INTEGRATED PAPER

有機分子のフラグメンテーションに関する基礎的研究 有機分子へのプロトン付加および生成プロトン化分子の フラグメンテーション†

A Fundamental Aspect of The Structure and Fragmentations of Organic Ions in Mass Spectrometry Protonation of Organic Compounds and The Behavior of Resulting Protonated Molecules

中 田 尚 男*
Hisao NAKATA

(Received September 2, 1999; Accepted October 14, 1999)

Protonation of organic compounds and fragmentations of resulting protonated molecules are reviewed. In chemical ionization (CI) mass spectrometry, the amount of protonation and the extent of bond cleavages of typical functional groups are evaluated by using appropriate test compounds. A new parameter, protonation susceptibility (PS), is introduced, which is not directly related to the ordinary proton affinity (PA) of organic compounds. CI mass spectra of a series of compounds are quantitatively analyzed, and prediction of an unknown spectrum is shown to be successful. The principal modes of bond cleavages in even-electron ions are also formulated. These results are compared to the protonation in fast atom bombardment (FAB) and electrospray ionization (ESI) mass spectra, where the protonation takes place in condensed phase-like environment and in solution, respectively.

1. 緒 言

気相における有機分子へのプロトン付加は化学イオン化 (CI) マススペクトロメトリーの基本的なイオン化過程であり¹⁾, また生成するプロトン化分子の反応は理論的にも応用面においても極めて興味ある課題である²⁾. 化学イオン化の過程が見いだされて以来, M. S. B. Munson, F. H. Field, A. G. Harrison らの基礎的な研究により現在までにさまざまなことが明らかにされてはいるが³⁾, 実際の有機化合物についてその CI マススペクトルを解析しようとする場合, まだまだ多くの問題があって完全にこれを理解することが困難な場合も少なくない.

1980 年, われわれは CI マススペクトルにおける有機分子へのプロトン付加と, 生成したプロトン化分子のフラグメンテーションに関して, それまでにわかっていたいくつかの基本的な考え方の一応の整理と解説を試み³⁾, 当時として何がわかっており何がまだわかっていないのかをはっきりさせることができた. CI マススペクトロメ

リーに関するわれわれの研究は, これをスタートとして開始され, その後, いくつかの問題を解決することができ, 今日に至っている. また, CI マススペクトロメトリーについて得られた結果を応用・展開することによって, 高速原子衝撃 (FAB) イオン化やエレクトロスプレーイオン化 (ESI) など, 見かけ上類似した他のイオン化法によるスペクトルの特徴や, CI マススペクトルとの相違点についても若干の知見を得ることができた. ここではそれらをまとめて解説する. なお, われわれの研究は主として正イオンスペクトルに関するものが中心であるので, 負イオンスペクトルについては全く触れていないことをあらかじめお断りしておく.

CI マススペクトロメトリーについてのわれわれの研究は, ある化合物の良い CI マススペクトルを得るのにどうしたらよいかとか, 未知化合物の構造解析のために CI マススペクトルをどのように利用したらよいかといった実用面での問題よりも, むしろ CI マススペクトロメトリーにおける有機分子の挙動 (プロトン化とフラグメンテーション) についての基本的な理解と, できれば定量的な解析をも可能にするルール作りを目指し, あくまで有機化学の手法と考え方を中心に進めている. この場合, 問題解決にあたっては一般に次のような手順でのアプローチを行うことが多い.

1) 個別の研究テーマの設定

† この総合論文は日本質量分析学会 1999 年度 学会賞の受賞講演の内容の一部に加筆したものである.

* 愛知教育大学名誉教授 (〒458-0824 名古屋市緑区鳴海町有松裏 147-24)

Professor Emeritus, Aichi Kyoiku University (147-24 Ari-matsu-ura, Narumi-cho, Midori-ku, Nagoya 458-0824, Japan)

- 2) 目的に合った最適の化合物（テスト化合物）のデザイン・設計
- 3) テスト化合物の合成と構造確認
- 4) CI マススペクトルの測定
- 5) 結果の解析・結論づけ
- 6) 一般性の評価
- 7) 新しい展開への発展

これらの中で、研究が順調に進む上で重要なのは2)と3)である。つまり問題解決のためにどのような化合物を対象に選んだらよいか、そしてそれをどのように効率よく合成できるかどうか成功か失敗かの鍵を握っているといえよう。しかし実際には、ベストと信じた化合物を合成しても、マススペクトルの測定の結果、それまでには気づかなかった思わぬ落とし穴にはまってしまい、すっきりした結論が出ないこともあるので、やはり「やってみなければわからない」という、化学にはいつも付随する宿命のような問題も何度か経験した。しかし、それだからこそ「やってみる価値がある」こともまた真実であり、それが研究へのモチベーションとなり、また、それが新たな問題の発見にもつながっていくことを見逃してはならない。

2. 有機分子へのプロトン付加

2.1 CI マススペクトロメトリーにおける有機分子へのプロトン付加

従来の研究から、CI 条件での有機分子へのプロトン付加に関しては次のことがわかっている^{1)~4)}。

1) 反応イオン RH^+ から試料分子 M へのプロトン移動は、その反応が *exoergic* であるときにのみ 効果的に進行する⁵⁾。これを、「その反応が発熱的 (*exothermic*) であるときにのみ」と近似するなら、 M がプロトン付加を受けるためには M のプロトン親和力 (PA)⁶⁾ が反応イオンの共役塩基である R の PA より大きくなければならない。したがって、例えばアルコール類のヒドロキシル基 (PA は平均で約 790~810 kJ/mol) はメタンからの反応イオン CH_5^+ (CH_4 の PA は 551 kJ/mol) によっては容易にプロトン化を受けるが、アンモニアからの反応イオン NH_4^+ (NH_3 の PA は 854 kJ/mol) ではプロトン化されない (アルコール類のアンモニウム付加イオン $[Alkyl-OH \cdots NH_4^+]$ の生成と混同しないよう注意)。

2) 複数の官能基をもつ試料分子において、どの官能基がプロトン化を受けるかというプロトン付加の選択性は、プロトン付加反応の発熱性の大きなものほど低い。例えば、反応イオン CH_5^+ はほとんどの官能基を区別することなくプロトン化してしまうのでプロトン付加の選択性が低いのにに対し、 NH_4^+ は特定の限られた官能基、すなわち上記 1) で述べたエネルギー的に許される官能基のみをプロトン化するのでプロトン付加に選択性があるといえる。

3) プロトン付加によって生成するプロトン化分子 MH^+ は過剰の内部エネルギー (フラグメンテーションを起こすのに必要なエネルギー) をもつ。この過剰内部エネルギーの最大値は、プロトン付加反応の反応熱 (すなわち、

M の PA と R の PA の差) に等しい。したがって、同一の試料から生成する構造の等しいプロトン化分子であっても、 CH_5^+ によって生成した MH^+ の方が NH_4^+ によって生成した MH^+ よりも過剰内部エネルギーが大きく、フラグメンテーションを起こしやすいことは常識となっている。

2.2 複数の官能基をもつ有機分子へのプロトン付加

プロトン化を受けることのできる複数の官能基 (例えば X と Y) をもつ有機分子 $X-Q-Y$ (Q は炭素骨格を示す) のプロトン付加の場合には、従来、明らかにされていなかった次のような問題点がある (フラグメンテーションについての問題点は後に述べる)。

1) プロトン付加は X と Y のどちらか一方に優先して起こるのか、それともそれぞれの官能基ともにプロトン化されるのか。

2) X と Y のどちらへもプロトン化するのなら、それぞれのプロトン化分子 $[HX-Q-Y]^+$ と $[X-Q-YH]^+$ はどのくらいの比で生成されるのか。

3) イオン化室の中で上記の二つのプロトン化分子の間にはプロトン授受の平衡が成立しているのか。

複数の官能基をもったこのような化合物の CI マススペクトルにおいて、それぞれの官能基にどのようにプロトンが付加するかという点に関しては、すでに古く Michnowicz および Munson^{7),8)}, Longevialle ら⁹⁾ がステロイド系化合物を用いて検討しており、特に Longevialle ら¹⁰⁾ はコンフォメーション的に rigid な構造をもつ三環性の化合物についてイソブタンを試薬ガスとする CI マススペクトルでアミノ基とヒドロキシル基へのプロトン付加の程度を見積もり、 $NH_2:OH=55:45$, $OH:N(CH_3)_2=61:39$ と報告している。

通常、われわれが取り扱う化合物は、多くの場合、プロトン付加可能な官能基を複数個もつものが普通であるので、上述の問題点がはっきりしないと測定によって得られた CI マススペクトルを定量的に理解することはできない。そこでわれわれはまず各官能基ごとのプロトン付加の詳細について検討することを計画した。

2.3 テスト化合物のデザイン・設計

上記のテーマに解答を与えてくれるテスト化合物として種々検討した結果、最終的に 1~6 のようなパラキシレン誘導体を選定した¹¹⁾。これらの化合物を選んだ理由は次のとおりである。

化合物 1~6 $X = NH_2, NH(CH_3), N(CH_3)_2$
 $Y = OH, OCH_3$

1) 炭素骨格が簡単で対称であるため、得られるデータの解析に不必要な要因が入らない。もし官能基の X や Y が構造上で異なった環境に存在するなら、データ解析の際それに基づく補正を必要とするからである。

2) 炭素骨格の中央にベンゼン環があるため、CI マススペクトルの測定条件下では官能基の X と Y が立体的に近

づきえない。すなわち付加したプロトンはイオン内で二つの官能基間を移動することがない。

3) 官能基とベンゼン環の間に飽和の炭素原子をもつメチレン基を挿入しているため、フラグメンテーションの前にも後にも X と Y の直接の共役相互作用がない。

4) プロトン化を受けた X や Y が開裂した場合には安定なベンジル型のイオンとなるため、このフラグメンテーションのみが優先的に起こり、不必要な副反応を抑制できるのでスペクトルが複雑にならないと予想される。

5) 簡単に入手できる化合物からいずれも数段階で合成できる。

以上の検討の結果、これら 6 種類のテスト化合物を合成し、その CI マススペクトルを測定した。

2.4 CI マススペクトルの測定結果

化合物 1~6 の CI マススペクトルを測定した結果、次のようなことがわかった¹¹⁾。

1) いずれの化合物においても $[MH]^+$, $[MH-XH]^+$, $[MH-YH]^+$ の 3 本のピークのみが強く現れ、これら 3 種のイオンだけで試料由来のイオン量の 80% 以上を占める。

2) 重水素化した試薬ガスを用いると、それぞれのピークは $[MD]^+$, $[MD-XD]^+$, $[MD-YD]^+$ となり、付加した重水素は開裂していく中性種に必ず含まれる。

3) アンモニアを試薬ガスに用い、テスト化合物分子のアミノ基側 (X 側) のみにプロトンを付加させ、この $[MH]^+$ の衝突活性化 (CAD) スペクトルを測定するとアミノ基側だけが開裂した $[MH-XH]^+$ のみが現れる。上記の 2) および 3) の結果は、プロトン付加した官能基だけが開裂していることを示す。

4) メタンやイソブタンを試薬ガスとした CI マススペクトルにおいて、フラグメンテーションしないで $[MH]^+$ として観測されるイオンの CAD スペクトルを測定したところフラグメントイオンとしてアミノ基側が開裂した $[MH-XH]^+$ のみが現れた。このことは、メタンやイソブタンを用いた場合でも、少なくともわれわれのテスト化合物に関する限り、安定に存在する $[MH]^+$ はアミノ基側にプロトン化した構造であることを示す。言い換えれば、Y 側 (ヒドロキシル基またはメトキシ基) にプロトン付加したイオンはすべて開裂してフラグメントイオンとなり、安定な $[MH]^+$ としては残存していないことを示す。

以上の結果、スペクトル上に現れたピーク強度 (Table

Table 1. Conventional $CI(CH_4)$ Mass Spectra of Compounds 1-6

No.	Compound		Relative intensity of peaks (%) ^{a)}		
	X	Y	$[MH]^+$	$[MH-XH]^+$	$[MH-YH]^+$
1	NH ₂	OH	2	40	58
2	NH(CH ₃)	OH	6	32	62
3	N(CH ₃) ₂	OH	11	22	67
4	NH ₂	OCH ₃	2	53	45
5	NH(CH ₃)	OCH ₃	9	41	50
6	N(CH ₃) ₂	OCH ₃	19	27	54

^{a)} The sum of intensities of these three peaks was taken as 100%.

1) から二つの官能基 X と Y にどのくらいの割合でプロトン付加したかを算出することができる。すなわち、X 側 (アミノ基側) へのプロトン付加は $[MH]^+$ と $[MH-XH]^+$ のピーク強度の和、Y 側 (ヒドロキシル基またはメトキシ基) へのプロトン付加は $[MH-YH]^+$ のピーク強度と見積もれる。ただし、ここでわれわれは一つの仮定を置いた。それは、今回ここに測定したテスト化合物では、前述のように、プロトン付加の前でも後でも二つの官能基間での直接の相互作用がないと予想されるので、各官能基はそれぞれ独立にプロトン化を受け、またそれぞれ独立に開裂していくであろうという仮定である。すなわち、われわれのテスト化合物においては、化合物が異なっても官能基が同じであればその官能基へのプロトン付加の割合やプロトン付加後の開裂の割合は同じであるという仮定である。この仮定を置くことによって、それぞれの化合物のスペクトルのデータを規格化することができ、各化合物間でのピーク強度の相互の比較が可能となる。なお、基準としてはアミノ基 (NH₂) とヒドロキシル基 (OH) をもった化合物 1 を選んだ。メタンを試薬ガスとした場合、このようにして規格化したピーク強度および各官能基へのプロトン付加の割合を Table 2 に示す。それぞれの化合物について $[MH]^+$, $[MH-XH]^+$, $[MH-YH]^+$ のピークの相対強度比は変わらないが、通常のスペクトルの場合とは異なりこの三つのイオンのイオン量 (ピーク強度) の総和が各化合物について必ずしも 100% にはなっていないことに注意してほしい。

Table 2 のデータは極めて興味ある結果となっている。すなわち、ここに取り上げたテスト化合物中の 5 種類の官能基へのプロトン付加の割合は、それぞれの官能基の

Table 2. Corrected Relative Intensity of Peaks of 1-6

No.	Compound		Corrected relative intensity (%)			Relative amount of protonation (%)		
	X	Y	$[MH]^+$	$[MH-XH]^+$	$[MH-YH]^+$	Total	X-Protonation	Y-Protonation
1	NH ₂	OH	2	40	58	100 ^{a)}	42	58
2	NH(CH ₃)	OH	6	30	58	94	36	58
3	N(CH ₃) ₂	OH	10	19	58	87	29	58
4	NH ₂	OCH ₃	2	40	34	76	42	34
5	NH(CH ₃)	OCH ₃	6	28	34	68	34	34
6	N(CH ₃) ₂	OCH ₃	12	17	34	63	29	34

^{a)} Compound 1 was taken as an arbitrary standard.

Table 3. Relative Protonation Susceptibility (*PS*) and Ordinary Proton Affinity (*PA*) of Pertinent Functional Groups in *p*-XClI₂-C₆H₄-CH₂Y

Functional group	<i>PS</i> ^{a)}	<i>PA</i> (kJ/mol) ^{b)}
OH	58	789
NH ₂	42	907
NH(CH ₃)	35	932
OCH ₃	34	822
N(CH ₃) ₂	29	954

^{a)} Under Cl(CH₃) at 190°C. The OH and NH₂ groups are taken as an arbitrary standard.

^{b)} Observed and/or estimated values. See, ref. 11.

PA とはパラレルの関係にないことを示しているからである。例えば *PA* の値が最も小さいヒドロキシル基へのプロトン化が最も多く起こり、逆に *PA* の値が最も大きなジメチルアミノ基へのプロトン化が最も少なくなっている。

以上のことから、フラグメンテーションまで含めて考えた場合、CI マススペクトロメトリーにおける官能基へのプロトン付加は、プロトン授受の平衡条件下でのプロトン受け取り能力を表す尺度として従来から認められてきた通常の *PA* とは異なった別のパラメーターによってコントロールされていることが明らかとなった。われわれは、プロトン受け取り能力を表すこの新しいパラメーターを Protonation Susceptibility (*PS*) と名づけ (Table 3), その理論的な意味づけも行っている^{[2], [3]}。

なお、*PS* の値はあくまで各官能基に関して相対的なものであり、またプロトン付加の反応速度の因子も含んでいるので、値そのものは試料化合物の構造（すなわち当該の官能基がどのような構造化学的環境の下にあるのか）、プロトンを提供する反応イオンの種類、測定条件などによって変動することは当然であろう。例えば、われわれのテスト化合物についてメタンを試薬ガスとしたときの *PS* の値は Table 3 のように 5 種類の官能基について、

の順となるが、イソブタンを試薬ガスとした場合^[11]には酸素原子を含む官能基の順位が 1 ランク下がって次の順となることは興味深い。

この順序は、2.2 で述べた Longevialle ら^[10]の報告における順序とも一致している。

Table 2 において、Total Protonation の欄の数字は、それぞれの化合物がどのくらいプロトン化を受けやすいかというプロトン化効率を相対的に表している数字と考えてよい。したがって、もしフラグメンテーションまで考慮するなら、ヒドロキシル基がメチル化されてメトキシ基になるほど、また、アミノ基にメチル基が付いて 2 級アミノ基、3 級アミノ基になればなるほど、プロトン化の効率が悪くなっていることがわかる。これはそれぞれの官能基の *PA* の変化とちょうど逆の関係となっているので、もしこれが一般にも成り立つのであれば、*PA* の大きな化合物ほど気相での非平衡条件下でのプロトン付加は起こりにくい

ということになるであろう。

さて、以上われわれの得た結果は、2.2 で述べた三つの問題点についてはっきりした解答を与えている。すなわち、今回のテスト化合物に関する限り、

1) エネルギー的に許されるならばプロトン付加は X, Y のどちらにも起こる。

2) それぞれの官能基にプロトン付加したイオンの生成割合は *PA* ではなく *PS* という新しい別のパラメーターによってコントロールされているので、*PA* の大きな官能基ほどプロトン付加が起こりやすいわけではない。われわれのテスト化合物に関してはむしろ逆の傾向となっている。

3) イオン化室の中で、異なった官能基にプロトン付加したイオン間でプロトン授受の平衡が成立しているならば、プロトン付加の割合は *PA* の大きさに決められるはずなので、2) の事実から CI の測定条件下ではプロトンの授受に関してプロトン化分子間の平衡は成立していないものと思われる。

CI マススペクトロメトリーにおける有機分子へのプロトン付加においては、*PA* の大きな官能基にプロトン付加が起こりやすいとは限らないということをここでは特に強調しておきたい。これは、後に述べる FAB や ESI におけるプロトン化と大きく異なる点である。

3. プロトン化分子のフラグメンテーション

3.1 プロトン付加と結合開裂

すでに 2.1 の 3) で述べたように、有機分子がプロトン化を受けると、生成したプロトン化分子には最大でプロトン付加反応の反応熱に等しい過剰の内部エネルギーが付与され、このエネルギーが原因となって結合開裂が起こっていく。このとき、プロトンが付加した部位と結合開裂の起こる部位とはどのような関係にあるのであろうか。

プロトン化分子に与えられた過剰の内部エネルギーは、イオンの特定の部位に局在するわけではなく、通常は結合の振動エネルギーの形でプロトン化分子全体に平均化して広がって分布していると考えられる。この状況は、電子によるイオン化 (EI) で生成する分子イオンの場合に、イオン化によって分子イオンに付与される過剰の内部エネルギーが、フラグメンテーションの起こる前に分子イオン全体に平均化して広がると仮定する準平衡理論 (Quasi Equilibrium Theory, QET)^{[14]~[16]} の考え方と類似している。したがって、プロトン化分子内にどこか弱い結合があれば、プロトンが付加した部位とは関係なくその弱い結合が開裂すると考えられないわけではないが、実際にはそうならない。

すでに 2.4 の 2) および 3) で述べたように、われわれのテスト化合物において重水素化した試薬ガスを用いると、付加した重水素は開裂する中性種（アミン、水、アルコールなど）に必ず含まれ、また、アンモニアを用いてアミノ基側のみにプロトンを付加させた後 CAD スペクトルを測定すると開裂は常にアミノ基側だけで起こる結果となる。このことは、結合開裂が起こる部位はプロトン付加した部

位と必ず同一であることを示している。

有機分子に、見かけ上プロトン付加の起こりやすい官能基と開裂を起こしやすい官能基の両方が存在するような場合、この問題は多くの議論を呼んだ。実際にわれわれの研究よりも前には、プロトン付加と官能基の PA が直接に関係している (CI では PA の大きな官能基にプロトンが付加しやすい) と暗黙のうちに思われていたので、例えば次のような化合物の場合には、プロトン付加はアミノ窒素原子に起こるが、結合開裂はそれから離れたピラニルエーテル部分で起こると報告されている¹⁷⁾。

われわれはこの同じ化合物について重水素化した試薬ガスをを用いた検討により、フラグメンテーションするプロトン化分子では、開裂する部位すなわちピラニルエーテル部分にプロトンが付加していることを実験的に確かめ、フラグメンテーションするプロトン化分子と、フラグメンテーションを起こさない安定なプロトン化分子 (MH⁺ として観測されるプロトン化分子) とはプロトン付加の位置が異なる場合もありうることを確認し、fragmenting MH⁺ と non-fragmenting observed MH⁺ をはっきりと区別する必要があることを報告している¹⁸⁾。すなわち、CI マススペクトロメトリーにおいては、フラグメンテーションの親イオンとしての MH⁺ と実際に MH⁺ として観測されるイオンとは構造が異なる (プロトンの付加位置が異なる) 場合も多く、またフラグメンテーションの親イオンとしての MH⁺ であってもプロトンの付加位置が異なる複数の構造をとりうることをはっきりと認識すべきであろう。この点では EI マススペクトロメトリーの分子イオンの場合とは著しい対比をなしている。通常の有機分子の分子イオンの場合、その電子状態は一つに限られ、異なった電子分布をもつ 2 種類の分子イオンが生成することは一般にはありえない。EI の場合、すべてのフラグメントイオンは直接または何段階かを経る差はあるにしろ常にただ 1 種類の分子イオンから生成する。

3.2 偶数電子イオンの結合開裂の様式

通常の安定な有機化合物の分子は分子中の電子の総数が偶数である。したがって、電子を 1 個ももっていないプロトンがこの分子に付加して生成するプロトン化分子も偶数個の電子をもつ偶数電子イオンとなる。偶数電子イオンの開裂においては通常すべて偶数個の電子をもつフラグメントイオンが生成する。特別の例外^{31, 19)}を除いて不對電子は現れない。これら偶数電子イオンの反応に関しては種々の分類・整理がなされているが^{20)~22)}、ここではまず正電荷をもつ偶数電子イオンに二つの大きな種類があることを指摘しておきたい。

次の 2 種類の偶数電子イオンを考えてみよう。一つはアルコール類のヒドロキシル基にプロトンが付加したオキソニウムイオン (一般にはオニウムイオン)、もう一つは

炭素正イオンである。これら二つのイオンは、形の上では非常によく似ているように見えるが、実は決定的に異なる部分がある。

それは、オニウムイオンの方は、形式電荷をもつ酸素原子の最外殻に 8 個の電子があるのに対し、炭素正イオンの方は形式電荷をもつ炭素原子の最外殻に 6 個の電子しかないことである。前者を Electron-sufficient positive ion (電子充足型正イオン)、後者を Electron-deficient positive ion (電子欠如型正イオン) と呼んでおこう。形式電荷をもつ原子のテリトリーに電子が充足しているか欠如しているかというこの差によって、これらのイオンで起こるべき結合開裂の様式は全く異なってくる。単純開裂および転位反応についてそれぞれの結合変化を Fig. 1 に示した。

このうち、反応 1 は電子充足型イオンの最も一般的な開裂パターンで、プロトン化された官能基の単純開裂はすべてこの様式となる。また、フラグメントイオンとして窒素や酸素原子が正電荷をもつオニウムイオンが現れた場合にも当然この開裂様式が適用できる。

反応 2 は、通常、電子欠如型の炭素正イオンで起こる結合開裂である。この場合、反応 1 と同じ様式の開裂が起こらないのは、もし反応 1 と同じ 2 電子移動が起こったとしても、形式正電荷をもつ炭素原子の「電子欠如」というデメリットは全く解消されず、開裂後に生成する中性フラグメントもカルベン型の不安定なものになってしまうからである。「電子欠如」という要因がなくなるためには自分のテリトリー以外の部分から 2 電子を引き寄せる必要があり、そのため反応 2 のような結合開裂が起こるのである。

反応 3 の転位反応において、Z=H の場合は水素転位に相当し、形式的には一応ここに示したような 4 員環遷移状態を経る過程として書かれるのが普通であるが、実際の開裂機構は、反応 1 による単純開裂で生成したイオンと中性フラグメントがいわゆる Ion-Neutral Pair (INP) (または Ion-Neutral Complex, INC)^{23~30)} を形成し、さらに

Fig. 1. Principal modes of bond cleavages in even-electron ions.

Fig. 2. An example of fragmentation through INP and PBC.

それが Proton-bound Heterobimolecular Complex (または Proton-bridged Complex, PBC) に変化した後、一方のフラグメントがプロトンを受け取って最終フラグメントイオンに至る過程であることが多い。例えば、Fig. 2 のイオンの例において、もし $R=H$ であると、電子充足型の最初のオニウムイオンが単純開裂によってエチル正イオンとフォルムアルデヒドとなり、この両者で形成する INP においてエチル正イオンからプロトンが脱離し、その結果生成するエチレンとフォルムアルデヒドとがプロトンをはさんでゆるく結合した PBC に変わり、最終的にはフォルムアルデヒドがプロトンを受け取る (フォルムアルデヒドの $PA=718$ kJ/mol > エチレンの $PA=680$ kJ/mol) という過程を経る (生成イオンは m/z 31)。中間に PBC を経ることの一つの証拠として、もし $R=CH_3$ であると、フォルムアルデヒドの PA < プロペン (プロピレン) の $PA=751$ kJ/mol となるため、今度は逆にプロペンの方がプロトンを受け取って 2-プロピルイオンの m/z 43 となり、プロトン化されたフォルムアルデヒドイオン (m/z 31) は現れない。

反応 4 は炭素正イオンにおける転位反応で、これは溶液内でも非常によく見られる反応様式である。

3.3 プロトン化された官能基の開裂割合

一つの官能基がプロトン化を受けた場合、その官能基はどのくらいの割合で開裂するのであろうか。すなわち、プロトン化を受けて生成したプロトン化分子のうち、どのくらいのものが開裂してフラグメントイオンとなり、どのくらいのものがそのままプロトン化分子として残るのであろうか。この問いに対しても上記の 6 種類のテスト化合物のマススペクトルが解答を与えている。

すなわち、Table 2 に示した規格化したピーク強度からそれぞれの官能基がどのくらいの割合で開裂したかを簡単に計算できる。すでに述べたように、Y 側 (ヒドロキシル基やメトキシ基) の官能基は、少なくともメタンを試薬ガスとする CI マススペクトルにおいては、いったんプロトン化を受けると完全に開裂してしまい、この官能基側にプロトン付加したプロトン化分子は non-fragmenting MH^+ としては残存していない。一方、X 側 (アミノ基側) にプロトン化したものはそれぞれ Table 4 に示したような割合で開裂していることがわかる。したがって開裂の程度の順序は次のようになる。

一般に同一の基本骨格に結合している一連の官能基の単純開裂の割合について、プロトン付加後に脱離する化学種

Table 4. Relative Fraction of Non-fragmenting and Fragmenting Functional Groups on Protonation under $Cl(CH_3)_4$ of p -XCH₂-C₆H₄-CH₂Y

Functional group	Relative fraction (%)	
	Non-fragmenting	Fragmenting
OH	0	100
OCH ₃	0	100
NH ₂	5	95
NH(CH ₃)	17	83
N(CH ₃) ₂	34-41	66-59

の PA が小さいものほど開裂しやすいことは Field 則³¹⁾として古くから知られており^{32)~34)}、われわれのテスト化合物についての上記の開裂順序もこれに一致している。すなわち、上記のそれぞれの官能基にプロトンが付加した後に開裂する化学種は、水、メタノール、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミンとなるが、これらの化合物の PA は順に、水 697、メタノール 761、アンモニア 854、メチルアミン 896、ジメチルアミン 923 kJ/mol となり、上記の開裂しやすいの順とよく一致している。

この Field 則の成立に関する検討と理由づけについてはすでに報告している³⁾ので参照されたい。一般に QY の構造をもつ有機分子 (Q は炭素骨格、Y は官能基を表す) がプロトン化を受けて $QYH^+ \rightarrow Q^+ + YH$ のように開裂する場合を考えると、単純開裂であるので逆反応の critical energy が無視できるとすれば、この反応の critical energy (E_0) をこの反応の反応熱 (ΔH) で近似でき、反応生成系と反応原系のエネルギー差として次のように表すことができる (ΔH_f はそれぞれの化学種の標準生成熱を表す)。

$$\begin{aligned} E_0 \approx \Delta H &= \{\Delta H_f[Q^+] + \Delta H_f[YH]\} - \Delta H_f[QYH^+] \\ &= \{\Delta H_f[Q^+] + \Delta H_f[YH]\} - \{\Delta H_f[QY] + \Delta H_f[H^+]\} \\ &\quad - PA[QY] \end{aligned}$$

ここで、炭素骨格の Q が一定ならば $\Delta H_f[Q^+]$ は一定、また $\Delta H_f[H^+]$ も一定値なので、さらに次のように書き直すことができる。

$$E_0 \approx \Delta H = \{\Delta H_f[YH] - \Delta H_f[QY]\} + PA[QY] + C$$

簡単な化合物については、標準生成熱の算出に関する Franklin の加成性^{35)~38)}が成立するので上式の { } 内はほぼ一定とみなすことができ、また $PA[QY]$ が近似的に $PA[YH]$ に比例するなら、化学種 YH の PA の小さなものほど E_0 が小さくなり、開裂しやすいことが理解できる。

4. 他系列の化合物および他の官能基についての解析

4.1 PS の値についての吟味³⁹⁾

先に 2.4 で述べたように、われわれの選んだ 6 種類の化合物に関する測定データから、5 種類の官能基について CI マススペクトロメトリーにおけるプロトン付加の容易さの尺度としての PS の値を見積もることができた。しかし、実際のスペクトルの測定はこれら限られた化合物についてのみ行われており、また測定データの規格化処理において設定した仮定が正しかったかどうかは確かめなければならない。そこで PS の値の妥当性について 7 および 8 の

化合物 7 X = OH, Y = OCH₃8 X = NH₂, Y = N(CH₃)₂Table 5. Conventional Cl(CH₄) Mass Spectra of Compounds 7 and 8

No.	Compound		Relative intensity (%) ^{a)}		
	X	Y	[MH] ⁺	[MH-XH] ⁺	[MH-YH] ⁺
7	OH	OCH ₃	1	62	37
8	NH ₂	N(CH ₃) ₂	29	57	14

^{a)} The sum of intensities of these three peaks was taken as 100%.

ような別の化合物を用いて検討した。すなわち、これらの化合物は酸素原子をもつ官能基および窒素原子をもつ官能基をそれぞれ相互に直接比較できるような化合物である。メタンを試薬ガスとした測定の結果を Table 5 に示した。

まず酸素原子をもつヒドロキシル基とメトキシ基の両者を有する化合物 7 の場合、プロトン化分子として残存しているのは全体のイオン量のわずか 1% であるので、これを無視するとすれば [MH-XH]⁺ および [MH-YH]⁺ のイオン量がそれぞれ直接に X 側 (ヒドロキシル基側) および Y 側 (メトキシ基側) に付加したプロトンの量を表すことになる。したがって、プロトン付加の割合は OH : OCH₃ = 62 : 37、書き直せば OH : OCH₃ = 58 : 35 となり、2.4 の PS 値の比 (OH : OCH₃ = 58 : 34) とよく一致する結果となった。

一方、アミノ基とジメチルアミノ基をもつ化合物 8 の場合には、プロトン化分子として残存しているイオンが全体の 29% もあるので、その内容を把握しなければ両官能基へのプロトン付加の比率を計算することはできない。そこでこのプロトン化分子の衝突活性化マイクスペクトル (CID/MIKES) を測定したところ、[MH-NH₃]⁺ および [MH-NH(CH₃)₂]⁺ に相当するピークが現れ、その強度比 (ピークの面積強度比) は 1 : 3.8 となった。この比を、残存するプロトン化分子のそれぞれの官能基上でのプロトン付加の近似的な割合とみなすと、29% のプロトン化分子中の 6% がアミノ基のプロトン化、23% がジメチルアミノ基のプロトン化に相当することになる。したがって、フラグメントイオンまで考慮したプロトン化の割合は、アミノ基 57 + 6 = 63%、ジメチルアミノ基 14 + 23 = 37% となる。その結果、全プロトン付加の比率は、アミノ基 : ジメ

チルアミノ基 = 63 : 37、書き直せば NH₂ : N(CH₃)₂ = 42 : 25 となる。ここで、アミノ基よりもジメチルアミノ基の方が一般には開裂しにくいこと (Field 則, 3.3 参照) を考慮すると、フラグメンテーションしないで残存しているプロトン化分子のうち、ジメチルアミノ基にプロトン付加したものの割合は CID/MIKES のピーク強度から算出した 23% よりも多くなるものと予想されるので、上記の比率は 42 : (25 + α) となり、2.4 で算出した PS 値の比 42 : 29 にかなり近づくものと思われる。

以上のように、化合物 7 および 8 を用いての検討によって、この系列の化合物に関する限り各官能基の PS の値は相互に矛盾なく、妥当であることを確認することができた。

4.2 メタキシリレン誘導体についての解析¹⁰⁾

次にわれわれは、以上のような Cl マススペクトルの半定量的な解析が他の系列の化合物についても適用できるかどうかを調べるため、次に示したような、同様の官能基をもつメタキシリレン誘導体 9~12 を合成してその Cl マススペクトルを測定した。これらの化合物においても、官能基の X と Y はイオン内で互いに直接の相互作用をしないと考えられるので、先に述べたパラキシリレン誘導体の場合と同じ仮定の下にそれぞれの化合物のピーク強度を規格化して比較することができる (Table 6)。その結果、プロトン付加の割合および結合開裂の程度に関してほとんど同じ傾向が見られた。これを官能基ごとに整理すると Table 7 のようになる。

化合物 9 ~ 12

すなわち、例えばヒドロキシル基 (OH) は、相対的なプロトンの付加割合が 53、プロトン化を受けたヒドロキシル基の中でフラグメンテーションしないで残るものはなく全部 (100%) が開裂してしまう。一方、アミノ基 (NH₂) へのプロトン付加割合は 48、その中フラグメンテーションしないで残るものが 14%、フラグメンテーションしてしまうものが 86% などとなる。つまり Table 7 のデータは、一つの官能基にどのくらいプロトンが付加し、そのうちどのくらいが開裂を起こすか (逆に言えばどのくらいがプロトン化分子として残るか) ということを定量的に解析したことを示している。従来、極めて多くの化合物の Cl

Table 6. Intensity Correlation of Cl(CH₄) Mass Spectra of Compounds 9-12

No.	Compound		Relative intensity of peaks (%) ^{a)}			Corrected relative intensity (%) ^{b)}		
	X	Y	[MH] ⁺	[MH-XH] ⁺	[MH-YH] ⁺	[MH] ⁺	[MH-XH] ⁺	[MH-YH] ⁺
9	NH ₂	OH	6	41	53	6	41	53
10	N(CH ₃) ₂	OH	29	8	63	24	7	53
11	NH ₂	OCH ₃	8	49	43	7	41	36
12	N(CH ₃) ₂	OCH ₃	36	11	53	24	7	36

^{a)} The sum of intensities of these three peaks was taken as 100%.^{b)} Compound 9 was taken as an arbitrary standard.

Table 7. Relative Fraction of Non-fragmenting and Fragmenting Functional Groups on Protonation under $\text{Cl}(\text{CH}_4)$ of $m\text{-XCH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{Y}$

Functional group	PS	Fraction of $[\text{MH}]^+$ (%)	Observed abundance (%)
OH	53	Non-fragmenting	0 $[\text{MH}]^+$
		Fragmenting	100 $[\text{MH}-\text{H}_2\text{O}]^+$
NH_2	48	Non-fragmenting	14 $[\text{MH}]^+$
		Fragmenting	86 $[\text{MH}-\text{NH}_3]^+$
OCH_3	36	Non-fragmenting	0 $[\text{MH}]^+$
		Fragmenting	100 $[\text{MH}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$
$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	31	Non-fragmenting	77 $[\text{MH}]^+$
		Fragmenting	23 $[\text{MH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$

マスマスペクトルが測定されフラグメンテーションが調べられているが、官能基ごとのプロトン化の相対的な比率および結合開裂の割合に関してこのような定量的な解析が行われた例はほとんどない。

なお、これらメタキシリレン誘導体のメタンによる CI マスマスペクトルから算出した各官能基の PS の値やプロトン化を受けた官能基の開裂割合は、パラキシリレン誘導体の場合とやや異なっている。例えば、メタ化合物の場合の PS に相当する値は、Table 7 に示したように OH 53, NH_2 48, OCH_3 36, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 31 となる。この違いが、テスト化合物の骨格構造の違いに基づくのか、測定条件の違いによるのかは現在のところ明らかでない（パラ体の場合の測定温度は 190°C 、メタ体は 230°C ）。PS はその性格上プロトン付加の反応速度なども関係していると考えられるので、測定条件をかなり敏感に反映しているのかもしれない。しかし、いずれにせよ、PS の官能基ごとの順位には変動なく、 $\text{OH} > \text{NH}_2 > \text{OCH}_3 > \text{N}(\text{CH}_3)_2$ となっていることは注目すべきである。

4.3 オルトキシリレン誘導体についての解析⁽¹⁾

これまでの検討においては、テスト化合物中のプロトン化を受けた二つの官能基 X と Y が、結合開裂の前にも後にも互いには直接の相互作用をしないことを前提として議論を進めてきた。そこで次に、二つの官能基間の相互作用が明らかに期待されるような化合物の場合にはどのようなことになるのかを調べるためオルトキシリレン誘導体 13

Table 8. Conventional $\text{Cl}(\text{CH}_4)$ Mass Spectra of Compounds 13-16

No.	Compound		Relative intensity of peaks (%) ^{a)}			
	X	Y	$[\text{MH}]^+$	$[\text{MH}-\text{XH}]^+$	$[\text{MH}-\text{YH}]^+$	m/z 105
13	NH_2	OH	19	32	49	0
14	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	OH	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}
15	NH_2	OCH_3	14	9	41	36
16	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	OCH_3	41	4	40	15

^{a)} The sum of intensities of these four peaks is taken as 100%.

^{b)} Peaks were observed but intensities were not reliable because of contamination of some impurities.

～16 を合成しその CI マスマスペクトルを測定した。

ベンゼン環のオルト位にある二つの置換基は構造的にかなり接近しており、マスマスペクトルにおいてこの二つの置換基間でさまざまな相互作用があることはいわゆる「オルト効果」として古くから知られている⁽⁴²⁾。特に CI マスマスペクトルでは、プロトン付加した官能基においてオルト位の置換基へプロトンが移動したりすることがしばしば報告されている^{(43), (44)}。したがって、ここに示したオルトキシリレン誘導体の場合にも、プロトン付加の後、二つの官能基の間で何らかの相互作用があるであろうことは容易に想像できる。

これらオルトキシリレン誘導体の CI マスマスペクトルにおいては、予想される $[\text{MH}]^+$ 、 $[\text{MH}-\text{XH}]^+$ 、および $[\text{MH}-\text{YH}]^+$ のピークのほかに、メトキシ基をもつ化合物にのみこれまでのパラおよびメタ異性体のスペクトルでは見られなかった新しいフラグメンテーションに基づく強いピーク (m/z 105) が現れた。このイオンは、その後の検討⁽⁴⁵⁾によりオルトメチルベンジルイオンであることがわかり、オルト位に (ベンジル)- $\text{C}^+-\text{Z}-\text{CH}$ - の構造 ($\text{Z}=\text{O}$ または N) をもつベンジルイオンにおける水素転位によって生成することが明らかになった。したがって、これまでと同様の解析を行うにあたってはこのピークの強度を考慮しなければならない。

さて、メタンを試薬ガスとしたこれらオルトキシリレン誘導体の CI マスマスペクトル (Table 8) では、いくつかの興味ある特徴が見られる。まず第一に、プロトン化分子のピーク強度がパラまたはメタ異性体と比較してかなり大きくなっていることである。これはおそらく、プロトン付加した官能基と、隣接するオルト位の置換基の間で水素結合型の安定化相互作用があるためと考えられる。この種の安定化は通常 $40\sim 60\text{ kJ/mol}$ 程度と見積もられ、多くの化合物の CI マスマスペクトルで報告されている^{(1), (46)~(50)}。

実際に観測されているプロトン化分子において、付加したプロトンがオルト位の官能基間で移動していることは次の測定によって確かめることができた。すなわち、アミノ基とメトキシ基をもつ化合物について、アンモニアを試薬ガスとしてプロトンを付加させ、生成したプロトン化分子の CID/MIKES を測定したところ $[\text{MH}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$ のピークが強く現れた。これは、衝突活性化によって結合開裂を起こすプロトン化分子ではメトキシ基にプロトンが付加していることを示しているが、アンモニアからの反応イオン NH_4^+ はメトキシ基を直接にはプロトン化できない

はずなので、反応イオンからのプロトンがいったんアミノ基側に付加した後、水素結合型の相互作用を経て隣接するメトキシ基へ転位したと考えざるをえない。もちろんこの場合、プロトン付加したアミノ基 ($-NH_3^+$) の 3 個の水素はすべて等価であるので、実際にメトキシ基へ転位する水素は必ずしも反応イオンである NH_4^+ に由来するプロトンとは限らないことは言うまでもない。いずれにせよ安定に存在する (通常ではフラグメンテーションしない) プロトン化分子 (non-fragmenting observed MH^+) においてオルト位の二つの置換基間で相互作用があることは明らかである。これは、次に述べるような、フラグメンテーションの親イオンとしてのプロトン化分子 (fragmenting MH^+) の場合とは大きく異なる点である。

オルトキシレン誘導体におけるプロトン化した官能基の開裂割合をスペクトルのピーク強度から算出するにあたっては、先に述べた m/z 105 のイオンのイオン量を補正しなければならない。アミノ基とメトキシ基をもつ化合物 15 の場合には、この m/z 105 イオンは一義的に $[\text{MH}-\text{NH}_3]^+$ イオンから生成すると推定できるので、このイオンのイオン量を $[\text{MH}-\text{NH}_3]^+$ のイオン量に足し合わせればよい。しかし、ジメチルアミノ基とメトキシ基をもつ化合物 16 の場合 m/z 105 イオンは $[\text{MH}-\text{NH}(\text{CH}_3)_2]^+$ と $[\text{MH}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$ の両方のイオンから生成する可能性がある。この m/z 105 イオンの生成は、水素の転位と同時に、イオン内に残っているベンジル型の C-O または C-N 結合の開裂を必要とする⁴⁵⁾。一般に C-O 結合の方が C-N 結合よりも開裂しやすいので $[\text{MH}-\text{NH}(\text{CH}_3)_2]^+$ からよりも $[\text{MH}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$ からの方が反応は進みにくいと考えられるので、ここで二つの極端な場合を想定することができる。一つは、 m/z 105 イオンの多くても約半分が $[\text{MH}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$ イオンから生成すると考える場合、またもう一つは m/z 105 イオンのすべてが $[\text{MH}-\text{NH}(\text{CH}_3)_2]^+$ から生成すると考える場合である。前者からはフラグメンテーションの割合として $[\text{MH}-\text{NH}(\text{CH}_3)_2]:[\text{MH}-\text{CH}_3\text{OH}]=20:80$ 、後者からは $32:68$ と求めることができる。このようにして得られたフラグメンテーションの割合を Table 9 に示した。

この表からわかるように、プロトン付加を受けたそれぞれの官能基の開裂の割合は、オルトキシリレン誘導体であっても対応するメタまたはパラ異性体とほとんど変わらないという極めて興味ある結果となっている。もし、フラグメンテーションするプロトン化分子(fragmenting MH^+)においても、上述の non-fragmenting MH^+ のよ

うにプロトン化を受けた官能基とオルト位の置換基の間で水素結合型の相互作用があってプロトンが両置換基間を自由に移動できるのであれば、結合開裂は開裂しやすいC-O側で圧倒的に起こるに違いない(次項4.4参照)。したがって上記の結果は、オルトキシリレン誘導体においても、fragmenting MH^+ に関する限りメタまたはパラ異性体の場合と同じように、オルト位の二つの官能基の間でのプロトン付加後の相互作用(プロトン転位など)がほとんどないことを示していると考えてよい。この結果は、対象とした化合物の構造から考えて一見矛盾しているようにも思われがちであるが、fragmenting MH^+ の内部エネルギーが大きいことを考慮すれば合理的に説明することができる。

すなわち、プロトン付加したイオンにおいては、結合の単純開裂が起こるかイオン内で水素結合型の相互作用をするかの二つの過程が競合するわけであり、通常のマスペクトロメトリの常識^{16), 49)}どおり、内部エネルギーの大きなイオンでは単純開裂が優先し、エネルギーの小さなイオンでは特定のコンフォメーションを必要とするような転位反応が優先するものと思われる。したがって、fragmenting MH^+ のような内部エネルギーの大きなイオンでは結合開裂が優先するのに対し、エネルギーが小さく寿命の長い non-fragmenting MH^+ では水素結合型の相互作用を経てプロトンの転位が起こると理解できる。

なお、オルトキシリレン誘導体では、メタまたはパラ異性体の場合とは異なる点があることを指摘しておきたい。それは官能基の X や Y が開裂した後のフラグメントイオンにおいて、開裂しないで残っている X や Y がオルト位に生じたベンジル型炭素正イオンと結合してオニウムイオン型の 5 員環構造を形成しうることである。メタまたはパラ異性体の場合には結合開裂の後のこのような安定化の相互作用は考えられない。オルト化合物でのこの安定化がどの程度開裂に影響を与えているかについてはさらに検討が必要であろう。

4.4 アセチル化されたアミノ基およびアセチル化されたヒドロキシ基の開裂⁵⁰⁾

アミノ基およびヒドロキシル基を中心とした以上のような化合物群での解析をさらに展開するため、われわれは次にアセチルアミノ基およびアセトキシ基をもつ同系列の化合物3種(17~19)を合成し、そのCIマスペクトルを測定した(Table 10)。またこれまでと同様に、アセチル化されていないアミノ基およびヒドロキシル基をもつ化合

Table 9. Fragmentation Ratio of Functional Groups

Compound		[MH - XH] ⁺ : [MH - YH] ⁺					
X	Y	No.	<i>para</i> -	No.	<i>meta</i> -	No.	<i>ortho</i> -
NH ₂	OH	1	41:59	9	44:56	13	41:59
N(CH ₃) ₂	OH	3	25:75	10	11:89	14	—
NH ₂	OCH ₃	4	54:46	11	53:47	15	52:48
N(CH ₃) ₂	OCH ₃	6	33:67	12	17:83	16	20:80- 32:68

物 1 を基準としてそれぞれの化合物のピーク強度を規格化して比較したものも Table 10 に示してある。

この結果から、アミノ基やヒドロキシル基のアセチル化の効果を次のようにまとめることができる（データ算出の

Table 10. Intensity Correlation of $\text{Cl}(\text{CH}_4)$ Mass Spectra of Compounds 17–19

No.	Compound		Relative intensity of peaks (%) ^{a)}			Corrected relative intensity (%) ^{b)}			
	X	Y	$[\text{MH}]^+$	$[\text{MH}-\text{XH}]^+$	$[\text{MH}-\text{YH}]^+$	Total	$[\text{MH}]^+$	$[\text{MH}-\text{XH}]^+$	$[\text{MH}-\text{YH}]^+$
1	NH_2	OH	2	39	59	100	2	39	59
17	NHCOCH_3	OH	36	10	54	109	39	11	59
18	NH_2	OCOCH_3	3	26	71	151	5	39	107
19	NHCOCH_3	OCOCH_3	5	2	93	(100) ^{c)}	(5) ^{c)}	(2) ^{c)}	(93) ^{c)}

^{a)} The sum of intensities of these three peaks was taken as 100%.

^{b)} Compound 1 was taken as an arbitrary standard.

^{c)} The intensity data were not corrected.

詳細については文献 50 を参照). まずアミノ基の場合, アセチル化されてアセチルアミノ基になると, プロトン受け取り能力は約 1 割ほど増加する. これは, アセチル化に伴って PA がやや減少することと対照的である (例えば, $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ の $PA=923$ kJ/mol に対し $(\text{CH}_3)_2\text{NCOCH}_3$ の $PA=905$ kJ/mol). 一方, ヒドロキシル基の場合にはアセチル化によりプロトン受け取り能力はほぼ 2 倍に増加し, この場合にはアセチル化に伴う PA の変化と平行しているのは興味深い (例えば, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ の $PA=788$ kJ/mol, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCOCH}_3$ の $PA=840$ kJ/mol). なお, アセチルアミノ基とアセトキシ基のプロトン受け取り能力の比は 1:2.2 くらいとなる.

プロトン付加を受けた後の単純開裂の割合は, アセチルアミノ基では大幅に減少する. すなわちアミノ基はプロトン化を受けたものの約 95% が開裂するのに対しアセチルアミノ基は 22% が開裂するに過ぎない. これはおそらくプロトン付加がアセチルアミノ基のカルボニル酸素に起こり, 生成するプロトン化アセチルアミノ基において正電荷の非局在化があり安定化するためと考えられる. 脱離する中性化学種の PA からの判断 (Field 則³¹⁾) すなわち単純開裂によって脱離する中性化学種の PA が小さなものほど開裂しやすいという考え方) と一致している (NH_3 の $PA=854$ kJ/mol, CH_3CONH_2 の $PA=863$ kJ/mol). 一方, アセトキシ基の開裂割合は 97% となり, アセチル化前と大きくは異ならない (すでに述べたようにヒドロキシル基はプロトン化を受けるとほとんど 100% が開裂する). なお, アセチルアミノ基とアセトキシ基の開裂割合の違いは Field 則³¹⁾ と一致している (上述のごとく CH_3CONH_2 の $PA=863$ kJ/mol, CH_3COOH の $PA=796$ kJ/mol).

Table 10 のデータの中で, これまでの化合物の傾向と著しく異なっているのは, アミノ基およびヒドロキシル基が共にアセチル化されたジアセチル化合物 19 の場合である. この化合物のスペクトルは, 上に述べたようなアミノ基またはヒドロキシル基のアセチル化による変化とは全く対応していない. すなわち, アセチルアミノ基はプロトン化を受けたあと約 78% くらいは開裂せずにプロトン化分子として残存するはずで, アセチル化された他の化合物のデータからこのジアセチル化合物 19 のマススペクトルを予想してみると $[\text{MH}]^+$, $[\text{MH}-\text{CH}_3\text{CONH}_2]^+$, $[\text{MH}-\text{CH}_3\text{COOH}]^+$ に相当するピーク強度比は 26:7:67 となる

はずであるが, 実際にはアセトキシ基の開裂が圧倒的に優先し, 対応するピーク強度比が 5:2:93 となっている.

この結果は, このジアセチル化合物 19 において, 見かけ上アセトキシ基へのプロトン付加が極めて優先的に起こっていることを示している. 現在のところ, この理由ははっきりとはわかっていないが, 分子模型を組んでみるとアセトキシ基とアセチルアミノ基が互いにパラ位にありながらかなり近づきうるので, アセチルアミノ基の方へ付加したプロトンが, フラグメンテーションを起こす前にイオン内でアセトキシ基の方へ転位しているのかもしれない⁵⁰⁾.

4.5 CI マススペクトルの定量的な予測⁵¹⁾

以上のような解析により, 今回ここで取り扱っている一連の系統の化合物の CI マススペクトルはかなり定量的に理解することが可能になった. そこで次にわれわれは, もっと具体的に, 新しい化合物の CI マススペクトルを定量的に予測することができるかどうかを調べるため 20 のような三置換化合物を合成し, 予測されたスペクトルと実測のスペクトルとがどの程度一致するかを検討した.

化合物 20 の構造から考えて, それぞれの官能基は互いに独立にプロトン付加を受け, 互いに独立に開裂するものと予想され, またこの化合物がもっている 3 種の官能基, すなわちアミノ基, ヒドロキシル基, およびメトキシ基についてはそれぞれどのくらいの割合でプロトンが付加するか, またプロトン付加したそれぞれの官能基がどのくらいの割合で開裂するかはこれまでの解析によって明らかであるので, この化合物の CI マススペクトルを定量的に予測することは簡単である. 結果を, 実測のスペクトルとともに Table 11 に示した.

これからわかるように, 予測されたピーク強度比と実測のスペクトルとは極めて良く一致しているといえる. このことは, 少なくともここで扱っている系統の化合物に関する限り, われわれの解析が, CI マススペクトルの予測をも可能にするような積極的な意味をもつことを示している.

構造のわかったある特定の化合物があった場合, そのマ

Table 11. Calculated and Observed $\text{Cl}(\text{CH}_4)$ Mass Spectra of Compound 20

Peak	m/z	Relative intensity Σ_{140} (%)	
		Calculated ^{a)}	Observed ^{b)}
$[\text{MH}]^+$	182	5 (4)	3
$[\text{MH}-\text{NH}_3]^+$	165	30 (27)	27
$[\text{MH}-\text{H}_2\text{O}]^+$	164	39 (43)	42
$[\text{MH}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$	150	26 (26)	28

^{a)} The values in parentheses are those calculated by using PS from *para*-substituted compounds, 1-6.

^{b)} The $[\text{MH}-2]$ peak is neglected for comparison.

ススペクトルを定量的に予測することは一般には簡単ではない。しかし、もしその化合物がもっている官能基が互いに独立に挙動すると予測されるような構造であるならば、それぞれの官能基へのプロトン付加がどのくらいの比率で起こるのか、そしてプロトン付加した官能基がどのくらいの割合で開裂するのかがわかれば、プロトン付加による CI マススペクトルを予測することは原理的に可能である。ここに示した例はその典型であろう。

5. FAB および ESI マススペクトルとの比較検討

5.1 FAB イオン化における有機分子へのプロトン付加

CI マススペクトルの場合と同じように、通常の FAB マススペクトルにおいても試料化合物の分子にプロトンが付加したイオン（プロトン化分子）がまず生成する。この FAB イオン化によって現れるプロトン化分子はどのような過程によって生成するのであろうか。またそれはどのような構造をもつのであろうか。今回われわれが選んで使用している型のテスト化合物は、これまで述べてきたようにそのプロトン化の詳細やプロトン化後の挙動が明確に解析できているので、これらを用いて比較検討することにより、FAB イオン化におけるイオン化の機構や生成プロトン化分子の構造とそのフラグメンテーションの特徴などについて明らかにすることができるものと期待される。そこで次に、この問題を取り上げてみよう⁵²⁾。

FAB マススペクトルや、これに類似した二次イオンマススペクトロメトリー (SIMS) における試料分子のイオン化（プロトン化）機構についてはこれまでさまざまな議論

がなされているが^{53)~59)}、完全に確立されているわけではない。それは、マトリックスを使用するということに起因するイオン生成環境の複雑さが主たる原因であろうと考えられる。これまでに扱ってきた CI マススペクトルのような、気相でのプロトン付加という、いわば理想的な条件下でのイオン化過程とは異なり、マトリックスの介在による condensed phase に近い条件下でのプロトン付加であり、また高速粒子の衝突に伴うエネルギー変換の問題なども考慮する必要があるので、簡単なスキームでは描ききれない問題を含んでいるともいえる。

さて、CI と FAB の比較検討にあたり、われわれはこれまでに用いてきた化合物 3, 4 のほかに 21, 22 のようなテスト化合物を選んだ。エステル型の化合物 21, 22 をも含めた理由は、CI と FAB イオン化によって生成するプロトン化分子の内部エネルギーの違いを見るために、単純開裂のみでなく、転位反応を伴う開裂も競合させることを目的としたからである。これらのエステル化合物では、実際に、エステル部分の開裂に基づくアルキルイオン (m/z 43 や 57 など) とともに McLafferty 型の開裂による m/z 152 のピークが現れている。

これらのテスト化合物の CI および FAB スペクトルを Table 12 および 13 に示した。メタンを試薬ガスとした CI マススペクトルでは、これまでの結果と同様に、プロトン付加は二つの官能基のどちらへもかなりの割合で起こり、酸素原子を含むヒドロキシル基やメトキシ基の開裂が優先し、またエステル型化合物の場合にはエステル基の側での開裂もかなり起こっていることがわかる。一方、FAB スペクトルでは、用いたマトリックスに関係なく、ヒドロキシル基やメトキシ基、あるいはエステル基の側での開裂はごくわずかで、プロトン化分子のピークと窒素原子を含む官能基 (X 側) の開裂によるピークとが強く現れ、特にプロトン化分子のピークが非常に強いのが特徴となっている。

Table 12. Conventional CI Mass Spectra of Compounds 3, 4, 21, and 22

No.	Compound		Reagent gas	Relative intensity of peaks (%) ^{a)}					
	X	Y		$[\text{MH}]^+$	$[\text{MH}-\text{XH}]^+$	$[\text{MH}-\text{YH}]^+$	m/z 43	m/z 57	m/z 152
3	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	OH	CH_4	11	22	67	—	—	—
			NH_3	94	2	4	—	—	—
4	NH_2	OCH_3	CH_4	2	53	45	—	—	—
			NH_3	97	1	2	—	—	—
21 ^{b)}	NH_2	OC_3H_7	CH_4	37	18	15 ^{c)}	6	—	24
			NH_3	91	—	9 ^{c)}	—	—	—
22 ^{b)}	NH_2	OC_4H_9	CH_4	36	14	17 ^{c)}	—	7	26
			NH_3	93	—	7 ^{c)}	—	—	—

^{a)} The sum of intensities of these peaks was taken as 100%.

^{b)} Ester compounds. See formulae in the text.

^{c)} The intensity of the $[\text{MH}-\text{YH}-\text{CO}]$ peak at m/z 106 was added.

Table 13. Conventional FAB Mass Spectra of Compounds 3, 4, 21, and 22

No.	Compound		Matrix ^{a)}	Relative intensity of peaks (%) ^{b)}					
	X	Y		[MH] ⁺	[MH-XH] ⁺	[MH-YH] ⁺	m/z 43	m/z 57	m/z 152
3	N(CH ₃) ₂	OH	Gly	78	20	2	—	—	—
			NBA	81	17	2	—	—	—
4	NH ₂	OCH ₃	Gly	51	46	3	—	—	—
			NBA	52	43	5	—	—	—
21 ^{c)}	NH ₂	OC ₃ H ₇	Gly	57	42	—	—	—	1
			NBA	52	38	—	6	—	4
22 ^{c)}	NH ₂	OC ₄ H ₉	Gly	63	33	—	—	—	4
			NBA	55	36	—	—	3	6

^{a)} Gly=glycerol; NBA=*m*-nitrobenzyl alcohol.

^{b)} The sum of intensities of these peaks was taken as 100%.

^{c)} Ester compounds. See formulae in the text.

これらの化合物のFABスペクトルで強く現れるプロトン化分子についてCADスペクトルを測定したところ、窒素原子を含む官能基(X)の側が開裂した[MH-XH]⁺のピークのみが現れた。これは、安定に存在しているプロトン化分子(non-fragmenting observed MH⁺)が窒素側にプロトン付加した構造であることを示している。すなわち、メタンを試薬ガスとするCIの場合とは異なって、ここに取り扱っている化合物のFABによるイオン化では、プロトン付加は圧倒的に窒素を含む官能基側(X側)に起こっていることになる。

CIとFABによるイオン化でのこの相違は、FABイオン化の機構について一つの示唆を与えていると考えることができる。すなわち、従来、CIとFABスペクトルの類似性がさまざまに指摘されてはいるものの、今回のわれわれの結果は、FABイオン化が少なくともCIのような気相でのイオン化ではないこと、例えば、マトリックス由来の反応イオンによる気相でのプロトン付加ではないことを示している。すなわち、FABにおけるそれぞれの官能基へのプロトン付加は、CIの場合とは異なり、各官能基のPSによってコントロールされているわけではないことを示している。

FABイオン化によるプロトン化分子の生成が、マトリックス中ですでに存在しているいわゆる preformed ion のデソープションによるものと考ええるならば^{60)~63)}、あるいはFABでの試料分子へのプロトン付加がマトリックス表面の condensed phase に近い環境の下で起こると考えるならば^{64)~70)}、たとえプロトン授受に関して完全な熱平衡状態には達していなくても^{71)~73)}、プロトン化分子に関連する化学種がかなりの割合で互いの衝突を繰り返すであろうから、試料分子のもっている官能基へのプロトン付加の割合はそれぞれの官能基の塩基性に比例することになるであろう。実際にTable 13に見られるわれわれの結果もほぼそれに近いものとなっている。すなわち、FABでの試料分子へのプロトン付加は、試料分子のもつ官能基の、プロトン授受の平衡条件下での通常の「プロトン受け取り能力」(溶液内での塩基性または気相でのPA)に基づいた割合で起こると考えてよい^{64), 66), 74)}。この点がメタンによるCIの場合との決定的な相違である。なお、FAB

イオン化と本質的にはあまり異なるSIMSの場合についても、プロトンは試料分子の塩基性の最も大きな官能基に優先的に付加するという同様の結果が得られている⁷⁵⁾。

5.2 FABマスペクトルにおけるフラグメンテーション

FABイオン化で生成するプロトン化分子のフラグメンテーションは、もしそれが気相で独立に存在するプロトン化分子からの開裂であるなら、開裂の程度に差はありうるものの開裂様式についてはCIの場合と本質的な相違はないものと思われる。しかし、実際にはマトリックス表面の condensed phase に近い環境の下での反応⁷⁶⁾も混じってくることに留意しなければならない。

ただ幸いなことに、通常のFABスペクトルでのフラグメントイオンはほとんどが不對電子をもたない偶数電子イオンであり、また一般に、1) 窒素や酸素などのヘテロ原子上にプロトンが付加したオニウムイオン、2) ヘテロ原子や二重結合によって共役安定化した炭素正イオン、のいずれかになることが多いので、その構造は有機化合物の構造に関する原子価構造式の規則(例えば(1)炭素、窒素、酸素原子は電荷をもたぬ状態ではそれぞれ必ず4価、3価、および2価、(2)これらの原子が形式正電荷をもつ状態では原子価が必ず一つ増加しそれぞれ5価、4価、および3価、(3)3価の原子価をもつ炭素正イオンは例外として、正電荷をもつ2価の窒素、正電荷をもつ1価の酸素は不安定で通常はこの状態にならない、などの規則)と同じ制約を受け、ある特定の限られた状態しかとりえないのが普通である⁷⁷⁾。したがって、このことを考慮するとイオンの現れ方を定式化することが可能で、ある結合が開裂したとき生成するフラグメントイオンの質量数をもとの試料化合物の構造式から計算することもできる⁷⁸⁾。正イオンの場合について、これをTable 14に示した。

例えば、Fig. 3に示したリボヌクレオシドの開裂を考えてみよう。この化合物のFABスペクトルで現れる *m/z* 113, 133, 155の三つのイオンはそれぞれ a, b, c で示した開裂に相当する。このうちaの開裂にあたるウラシル部分の質量は構造式上では111であるが、この開裂は炭素とヘテロ原子の間の開裂で、ヘテロ原子側が正電荷をもつ

Table 14. Mass Shift^{a)} of Positive Fragment Ions in FAB Mass Spectra

1. One bond cleavage	
1) C-Z cleavage ^{b)}	
Z in fragment ions	+2
Z not in fragment ions	0
2) C-C cleavage	0
2. Two bonds cleavage	
	+1 ^{c)}

^{a)} For instance, +2 means that the corresponding ion will appear at 2 mass units larger than that expected from the structural formula.

^{b)} Z stands for any heteroatoms such as nitrogen, oxygen, etc.

^{c)} +3, if the two bonds are both C-Z₁ and C-Z₂ and if the resulting fragment ion contains both heteroatoms, Z₁ and Z₂.

フラグメンテーションであるので、Table 14 の質量シフト値+2を適用し、実際に現れるピークの質量数は111+2=113となる。一方、反対側のリボース部分のフラグメントの質量は構造式の上で133であり、この開裂は炭素とヘテロ原子の間の開裂で炭素側が正電荷をもつ場合に相当し、Table 14 の質量シフト値は0、したがって、現れるピークの質量数は構造式上の質量そのままの133となる。また、リボース部分の結合が2カ所で開裂したcのフラグメンテーションの場合には、Table 14 から質量シフト値が+1となるので、この部分の構造式から計算した質量の154よりも1だけ大きいm/z 155のピークが現れる。

なお、FAB イオン化は「ソフト」なイオン化であるとしてよくいわれているが、少なくともフラグメンテーションの割合を見る限り決して「ソフト」とはいえないことにも注意すべきであろう。分子量の大きな化合物においてプロトン化分子のピークがはっきり現れることから、フラグメンテーションはあまり起こっていないという先入観にとらわれ「ソフトイオン化」という言葉が生まれたものと思われるが、実際にFAB イオン化によって生成するプロトン化分子のもっている内部エネルギーはかなりの大きになることが報告されている^{71)~73)}。

5.3 ESI における有機分子へのプロトン付加

よく知られているように ESI では試料分子へプロトンがいくつも付加した多価プロトン化分子が生成する^{79)~87)}。この場合、プロトン付加は溶液中で行われるため、試料分子がもっている官能基の中で塩基性の最も大きな官能基にプロトンが付加することは当然であろう。分子量の大きなポリペプチドやタンパク質の ESI スペクトルにおいて、試料分子を構成するアミノ酸の中で、リジン、アルギニン、ヒスチジンなど塩基性アミノ酸の数+1 (+1はN末端のアミノ酸のアミノ基の分) だけの数のプロトンが付加した多価プロトン化分子が現れることが多い⁸⁸⁾のもこのことを支持している。

なお、ESI では通常、一つの試料化合物に、異なる数のプロトンが付加した何種類もの多価プロトン化分子が生成するので、実際のスペクトルにおける分子量領域のピーク

Fig. 3. An example of bond cleavages in FAB mass spectrum.

は1本だけではなくピーク群として現れる。分子量未知の化合物の ESI スペクトルで、異なる数のプロトンが付加した多価プロトン化分子の一連のピークが現れた場合、次の二つの仮定をおけばそれぞれのピークに対応するイオンの電荷数を求めることができ、したがってその化合物の分子量を求めることができる^{89), 90)}。その仮定は、1) 多価イオン生成は試料分子へのプロトン付加のみに基づく (すなわち、ナトリウムイオンなど他の正イオンの付加によるイオンは混在しない)、2) 隣合った2本のピークは電荷数が1だけ異なる、の二つである。この仮定は、多くのポリペプチドやタンパク質の ESI スペクトルでは成立することがわかっている。なお、もう少し複雑な ESI スペクトルの場合の解析法も報告されている⁹¹⁾。

ESI のスペクトルにおいて、一つの化合物から一連の多価プロトン化分子のピークが現れた場合、それぞれのピーク強度の比がそのまま生成イオン量の比になるわけではないことにも気をつけなければならない。すなわち異なる数のプロトンが付加したイオンがどのくらいの割合で生成しているかは、ピーク強度の比に等しいわけではない。なぜなら、例えば同じ化合物からのイオンであっても、プロトンが10個付加した10価イオンと20個付加した20価イオンのようにイオンの電荷数が異なれば、それぞれのイオンの検出感度も異なるからである。したがって、多価プロトン化分子の生成割合を議論する場合にはこの点にも気をつける必要がある⁹²⁾。

ESI で生成する多価プロトン化分子のフラグメンテーションはあまり議論されていない。しかし、プロトン付加により生成する正電荷部位 (プロトン化を受けた官能基) が一つのイオンの中で近い位置に存在するような場合には、それら相互の静電的な反発はかなり大きいものと予想されるので、そのことに基づいた新しい結合開裂の様式もありうるであろう⁹³⁾。今後さらに検討すべき問題である。

6. 結 語

有機分子へのプロトン付加は、有機分子のイオン化の中でも最も基本的な過程の一つである。CIをはじめとして FAB, SIMS, ESI など多くのイオン化が試料分子へのプロトン付加を原理としている。しかし、一口にプロトン付加といっても、純粋な気相でのプロトン付加 (例えば CI) から、condensed phase に近い状態でのプロトン付加 (例えば FAB)、そして完全な溶液状態でのプロトン付加 (例えば ESI) まで、その実態はさまざまである。われわ

れは比較的簡単な構造をもつ数種類のテスト化合物を用いることによって、これらプロトン付加に関するいくつかの規則性、特に、試料分子のどこへどれだけプロトンが付加するか、またプロトン付加を受けた部位がどの程度の開裂を起こすか、開裂にあたっての結合変化はどのような規則に従うのかなどについての検討を重ね、次のような一般性をもった結論を得ることができた。

CI マススペクトルの場合:

- 1) プロトンはそれぞれの官能基へ付加するが、付加の割合は各官能基のプロトン授受の平衡条件下でのプロトンの受け取りやすさを表す尺度 (例えば PA) とは比例せず、新しい別のパラメーター (PS) によって決まる。これは、CI 条件下ではプロトン授受に関する平衡が成立していないことを意味する。
- 2) スペクトル上で観測されるプロトン化分子とフラグメンテーションの親イオンとしてのプロトン化分子とは構造 (プロトン付加の位置) が異なる場合も多い。
- 3) フラグメンテーションはプロトン付加を受けた部位を中心として起こる。
- 4) イオン中の形式正電荷をもつ原子を電子充足型と電子欠如型に分類することにより結合開裂の様式を定式化できる。
- 5) プロトン化を受けた官能基の単純開裂の程度は通常の Field 則に従う。すなわち、開裂によって生成する中性化学種の PA の小さなものほど開裂しやすい。

FAB マススペクトルの場合:

- 1) プロトンはそれぞれの官能基へ付加する。
- 2) 官能基ごとのプロトン付加の割合は、定性的には各官能基のプロトンの受け取りやすさ (例えば通常の PA) で予想されるような割合となる。
- 3) フラグメンテーションはプロトン付加を受けた部位を中心として起こる。
- 4) フラグメンテーションの様式は、純粋に気相でのプロトン化分子からの開裂のみでなくマトリックス表面近くでの反応も混じるので、CI の場合ほど単純にはならないことがある。
- 5) 生成するフラグメントイオンの構造をオニウムイオンと炭素正イオンに限定するなら、実際に現れるイオンの質量数を試料分子の構造式から予測できる。

ESI マススペクトルの場合:

- 1) プロトン付加は試料分子の塩基性の最も大きな部位に起こる。
- 2) そのような部位が複数ある化合物では、それぞれにプロトンが付加した多価プロトン化分子が生成する。
- 3) 結合開裂の様式はまだ定式化されていない。今後の検討が望まれるところである。

文 献

- 1) A. G. Harrison, "Chemical Ionization Mass Spectrometry", 2nd Ed., CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida (1992).
- 2) E. Uggerud, *Mass Spectrom. Rev.*, 11, 389 (1992).

- 3) 中田尚男, 質量分析, 28, 293 (1980).
- 4) 平岡賢三, 質量分析, 28, 185 (1980).
- 5) G. Bouchoux, J. Y. Salpin, and D. Leblanc, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes*, 153, 37 (1996).
- 6) 特に別記するもの以外、この論文中の PA の値はすべて次のデータ集から採用した: S. G. Lias, J. E. Bartmess, J. F. Liebman, J. L. Holmes, R. D. Levin, and G. Millard, "Gas-Phase Ion and Neutral Thermochemistry," *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 17, Suppl. No. 1 (1988). なお、本来からいえば、 PA は化合物そのものに関する物理量であり、個々の官能基について考えるべきものではない。しかし、この総合論文ではそれを演繹し、各官能基のプロトン受け取り能力の尺度の目安として用いている。
- 7) J. Michinowicz and B. Munson, *Org. Mass Spectrom.*, 6, 765 (1972).
- 8) J. Michinowicz and B. Munson, *Org. Mass Spectrom.*, 8, 49 (1974).
- 9) P. Longevialle, G. W. A. Milne, and H. M. Fales, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 6666 (1973).
- 10) P. Longevialle, J. Girard, J. Rossi, and M. Tichy, *Org. Mass Spectrom.*, 14, 414 (1979).
- 11) H. Nakata, Y. Suzuki, M. Shibata, K. Takahashi, H. Konishi, N. Takeda, and A. Tatematsu, *Org. Mass Spectrom.*, 25, 649 (1990).
- 12) H. Nakata, *Org. Mass Spectrom.*, 27, 686 (1992).
- 13) H. Nakata, Protonation Characteristics of Organic Compounds in the Gas Phase, in "Advances in Mass Spectrometry", Vol. 14, ed. by E. J. Karjalainen, A. E. Hesso, J. E. Jalonen, and U. P. Karjalainen, Elsevier, Amsterdam (1998), Chapter 3.
- 14) W. Forst, "Theory of Unimolecular Reactions", Academic Press, New York (1973).
- 15) H. M. Rosenstock and M. Krauss, Quasi-Equilibrium Theory of Mass Spectra, in "Mass Spectrometry of Organic Ions", ed. by F. W. McLafferty, Academic Press, New York (1963), Chapter 1.
- 16) K. Levsen, "Fundamental Aspects of Organic Mass Spectrometry", Verlag Chemie, Weinheim (1978).
- 17) R. L. Foltz, A. F. Fentiman, Jr., L. A. Mischer, and H. D. H. Showalter, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 872 (1973).
- 18) H. Nakata, M. Suzuki, K.-I. Harada, N. Takeda, and A. Tatematsu, *Org. Mass Spectrom.*, 16, 188 (1981).
- 19) M. Karni and A. Mandelbaum, *Org. Mass Spectrom.*, 15, 53 (1980).
- 20) F. W. McLafferty, *Org. Mass Spectrom.*, 15, 114 (1980).
- 21) E. E. Kingston, J. S. Shannon, and M. J. Lacey, *Org. Mass Spectrom.*, 18, 183 (1983).
- 22) M. Zollinger and J. Seibl, *Org. Mass Spectrom.*, 20, 649 (1985).
- 23) R. D. Bowen, *Mass Spectrom. Rev.*, 10, 225 (1991).
- 24) R. D. Bowen, *Org. Mass Spectrom.*, 28, 1577 (1993).
- 25) D. J. McAdoo, *Mass Spectrom. Rev.*, 7, 363 (1988).
- 26) R. Bowen, *Acc. Chem. Res.*, 24, 364 (1991).
- 27) H. F. Grützmacher, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes*, 118/119, 825 (1992).
- 28) P. Longevialle, *Mass Spectrom. Rev.*, 11, 157 (1992).
- 29) T. H. Morton, *Org. Mass Spectrom.*, 27, 353 (1992).
- 30) 田島 進, 関口 治, 質量分析, 44, 133 (1996).
- 31) F. H. Field, "Chemical Ionization Mass Spectrometry", in "Mass Spectrometry", ed. by A. Maccoll, MTP Intern. Rev. Sci., Phys. Chem. Ser. 1, Vol. 5, Butterworths (1972), p. 133.
- 32) H. E. Audier, A. Milliet, C. Perret, J. C. Tabet, and P. Varenne, *Org. Mass Spectrom.*, 13, 315 (1978).
- 33) I. Jardine and C. Fenselau, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 5086 (1976).
- 34) A. G. Harrison and F. I. Onuska, *Org. Mass Spectrom.*, 13,

- 35 (1978).
- 35) J. L. Franklin, *Ind. Eng. Chem.*, **41**, 1070 (1949); *J. Chem. Phys.*, **21**, 2029 (1953).
 - 36) S. W. Benson and J. H. Buss, *J. Chem. Phys.*, **29**, 546 (1958).
 - 37) S. W. Benson, "Thermochemical Kinetics: Methods for the Estimation of Thermochemical Data and Rate Parameters", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York (1976).
 - 38) S. W. Benson, *Chem. Rev.*, **78**, 23 (1978).
 - 39) H. Nakata and A. Tanaka, *Mass Spectroscopy (Japan)*, **39**, 235 (1991).
 - 40) H. Nakata, K. Kadoguchi, H. Konishi, N. Takeda, and A. Tatematsu, *Org. Mass Spectrom.*, **28**, 67 (1993).
 - 41) H. Nakata, N. Yamaoka, and K. Kadoguchi, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **42**, 155 (1994).
 - 42) H. Schwarz, *Top. Curr. Chem.*, **73**, 232 (1978).
 - 43) H. Ichikawa and A. G. Harrison, *Org. Mass Spectrom.*, **13**, 389 (1978).
 - 44) A. G. Harrison and R. K. M. R. Kallury, *Org. Mass Spectrom.*, **15**, 284 (1980).
 - 45) H. Nakata, K. Osogoshi, Y. Noda, A. Abe, and H. Suzuki, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **8**, 126 (1994).
 - 46) W. J. Richter and H. Schwarz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **17**, 424 (1987).
 - 47) F. Turecek, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **52**, 1928 (1987).
 - 48) F. J. Winkler and J. S. Splitter, Stereochemical Effects in the Positive- and Negative-Ion Chemical-Ionization Mass Spectra of Stereoisomeric Molecules, in "Applications of Mass Spectrometry to Organic Stereochemistry", ed. by J. S. Splitter and F. Turecek, VCH Publishers (1994), Chapter 16.
 - 49) 中田尚男, "有機マススペクトロメトリー入門", 講談社 (1981), pp. 104-110.
 - 50) H. Nakata, N. Yamaguchi, A. Sawada, Y. Tachiki, and H. Konishi, *Mass Spectroscopy (Japan)*, **39**, 13 (1991).
 - 51) H. Nakata and K. Kadoguchi, *Mass Spectroscopy (Japan)*, **41**, 47 (1993).
 - 52) H. Nakata, N. Arakawa, and R. Mizuno, *Org. Mass Spectrom.*, **29**, 192 (1994).
 - 53) J. Sunner, *Org. Mass Spectrom.*, **28**, 805 (1993).
 - 54) C. Fenselau and R. Cotter, *Chem. Rev.*, **87**, 501 (1987).
 - 55) S. J. Pachuta and R. G. Cooks, *Chem. Rev.*, **87**, 647 (1987).
 - 56) R. D. Macfarlane, *Acc. Chem. Res.*, **15**, 268 (1982).
 - 57) E. De Pauw, A. Agnello, and F. Derwa, *Mass Spectrom. Rev.*, **10**, 283 (1991).
 - 58) P. A. Demirev, *Mass Spectrom. Rev.*, **14**, 279 and 309 (1995).
 - 59) M. Takayama, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **44**, 501 (1996).
 - 60) B. D. Musselman, J. T. Watson, and C. K. Chang, *Org. Mass Spectrom.*, **21**, 215 (1986).
 - 61) L. R. Schronk and R. J. Cotter, *Biomed. Environ. Mass Spectrom.*, **13**, 395 (1986).
 - 62) J. Shiea and J. Sunner, *Org. Mass Spectrom.*, **26**, 38 (1991).
 - 63) W. V. Ligon, Jr. and S. B. Dorn, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 6684 (1988).
 - 64) J. A. Sunner, R. Kulatunga, and P. Kebarle, *Anal. Chem.*, **58**, 1312 (1986).
 - 65) J. A. Sunner, R. Kulatunga, and P. Kebarle, *Anal. Chem.*, **58**, 2009 (1986).
 - 66) J. Sunner, A. Morales, and P. Kebarle, *Anal. Chem.*, **59**, 1378 (1987).
 - 67) J. Sunner, A. Morales, and P. Kebarle, *Anal. Chem.*, **60**, 98 (1988).
 - 68) J. Sunner, M. G. Ikononou, and P. Kebarle, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes*, **82**, 221 (1988).
 - 69) J. Sunner, A. Morales, and P. Kebarle, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes*, **86**, 169 (1988).
 - 70) J. Sunner, A. Morales, P. Kebarle, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes*, **87**, 287 (1989).
 - 71) D. H. Williams, A. F. Findeis, S. Naylor, and B. W. Gibson, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1980 (1987).
 - 72) D. H. Williams and S. Naylor, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1408 (1987).
 - 73) F. Derwa, E. De Pauw, and P. Natalis, *Org. Mass Spectrom.*, **26**, 117 (1991).
 - 74) M. P. Lacey and T. Keough, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **3**, 46 (1989).
 - 75) H. Nakata, Secondary Ion Mass Spectrometry of Simple Bifunctional Compounds. An Evidence for a Mechanism of Proton Transfer Ionization, in "Proceedings of the Second Japan-China Joint Symposium on Mass Spectrometry", ed. by H. Matsuda and X. T. Liang, Bando Press, Osaka (1987), pp. 233-236.
 - 76) L. D. Detter, O. W. Hand, R. G. Cooks, and R. A. Walton, *Mass Spectrom. Rev.*, **7**, 465 (1988).
 - 77) 中田尚男, フラグメンテーション, 土屋正彦, 大橋 守, 上野民夫共編「質量分析法の新展開」, 現代化学増刊 15, 東京化学同人 (1988), pp. 39-51.
 - 78) H. Nakata, *Eur. J. Mass Spectrom.*, **6** (2000), 印刷中.
 - 79) R. B. Cole ed., "Electrospray Ionization Mass Spectrometry", John Wiley & Sons, New York (1997).
 - 80) M. Mann, *Org. Mass Spectrom.*, **25**, 575 (1990).
 - 81) R. D. Smith, J. A. Loo, C. G. Edmonds, C. J. Barinaga, and H. R. Udseth, *Anal. Chem.*, **62**, 882 (1990).
 - 82) M. Hamdan and O. Curcuruto, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes*, **108**, 93 (1991).
 - 83) P. Kebarle and L. Tang, *Anal. Chem.*, **65**, 972 A (1993).
 - 84) S. J. Gaskell, *J. Mass Spectrom.*, **32**, 677 (1997).
 - 85) 平岡賢三, 質量分析, **39**, 97 (1991).
 - 86) 能美 隆, 質量分析, **44**, 105 (1996).
 - 87) 平岡賢三, 質量分析, **47**, 140 (1999).
 - 88) R. D. Smith, J. A. Loo, R. R. O. Loo, M. Busman, and H. R. Udseth, *Mass Spectrom. Rev.*, **10**, 359 (1991). なお, この総説のコメントについては, *Mass Spectrom. Rev.*, **11**, 431 (1992) を参照.
 - 89) C. K. Meng, M. Mann, and J. B. Fenn, *Z. Phys. D*, **10**, 361 (1988).
 - 90) M. Mann, C. K. Meng, and J. B. Fenn, *Anal. Chem.*, **61**, 1702 (1989).
 - 91) A. Almudaris, D. S. Ashton, C. R. Beddell, D. J. Cooper, S. J. Craig, and R. W. A. Oliver, *Eur. Mass Spectrom.*, **2**, 57 (1995).
 - 92) 大阪医科大学 清水 章 教授の私信による. 例えば, T. Nakanishi and A. Shimizu, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **47**, 389 (1999).
 - 93) 例えば, E. R. Williams, *J. Mass Spectrom.*, **31**, 831 (1996).

Keyword: Protonation, Chemical ionization, Protonation susceptibility, Protonated molecule, Mode of bond cleavage