,5	N_2O 12,7
Ar 15,7	Xe 12,1
N ₂ 15,6	O ₂ 9,7
Kr 14,0	C_6H_6 9,3
CO 14,0	C ₆ H ₆ 9,3 NO 9,3

D'autre part, l'ion radical peut dissiper en partie son énergie interne par collisions désactivantes dans la source.

Ainsi, en utilisant un mélange de 5 % de NO dans N₂, il est possible de mettre en évidence l'ion moléculaire A ^{+ •} de substances qui ne le montrent pas sous impact électronique :

$$N_2 + e^- \rightarrow N_2^{+\bullet} + 2e^-$$
 IE
 $N_2^{+\bullet} + NO^{\bullet} \rightarrow NO^+ + N_2$ échange de charge
 $NO^+ + A \rightarrow A^{+\bullet} + NO^{\bullet}$ échange de charge

De même que précédemment dans le cas des réactions de protonation, il est possible de préparer un réactif doux, NO^+ , en ajoutant suffisamment de NO^{\bullet} pour consommer totalement les ions primaires $N_2^{+\bullet}$ fortement réactifs.

Au contraire, il est difficile de déceler une différence entre un ion radical A^{+•} produit directement par IE, ou indirectement par échange d'électron avec un ion radical dérivé d'un gaz de fort ER; ainsi l'ionisation en continu de l'effluent d'une colonne de chromatographie en phase gazeuse utilisant l'hélium comme gaz vecteur, dans une source étanche, du type de celle utilisée pour l'IC, a lieu souvent selon les deux mécanismes sans que l'analyste s'en aperçoive ou s'en soucie.

Enfin, il peut être intéressant de choisir un mélange de deux gaz, l'un donneur de proton, l'autre accepteur d'électron (ex. : $CH_4 + Ar$) pour obtenir des spectres IC montrant, sans ambiguïté, la masse moléculaire par l'intermédiaire des ions aux masses M et M+1 et des fragments significatifs de la structure.

A.5. Ionisation au contact d'une surface. Ionisation chimique/désorption (D/CI) (23-25)

En déposant l'échantillon sur une surface métallique (que l'on introduit à l'intérieur du plasma d'ions réactifs), et en chauffant rapidement la surface, on enregistre souvent un ion pseudo-moléculaire d'analytes très peu volatils; ceci est un fait expérimental très fréquemment vérifié et qui constitue une méthode simple et efficace d'analyse d'échantillons « difficiles » (figure 6). Il n'a toutefois pas été possible de démontrer, actuellement, si un mécanisme nouveau d'ionisation chimique intervient, ou si le dispositif expérimental facilite le mécanisme conventionnel de protonation. Cette question fait l'objet actuellement de débats et de controverses et n'est pas encore tranchée mais sa résolution permettrait d'accroître considérablement le champ d'application de l'ionisation chimique en incluant des substances de masses élevées ou présentant de nombreuses fonctions chimiques que l'on retrouve souvent parmi les substances d'intérêt biologique.

B. Ionisation chimique négative (ICN)

(13, 26, 27, 28, 29)

B.1. Capture résonnante d'un électron

La capture d'un électron par une molécule pour former un anion s'écrit :

$$A + e^- \rightarrow A^{-6}$$

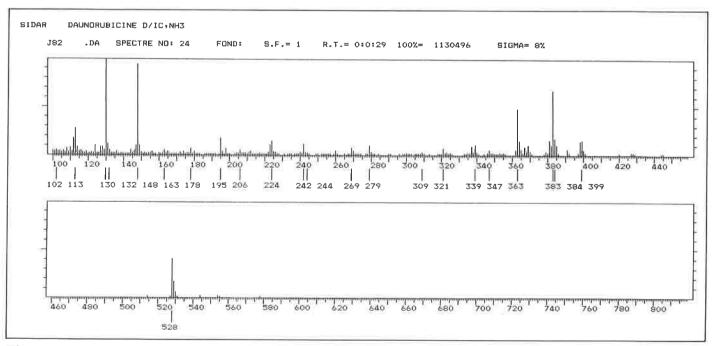


Figure 6. Spectre en ionisation chimique de la daunorubicine en utilisant l'ammoniac et un dispositif expérimental d'introduction de l'échantillon analogue à celui utilisé pour la figure 3 (mode dit en désorption/ionisation chimique).

Il semble illogique d'inclure cette réaction dans le domaine de l'IC puisqu'il n'y a pas de rencontre ion-molécule, et les réactifs sont *a priori* de même nature qu'en IE (un électron et un analyte). Néanmoins, l'habitude est prise de le faire car c'est dans l'appareillage conçu pour produire les réactions dont nous avons parlé jusqu'à présent, qu'il est le plus facile de l'observer.

En effet, la plupart des molécules organiques ne peuvent capturer un électron et le garder sans se dissocier que si son énergie est comprise dans un domaine étroit de valeurs faibles (0 à 3 eV), or le plasma de gaz dans une source IC haute pression contient des ions et une densité notable d'électrons « thermiques » dont les énergies ont les valeurs requises pour la capture.

De plus, bien que l'anion radical résultant, A-, soit susceptible de se dissocier en expulsant l'électron en excès ou en se fragmentant, il est stabilisé, et donc enregistré dans le spectre IC en dissipant en partie son énergie interne au cours de plusieurs dizaines de collisions avec des molécules du gaz. Le rôle du gaz est donc celui d'un tampon, et non d'un réactif, qui ralentit les électrons incidents attaquant l'analyte, et les électrons expulsés au cours de réactions ions-molécules, et qui absorbe en partie l'excédent d'énergie des produits formés. Ce rôle justifie de classer les réactions de capture d'électron comme réactions d'ionisation chimique, bien que ce classement ne fasse pas encore l'unanimité de tous les spécialistes.

Lorsque des électrons ont l'énergie requise pour qu'ils soient capturés, les sections efficaces d'ionisation, et donc les constantes de vitesse de formation des anions moléculaires, peuvent être très élevées dans le cas de certaines molécules-cibles, d'où la possibilité de détecter des quantités infimes de substances (jusqu'à 10^{-18} moles).

Toutefois les variations de ces vitesses en fonction de la structure sont souvent larges (par ex. de $5 \times 10^{-11} \, \mathrm{cm^3 . mole^{-1} . sec.^{-1}}$ pour $\mathrm{CH_3Cl}$ à $2 \times 10^{-7} \, \mathrm{cm^3 . mole^{-1} . sec.^{-1}}$ pour $\mathrm{CCl_4}$) (29), pas toujours prévisibles. La sensibilité pour la détection de $\mathrm{M^{-0}}$ est donc très variable. Il est cependant parfois possible de l'améliorer en préparant des dérivés possédant un groupement attracteur d'électrons, comme, par exemple, un groupement

$$CF_3 - CF_2 - CF_2 - ou F - O - FF$$

Le gaz tampon étant un élément actif, absorbant l'excédent d'énergie au cours de la capture de l'électron, il est vérifié que la sensibilité est d'autant meilleure que la pression de gaz est élevée. Toutefois les durées de vie de certains anions sont si longues (jusqu'à 400 µs) qu'il est possible de les enregistrer en présence de très peu de gaz (0,1 torr). On parle parfois à ce sujet d'ionisation chimique basse pression, créant une confusion avec certaines conditions expérimentales de protonation en ICP où un temps de réaction long est rendu possible. Ici, en ICN, ce sont la longue durée de vie de certains anions et la rapidité de certaines vitesses de capture qui permettent de réduire la pression du gaz.

Plus que l'ionisation chimique positive en général, la capture d'électron et la plupart des autres réactions d'ionisation chimique négative ont un optimum expérimental pointu dépendant fortement des conditions de pression et de température dans la source qui doivent être régulées avec grande précision. Même avec ces précautions, la reproductibilité des mesures est parfois mauvaise.

Selon l'opinion de Field concernant l'utilité de la capture d'électron (29), la méthode est extrèmement utile pour l'analyse quantitative de certains analytes favorables, mais les fluctuations de sensibilité d'un composé à un autre la rendent inadéquate pour l'étude qualitative de substances inconnues.

Avec des électrons ionisants d'énergies plus élevées, ou si un anion moléculaire stable ne peut être formé par simple capture, il y a dissociation :

$$CD + e^- \rightarrow C^- + D^{\bullet}$$
 capture dissociative.

Une élévation de température de quelques dizaines de degrés des parois de la source est parfois suffisante pour transférer l'énergie nécessaire provoquant la dissociation de l'anion moléculaire obtenu par capture d'électron. Les fragments qui en résultent n'ont pas le même contenu d'information que l'anion moléculaire et l'on essaye au mieux de bloquer la dissociation en maintenant la source froide, au risque d'encrasser les parois, ou en élevant la pression du gaz pour favoriser les collisions désactivantes.

$$RCl + e^- \rightarrow RCl^{-\bullet} (M^{-\bullet})$$
: caractéristique $RCl^{-\bullet} \rightarrow Cl^- + R^{\bullet} (35 \text{ et } 37)^-$: non caractéristique.

Les gaz tampons fréquemment utilisés pour la capture d'électrons lents sont l'azote, le méthane, le tétrafluorométhane ou l'isobutane.

Les électrons d'énergie supérieure à 10 eV ne sont plus capturés mais leur impact provoque la formation de paires d'ions :

$$CD + e^- \rightarrow C^- + D^+ + e^-$$

Cette dernière réaction est observée en l'absence de gaz tampon, dans des conditions qui sont celles de l'impact électronique. Les sections efficaces sont faibles, et les produits formés sont instables car ils ne peuvent pas dissiper leurs énergies internes élevées au cours de collisions. Le spectre résultant se compose de signaux faibles pour des ions de masses moléculaires peu élevées, ce qui explique le peu de succès de l'IE des ions négatifs dans l'histoire de la spectrométrie de masse.

Notons que les chromatographistes reconnaîtront dans ces réactions le principe même du détecteur à capture d'électron dont ils connaissent la sélectivité et parfois la sensibilité excellente. Toutefois, la sensibilité en spectrométrie de masse est encore meilleure car on peut mesurer l'apparition du signal d'un analyte, et non la diminution du courant d'électrons capturés comme en chromatographie. L'amélioration de la sensibilité de ce détecteur en dopant le gaz vecteur du chromatographe par des traces de différents gaz (N₂O, O₂, I₂, ...) (30-32), trouve également en ICN sa justification avec les réactions examinées plus loin (B.3.).

B.2. Déprotonation par une base de Brönsted

Ces réactions sont symétriques à celles décrites précédemment pour l'ICP. Certains des ions réactifs présents dans le plasma du gaz réactif sont susceptibles de se comporter comme une base de Brönsted vis-à-vis de l'analyte et forment un ion pseudomoléculaire à la masse M-1, résultant de la perte d'un proton :

$$AH \ + \ P_1^- \ \rightarrow \ A^- \ + \ P_1H$$

Comme en ICP, la différence des affinités protoniques permet de prévoir la formation de l'anion A^- , mais pas de contrôler sa réactivité. En effet, l'exothermicité de la réaction est distribuée en majeure partie au produit neutre où s'est établie la nouvelle liaison, en conséquence l'ion pseudo-moléculaire à $(M-1)^-$ a peu tendance à se fragmenter et il est souvent le seul ion abondant présent, un peu indépendamment de la basité de l'ion réactif qui l'a formé. Il est toutefois possible de forcer sa décomposition en l'activant par collisions dans une région libre de champ.

Considérée du point de vue de l'ion réactif, la prévision d'une éventuelle réaction de déprotonation d'une molécule, ou d'une autre réaction d'ICN (addition, transfert d'hydrure, etc.) est meilleure si on examine en plus de sa basicité, mesurée par $AP(P_1^-)$, son enthalpie de formation, ΔH_f (20). Plusieurs valeurs ont été rassemblées (tableau 3) ainsi que les constituants des mélanges servant à préparer les ions réactifs décrits.

Tableau 3. Principaux réactifs pour l'ionisation chimique négative.

Gaz	Acide conjugué P ₁ H	Ion réactif basique P ₁	AP(P ₁ ⁻) k cal/mole	$\Delta H_f(X^-)$ k cal/mole
H_2		H-	400	
NH_3	÷	NH ₂	400	+ 24
$H_2O : N_2O + H_2 : N_2O + CH_4$	H ₂ O	OH ²	390	- 32,8
$N_2O + C_6H_{14}$	_			·
$N_2O;O_2$	OH°	O-	381	+ 25,2
CH ₃ ONO	CH ₃ OH	CH ₃ O ⁻	377	- 36
$CH_4 + CH_3ONO + C_2H_2$	C_2H_2	C ₂ H - F -	373	
CHF ₃ ; C ₂ F ₃ Cl ₃	HF	F-	370	- 60
$CH_4 + CH_3ONO + H_2S$	H ₂ S	SH ⁻	351	
$N_2 + N_2O; O_2$	O ₂ H	O ₂ -•	350	- 10,1
$CH_4 + CH_3ONO + CH_3COOH$	CH₃COOH	CH ₃ COO ⁻	345	
$CH_4 + CH_3ONO + C_6H_5COOH$	C ₆ H ₅ COOH	C ₆ H ₅ COO	336	
CH ₃ Cl; CH ₂ Cl ₂	HCl	Cl-	332	- 56,6

Les réactions de déprotonation en ICN ont servi à établir une échelle des acidités en phase gazeuse, tout comme les réactions de protonation en ICP ont permis de classer les basicités en phase gazeuse. La comparaison des valeurs mesurées dans ces conditions avec les constantes d'équilibres acides-bases en solution a mis clairement en évidence les effets de solvant (33).

L'ion OH^- est souvent utilisé pour produire l'ion $(M-H)^-$ et pour permettre ainsi la détermination indirecte des masses moléculaires de constituants de mélanges complexes. L'ion OH^- réagit en effet avec beaucoup de molécules fonctionnalisées, mais pas avec les alcanes, ce qui permet d'utiliser ces derniers comme solvant pour véhiculer les solutés analysables. Une des applications est l'analyse directe des substances hétéro-atomiques et des substances aromatiques présentes à l'état de traces dans les pétroles. La matrice d'hydrocarbures saturés est transparente car elle ne produit aucun signal dans le spectre ICN avec OH^- comme réactif. En revanche, les substances fonctionnelles présentes en faible quantité produisent facilement des ions $(M-H)^-$ correspondants (34).

Comme en ICP, il est possible de substituer un réactif de basicité plus faible à un autre réactif; ainsi une méthode générale de préparation d'un réactif consiste à utiliser un mélange : $\mathrm{CH_4} + 1\,\%\,\mathrm{CH_3ONO} + \mathrm{HX}$ ou $\mathrm{X^-}$ est une base plus faible que $\mathrm{CH_3O^-}$, (par exemple $\mathrm{X} = \mathrm{C_2H}$, CN, SH etc.).

De même qu'en ICP, les anions deutériés échangent des atomes de deutérium avec certains atomes d'hydrogène de l'analyte, les sites échangeables n'étant en général pas les mêmes en ICP et en ICN, d'où la possibilité de combiner les deux informations pour une méthode générale de comptage des atomes d'hydrogène dans un environnement chimique particulier (35).

4. Conclusion

Nous n'avons pu que présenter rapidement les principaux mécanismes de production des ions en ionisation chimique. Leur grande variété montre la puissance et la généralité du principe d'ionisation par réaction ions-molécules. Le lien de toutes ces réactions, parfois très différentes les unes des autres, est la possibilité de les produire et de les utiliser dans un seul et même appareil : un spectromètre de masse. La mise en évidence de ces réactions et leur utilisation sont devenues possibles grâce aux progrès récents en instrumentation que nous n'avons pas pu aborder. Signalons tout de même que l'astuce extraordinairement simple trouvée par Stafford, en 1975, pour résoudre le problème délicat de la détection des ions négatifs a considérablement accéléré les recherches en ICN (36). Par ailleurs il n'existe pas de barrière entre ionisation chimique positive et négative car les deux peuvent

B.3. Addition nucléophile

Les anions réactifs faiblement basiques (Cl⁻, O₂^{-•}, O^{-•}, F⁻), et aussi H⁻, se comportent plutôt comme des bases de Lewis en s'additionnant pour donner un nouvel anion, ou en déplaçant par substitution nucléophile un hydrogène, un groupement alkyle, ou un halogène.

Les ions halogénures obtenus par ionisation primaire de chloroalcanes ou de fréons ont été les premiers utilisés pour mettre en évidence des polluants halogénés dans l'environnement. L'anion radical $O_2^{-\bullet}$, capable de s'additionner avec ou sans déplacement d'un groupe partant, a également été utilisé à cette même fin. D'autres sont maintenant de plus en plus utilisés, par exemple l'addition de H^- ou HO_2^- conduit à des réactions de réduction ou d'oxygénation équivalentes aux réactions en solution, le spectromètre de masse permettant de séparer et d'identifier immédiatement les produits de réactions.

Ces réactifs ne réagissent pas uniformément avec toutes les substances organiques et la spécificité de leur réactivité est souvent corrélable avec la structure de l'analyte, ce qui est parfois avantageux, mais il faudrait pour le démontrer procéder à un examen cas par cas de chacun de ces réactifs possibles qui nous conduirait trop loin. Ces réactions, découvertes seulement depuis quelques années, sont actuellement l'objet de beaucoup d'études.

B.4. Échange de charge

Peu de réactions de ce genre ont actuellement été mises en évidence car elles sont souvent masquées par d'autres réactions concurrentes. Toutefois on connaît le cas de la réaction de $O_2^{-\bullet}$ avec certains analytes par transfert d'un électron, formant ainsi un anion moléculaire à $M^{-\bullet}$ (29).

être produites et enregistrées quasi-simultanément. L'article de Mather et Todd (11) passe en revue les différentes méthodes proposées jusqu'en 1979.

Les décompositions unimoléculaires des ions formés par les différentes réactions que nous avons présentées conduisent aux fragments enregistrés dans le spectre IC. Il n'est plus vrai d'affirmer, comme par le passé, qu'un spectre IC montre principalement l'ion pseudo-moléculaire qui permet de déduire la masse moléculaire, et quelques fragments faiblement abondants aux basses masses, qui sont peu significatifs ou difficilement interprétables. Les mécanismes de réactions de fragmentation des cations et des anions formés en IC sont maintenant mieux connus et une classification des principaux d'entre eux a été récemment établie (37, 38).

Les applications de l'IC s'étendent à l'analyse qualitative des constituants de mélanges complexes, et de plus en plus à l'analyse quantitative des substances d'intérêt biologique. Le seuil de détection très bas (10⁻¹⁵ à 10⁻¹² g) et la linéarité sur environ trois décades en font une méthode sans beaucoup de rivales permettant de surmonter l'obstacle de son coût élevé.

Son utilité en chimie organique fondamentale vient d'être récemment reconnue et les possibilités de l'IC font du spectromètre de masse le réacteur le plus perfectionné (et démesurément cher) à mettre entre les mains d'un organicien. Pour compléter ce bref panorama des applications ajoutons encore les applications en chimie-physique pour l'étude des cinétiques de réactions ions-

molécules et la détermination des paramètres thermodynamiques de divers équilibres. Toutes ces applications et les aspects fondamentaux liés à l'ionisation chimique devraient éveiller de nombreux sujets de travaux pour nos laboratoires.

Remerciements: C'est avec plaisir que je remercie le professeur Guiochon et M. Tabet de l'École Polytechnique qui ont lu le manuscrit et m'ont fait part de leurs conseils et critiques. Les spectres présentés ont été enregistrés par MM. Raynaud Bounine et Parsy du Laboratoire de spectrométrie de masse du Centre de recherche Nicolas Grillet de Rhône-Poulenc-Industries et je les remercie pour cette contribution essentielle à la présentation de ce texte.

Bibliographie

Les références sont presque toutes des revues générales, afin de limiter le nombre des articles couvrant le sujet que nous avons abordé.

- (1) B. Munson and F. H. Field, «Chemical Ionization Mass Spectrometry. I. General Introduction», J. Am. Chem. Soc., 1966, 88, 2621.
- (2) B. Munson and F. H. Field, U. S. patent, 1971, 3.555.272. (3) F. H. Field, «Chemical Ionization Mass Spectrometry, Acc. Chem. Res., 1968, 1, 42.
- (4) B. Munson, «Chemical Ionization Mass Spectrometry», Anal. Chem., 1971, 43, (13), 28 A-43 A.
- (5) F. H. Field, « Chemical Ionization », dans MTP International Review of Science: Physical Chemistry Series One, vol. 5: mass spectrometry, Ed. A. Maccoll, Butterworths, Londres et University Park Press, Baltimore, 1972, 133-181.
- (6) F. H. Field, «Chemical Ionization», dans Ion molecule reactions, vol. 1, Ed. J. L. Franklin, Butterworths, Londres, 1972, 261.
- (7) G. P. Arsenault, « Chemical Ionization Mass Spectrometry », dans Biomedical Applications of mass Spectrometry, Ed. G. R. Waller, Wiley Interscience, New-York, 1972, chap. 31, 817.
- (8) G. W. A. Milne et M. Lacey, « Modern Ionization Techniques in Mass Spectrometry », Crit. Rev. Anal. Chem., 1974, p. 45.
- (9) B. Munson, «Chemical Ionization Mass Spectrometry: Ten Years Later», Anal. Chem., 1977, 49, 772 A.
- (10) W. J. Richter et H. Schwarz, «Chemical Ionization: a mass spectrometry analytical procedure of rapidly increasing importance», Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1978, 17, 424. (11) R. E. Mather and J. F. J. Todd, «Chemical Ionization Mass
- (11) R. E. Mather and J. F. J. Todd, «Chemical Ionization Mass Spectrometry: a survey of instrument technology», *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.*, 1979, 30, 1.
- (12) K. R. Jennings, « Chemical Ionization Mass Spectrometry », dans Gas Phase Ion Chemistry, vol. 2, Ed. M. T. Bowers, Academic Press, N.Y., 1979, 123.
- (13) R. C. Dougherty, « Negative Chemical Ionization Mass Spectrometry », Anal. Chem., 1981, 53, 625 A.
- (14) P. J. Arpino et G. Guiochon, «LC/MS Coupling», Anal. Chem., 1979, 31, 682 A.
- (15) M. Mc Keown and M. W. Siegel, «Atmospheric Pressure Ionization for Mass Spectrometry», *American Laboratory*, 1975, 11, 89.
- (16) P. Longevialle, Principes de la Spectrométrie de Masse des Substances Organiques, Masson, Paris, 1981.
- (17) F. W. Mc Lafferty, Interpretation of Mass Spectra, 3ème édition, University Science Books, Palo Alto 1980.
- (18) R. Walder and J. F. Franklin, « Proton Affinities of Neutral Molecules », Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys., 1980, 36, 85.
- (19) K. N. Hartman, S. Lias, P. Ausloos, H. M. Rosenstock, S. S. Schroger, C. Schmidt, D. Martinsen and G. W. A. Milne, A Compendium of Gas Phase Basicity and Proton Affinity Measurements, U.S. National Bureau of Standards, Washington D. C., 1979.
- (20) P. F. Bente et F. W. Mc Lafferty, « Analytical Applications of Two-dimensional Mass Spectrometry », Mass Spectrometry, Part B, Ed. par C. Merrit Jr. and C. Mc Ewen, Practical Spectroscopy series Vol. 3, M. Dekker, New-York, 1980, 253.

- (21) R. A. Yost and C. G. Enke, «Triple Quadrupole Mass Spectrometry for Direct Mixture Analysis and Structure Elucidation», Anal. Chem., 1959, 51, 1251 A.
- (22) D. F. Hunt and J. F. Ryan III, «Chemical Ionization Mass Spectrometry Studies I. Identification of alcohols», *Tetrahedron Letters*, 1971, p. 4535.
- (23) G. Doyle Daves Jr., « Mass Spectrometry of Involatile and Thermally Unstable Molecules », Acc. Chem. Res., 1979, 12, 359. (24) R. J. Cotter, « Mass Spectrometry of non Volatile Compounds: Desorption from Extended Probes », Anal. Chem., 1980, 52, 1589 A.
- (25) P. J. Arpino et G. Devant, «Analyse par spectrométrie de masse en désorption/ionisation chimique (D/IC) de substances organiques peu volatiles », Analusis, 1979, 7, 348.
- (26) J. R. Hass, « Negative Ion Chemical Ionization Mass Spectrometry », dans Mass Spectrometry, Part B, Ed. par C. Merrit Jr. and C. N. Mc Ewen, Practical Spectroscopy Series, Vol. 3, Marcel Dekker, New-York, 1980, 287-364.
- (27) K. R. Jennings, « Negative Ions », Phil. Trans. R. Soc. Lond., 1979, A 293, 125.
- (28) J. G. Dillard, « Negative Ions », dans Biomedical Applications of Mass Spectrometry, first supplementary volume, Ed. par G. Waller and O. Dermer, Wiley Interscience, New-York, 1980, 925.
- (29) F. H. Field, «Chemical Ionization: Negative Aspects», Compte rendu de la 28^{ème} Conférence annuelle de spectrométrie de masse U.S., New-York, N.Y., 25-30 mai 1980, 2-13.
- (30) D. A. Miller, K. Skogerboe and E. P. Grimsurd, «Enhancement of electron capture detector response to polycyclic aromatic and related hydrocarbons by addition of oxygen to carrier gas », Anal. Chem., 1981, 53, 464.
- (31) G. J. Kallos, «Oxygen-induced response enhancement in determination of bis (chloromethyl) ether by gas chromatography with ⁶³Ni electron capture detection », *Anal. Chem.*, 1981, **53**, 963.
- (32) A. J. Watson, G. L. Bull and D. H. Stedman, « Enhancement of electron capture detection of chlorocarbons by iodination », *Anal. Chem.*, 1981, 53, 132.
- (33) C. Agami, « Acidités et basicités en phase vapeur », Bul. Soc. Chim. France, 1974, p. 869.
- (34) L. W. Sieck, K. R. Jennings and P. D. Burke, «Hydroxyl Anion Chemical Ionization Screening of Liquid Fuels», *Anal. Chem.*, 1979, 51, 2232.
- (35) D. F. Hunt and S. K. Sethi, « Gas phase ion/molecule isotope-exchange reactions: methodology for counting hydrogen atoms in specific organic structural environments by chemical ionization mass spectrometry, J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 6953.
- (36) G. C. Stafford, J. R. Reeher and R. S. Story, «A novel negative ion detection system for a quadrupole mass spectrometer», dans Practical Spectroscopy Series, Vol. 3, Mass Spectrometry, Part B, Ed. par C. Merrit Jr. and C. N. Mc Ewen, Marcel Dekker, New-York et Bâle, 1980, p. 359.
- (37) F. W. Mc Lafferty, «Unimolecular Decomposition of Even Electron Ions», Org. Mass Spectrometry, 1980, 15, 114.
- (38) W. Wagner, H. Heimbach and K. Levsen, «Gaseous odd and even-electron ions», Int. J. Mass. Spectrom. Ion Phys., 1980, 36, 125.