高分解能質量スペクトルによるフラグメンテーションの解析 I.

p-アミノ安息香酸エチルについて

The High-Resolution Mass Spectrum of Ethyl *p*-Aminobenzoate

中 田 尚 男*, 立 松 晃**, 津 山 齊***, 土 井 紘***

HISAO NAKATA*, AKIRA TATEMATSU**, HITOSHI TSUYAMA*** and HIROSHI DOI***

(1965年8月6日受理)

As a part of our program on the mass spectral fragmentation of organic molecules, we examined the spectrum of ethyl *p*-aminobenzoate with the aid of high-resolution mass spectrometry. The conventional spectrum of this compound is shown in Fig. 1, in which six prominent peaks are observed. Correlation of these fragment ions is substantiated by the appearance of appropriate metastable ion peaks (Fig. 2).

i) m/e 165 Ion (Molecular Ion, $C_9H_{11}NO_2$): The general discussion of the electron impact fragmentation process is briefly summarized. A schematic representation as to the localization of the positive charge in the molecular ion is put forward (Fig. 3).

ii) m/e 137 Ion: This peak corresponds to M-28 and is accounted for by elimination of any one of three possible parts of the molecule (Fig. 4). Because methyl *p*-aminobenzoate does not give any significant amount of M-28 peak (Fig. 5), the loss of C_2H_4 from the ester alkyl group of the molecule is presumably responsible for this m/e 137 ion. The high-resolution spectrum of the peak shows only a single ion of the composition $C_7H_7NO_2$, which is M- C_2H_4 , as expected. The mechanism of the process is probably one of the McLafferty-type rearrangement involving migration of one hydrogen atom to the ester carbonyl group (Eq. 1).

iii) m/e 120 Ion: The high-resolution spectrum (Fig. 6) indicates that this peak has two components, one of which being predominant. By using the molecular ion of *n*-propylbenzene as an internal standard (Fig. 7), the principal peak is shown to be 47 m.m.u. lower than that of the hydrocarbon standard. This result establishes the composition of the ion as C_7H_6NO (Table I). The mechanism of the fragmentation is formulated as in Eqs. 2 and 3.

iv) m/e 92 Ion: The peak has two components (Fig. 8), the mass difference of which is calculated to be 23-24 m.m.u. This suggests that the main fragment ion is C_6H_6N (Table II). The same result was obtained by the peak-matching technique with toluene as an internal standard in this case. It follows that the fragmentation pathway is expulsion of CO from the m/e 120 ion (Eq. 4).

v) m/e 65, 39, and 28 Ions: The peaks at m/e 65 and 39 are common in most aromatic compounds and their fragmentations have been well studied (Eq. 5). However, it is of interest to note that the m/e 65 ion is also formed by the simultaneous loss of CO and HCN from two different parts of the m/e 120 ion (metastable ion peak at 35.2).

The CH_2N fragment is not liberated in any step of the above fragmentation pathways. This does not necessarily mean that no fragmentation takes place around the nitrogen moiety of the molecule. In fact, the high-resolution spectrum of m/e 28 peak shows relatively large fraction of the CH_2N ion (Fig. 9). This is explicable by assuming that, when the cleavage occurs at this part of the molecule, the positive charge preferentially remains on the nitrogen-containing fragment rather than on the aromatic ring.

The fragmentations of ethyl *p*-aminobenzoate are thus established rigorously by the use of high-resolution spectra, and the results are summarized in Fig. 10.

*名古屋大学理学部 (名古屋市中種区不老町.) (Faculty of Science, Nagoya University (Chikusa, Nagoya).)

**名城大学薬学部 (名古屋市中区天白町八事.) (Faculty of Pharmacy, Meijo University (Showa, Nagoya).)

***日立製作所中央研究所, 那珂分室 (勝田市市毛町). (Naka-works Branch, Hitachi Central Reserch Laboratory (Ichigemachi, Katsuta).)

1. 緒 言

電子衝撃のもとにおける有機化合物分子のフラグメンテーションに関する研究は、ここ数年来急速な発展をみせ、すでに多くの化合物のフラグメンテーションが報告されており¹⁾、また複雑な天然有機化合物への応用も活発に行われている²⁾。

一般に質量スペクトルの解析にあたっては、各フラグメントイオンの構造やその生成機構について、いろいろの方法によりそれらを証拠だててゆく必要がある³⁾。しかし従来の研究ではフラグメンテーションの解析がたんに紙上で推定におわってしまっていて、与えられた分子を適当に区切り、スペクトルにおける各ピークの質量数にあわせればよいといった安易なゆき方のものも少なくない。

フラグメンテーションをはっきりした実験的基礎のもとに確立してゆくことは、有機化合物分子の挙動に関する法則性の体系化のためにも必要なことであると考えられるので、ここで最も簡単な化合物のひとつである *p*-アミノ安息香酸エチル（アネステジン）をとりあげ、とくに高分解能質量スペクトルの適用といった立場からそのフラグメンテーションの解析について述べたいと思う。

2. スペクトルの測定

通常のスペクトルは日立 RMU-6D 型質量分析計を用いてつぎの条件で測定した。

イオン加速電圧 : 1800 V
イオン化電圧 : 70 eV
全放射電流 : 80 μ A

試料加熱温度 : 150°C 前後

イオンソース温度 : 220°C

また、高分解能スペクトルは上記 RMU-6D 型分析計に ME-1010A 型の電場をつけた二重収束質量分析計により測定した。おもな測定の条件はつぎのとおりである。

イオン加速電圧 : 3600 V

イオン化電圧 : 70 eV

全放射電流 : 80 μ A

試料加熱温度 : 180°C

イオンソース温度 : 250°C

なお、試料の *p*-アミノ安息香酸エチルは日本薬局方の m.p. 88~90°C のものを使用し、*p*-アミノ安息香酸は市販品を水から再結晶した m.p. 188~189°C の結晶、また *p*-アミノ安息香酸メチルはこれをジアゾメタンでメチル化してつくった m.p. 112~113°C のものを用いた。

3. 結果および考察

Fig. 1 に示したように、*p*-アミノ安息香酸エチルのスペクトルは、6本の強いピークから成り立っている。

このうち *m/e* 165 は親イオンのピークであり、また質量数の小さい *m/e* 65 と *m/e* 39 のピークは多くの芳香族化合物に共通して現れるピークと考えられる⁴⁾。したがって、*m/e* 137, 120, 92 の3つのピークがどんなイオンに由来するのかをまず決めなければならない。

一方、この化合物のスペクトルにおいては、このほかにいくつかの準安定イオンのピークが認められるので、それらをよく知られた近似式⁵⁾を用いて調べてみると、Fig. 2 のようにそれぞれのピークと関係づける

Fig. 1. Conventional mass spectrum of ethyl *p*-aminobenzoate.

Fig. 2. Metastable ion peaks in the mass spectrum of ethyl *p*-aminobenzoate.

ことができる。したがって、各フラグメントイオンの一応の相互関係がわかったわけである。

そこでこれだけのことを考慮しながら、各フラグメントイオンの構造とその生成機構を考えてみるとつぎのようになる。

3.1 *m/e* 165 (親イオンのピーク)

イオン化電圧 70eV という通常の測定条件では、電子衝撃によって分子中の比較的とれやすい部分から優先的に電子がとられるというわけではなく、たとえば *p*-アミノ安息香酸エチルのエチル基部分 (C_2H_5) のような σ -電子のみをもった箇所からも電子の失われる可能性がある。しかしそのような場合であっても Franck-Condon の原理が保たれる範囲内において、フラグメンテーションをおこす前に分子中の高エネルギーレベルの電子が、低いエネルギーレベルの空いた

Fig. 3. Schematic diagram of fragmentation process.

分子軌道へ流れる^{6), 7), 8)} ので (Fig. 3), 結局親イオンの構造としては分子中の一番動きやすい電子がとれた構造を考えて差支えない。

しかし *p*-アミノ安息香酸エチルのように、電子衝撃でとれやすい電子をもったヘテロ原子 (酸素、窒素など) や二重結合がたくさんあってそれらが互いに共

役しているような化合物では、電子衝撃を受けたとき生成すると考えられるイオンラジカルは、その共役系全体にひろがったある一定の分布をもっていて、一つの原子の上に完全に局在しているものではない。

一方、一つの分子が二つの部分に解裂する際にどちらのフラグメントが電荷をもつかということは、質量

Fig. 4. Possible 28 mass units in ethyl *p*-aminobenzoate molecule.

Fig. 5. Conventional mass spectrum of methyl *p*-aminobenzoate.

スペクトルの解析に大切なことであって、一般にはイオン化ポテンシャルの小さなものほど電荷をもちやすいといわれている (Stevenson の規則)⁹⁾。

したがって以上の諸点に注意さえすれば、有機化学的な立場からフラグメンテーションを考えてゆくかぎり、電荷をある一つの原子上に局在させてもよい筈であろう。

3.2 m/e 137

m/e 137 のピークは、M-28 のフラグメントイオンに相当するが、28 質量単位が失われる可能性として Fig. 4 の a, b, c, に示したように *p*-アミノ安息香酸エチルの分子では少くとも 3 つの部分と考えられる。もしフラグメンテーションが a または b の部分でおこっているのならば、エステル部分のエチル基を他のアルキル基に変えてもそれほど影響はなさうである。

しかしフラグメンテーションが c の部分でおこっているのならば、この部分の構造を変化させるとそれが m/e 137 のピークに大きく反映されてくる筈である。そこでエステル部分の炭素数が一つ少ない *p*-アミノ安息香酸メチルの質量スペクトルを測定してみると、Fig. 5 のように、この m/e 137 のピークに対応した M-28 のピークは全く現れてこないことがわかった。

したがってこのピークはおそらく Fig. 4 の c 部分からエチレン (C_2H_4) が失われたフラグメントイオンに由来するものと推定される。このことを裏付けるために、この m/e 137 のピークの高分解能スペクトルを測定してみた結果、このピークは完全に単一であり、しかも内部標準物質として用いた *p*-アミノ安息香酸

の親イオンのピーク ($C_7H_7NO_2$; m/e 137.0477) とその位置が全く一致するので、その組成は上で予想したとおりの $M-C_2H_4$ すなわち $C_7H_7NO_2$ であることを確かめることができた。

このイオンの生成機構は、おそらくつぎのようないわゆる McLafferty 転位型のフラグメンテーション¹⁰⁾と考えられる。

しかしこの場合、水素の転位がラジカル転位なのか、プロトン転位なのかはこれだけではわからず、他にいろいろ議論されている¹¹⁾。

また、一般の芳香族アミン類のフラグメンテーション¹²⁾でみられる $M-CH_2N$, すなわち Fig. 4 の a で示される部分が失われたフラグメントイオンがこの場合全く現れないのは興味ある事実であろう。この点に関しては 3.5 で再び議論することにする。

3.3 m/e 120

m/e 120 のピークの高分解能スペクトルを測定してみると、Fig. 6 のようにこのピークはほとんど単一の組成のイオンから成り、ただ高質量部に非常に小さいピークが認められるのみである。そこで内部標準物質として炭化水素である *n*-プロピルベンゼンの少量を試料中に混入して再び測定してみると、Fig. 7 のようなスペクトルが得られた。

m/e 120 の最も高質量部のピークは、標準物質として加えた *n*-プロピルベンゼンの親イオンのピーク

Fig. 7. Peaks around m/e 120 with *n*-propylbenzene as an internal standard.

$$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\overset{+}{\text{O}}}{\parallel}\text{C}-\text{OC}_2\text{H}_5 \xrightarrow{-\text{OC}_2\text{H}_5^+} \text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\overset{+}{\text{O}}}{\parallel}\text{C} \quad (2)$$

(m/e 165) (m/e 120)

また、 $m/e\ 137$ のイオンからは、全く同様につぎのフラグメンテーションによって、同一のイオンが生成されるであろう。

さきに Fig. 2 でのべた準安定イオンの出現からわ

Fragment	m/e	Calculated mass difference from C ₉ H ₁₂ (m.m.u.)	Observed mass difference from C ₉ H ₁₂ (m.m.u.)
C ₉ H ₁₂	120.0939	—	
C ₈ H ₁₀ N	120.0813	12.6	
C ₈ H ₈ O	120.0575	36.4	
C ₇ H ₆ NO	120.0449	49.0	47
C ₇ H ₄ O ₂	120.0211	72.8	
C ₆ H ₂ NO ₂	120.0084	85.5	

Table II. Possible m/e 92 fragment ions from ethyl *p*-aminobenzoate.

Fragment	m/e	Calculated mass difference (m.m.u.)	Observed mass difference (m.m.u.)
C_7H_8	92.0626	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="width: 10px; height: 10px; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></div> <div style="width: 10px; height: 10px; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></div> <div style="width: 10px; height: 10px; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></div> <div style="width: 10px; height: 10px; border: 1px solid black;"></div> </div>	23-24
C_6H_6N	92.0500		
C_6H_4O	92.0262		
C_5H_2NO	92.0136		
		12.6	
		23.8	
		12.6	

かるように、このフラグメントイオンは m/e 120 のイオンから生成されるものであるが、 m/e 120 のイオンの構造から考えて28質量単位が失われる可能性としては CO または CH_2N の2つがある。

この m/e 92 のピークの高分解能スペクトルは Fig. 8 のごとく2つのピークからなり、高質量部のイオンがほとんど大部分を占めている。 m/e 91 および 93 にもそれぞれ小さなピークが認められるので、これを基準としてこの m/e 92 の2つのピークの質量差を求めると、23~24 m.m.u. であることがわかった。また、内部標準物質としてトルエンの親イオンのピーク (C_7H_8 : m/e 92.0626) とその M-1 の強いピーク (C_7H_7 : m/e 91.0548)⁴⁾ とを用い、3.2 の方法と同様に計算しても同一の結果を得た。

Fig. 8. High-resolution mass spectrum of ethyl *p*-aminobenzoate at m/e 92.

一方、*p*-アミノ安息香酸エチルの構造から m/e 92 に可能なフラグメントイオンの組成と、それら相互の質量数の差を計算すると Table II のようになる。

したがって、実測された質量差から Fig. 8 の2つの

ピークは高質量部のピークが酸素を含まない C_6H_6N であり、低質量部の小さいピークが C_6H_4O に相当することが結論できる。

以上のことから、この m/e 92 のイオンに対してつぎのフラグメンテーションを考えるのが妥当であろう。

3.5 m/e 65, m/e 39 および m/e 28

m/e 65 のイオンはよく知られた^{12), 13)} つぎのフラグメンテーションによって生成するものと考えられ、また m/e 39 は多くの芳香族化合物に共通な C_3H_3 のイオンと思われる⁴⁾。

一方、Fig. 2 の準安定イオンの生成からわかるように、 m/e 120 のイオンからも m/e 65 のイオンが直接出来てくるが、この場合には CO と HCN とが同時

Fig. 9. High-resolution mass spectrum of ethyl *p*-aminobenzoate at m/e 28.

にとれていることになる。このように、一つのフラグメントイオンから2つの中性分子が一度にとれて準安定イオンのピークを示すものは他にも例が知られており^{14), 15)}, フラグメンテーションの機構上興味ある問題と思われる。

また、これまで 3.1~3.5 でのべてきた各種のフラグメンテーションでは、どの段階でも CH_2N^+ というフラグメントはとれていない。しかしこのことは *p*-アミノ安息香酸およびそのフラグメントイオンにおいて、アミノ基の近傍での解裂が全くおこらないということの意味しているわけではない。解裂がおこっていても、ベンゼン核部分をもったフラグメントイオンに電荷が残らないかぎりそのピークは観測されないからである。

実際に *m/e* 28 のピークの高分解能質量スペクトルを調

べてみると、Fig. 9 のように CH_2N^+ イオンの割合が比較的多くなっている。これは、この部分の解裂がやはりある程度おこっていて、ただその場合に窒素をもったフラグメントイオンのほうが優先的に電荷をもつことを示していると考えられる。

4. 結 語

以上、*p*-アミノ安息香酸エチルのフラグメンテーションについて、おもに高分解能質量スペクトルを利用した解析をかなり詳細に論じた。その結果は Fig. 10 にまとめた通りである。

個々の有機化合物のフラグメンテーションがこの程度ははっきり分ってゆくことは、質量スペクトルの研究の第一歩であって、その積み重ねの中から従来の考え

Fig. 10. Fragmentation of ethyl *p*-aminobenzoate.

方の検討を基礎としたフラグメンテーションの規則性の新しい体系化が期待できるものと思われる。その意味において、今後なお多くの研究が望まれる次第である。

終りにのぞみ、いろいろ御助言いただいた日立製作所中央研究所、岡本潤一氏に厚く御礼申し上げる。また質量分析計の購入に御援助下さった東洋レーヨン科学振興会に感謝する。

文 献

- 1) 例えば, H. Budzikiewicz, C. Djerassi, D. H. Williams, "Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds", Holden-Day, San Francisco (1964).
- 2) 例えば, H. Budzikiewicz, C. Djerassi, D. H. Williams, "Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry", Vol. 1 & 2, Holden-Day, San Francisco (1964).
- 3) 例えば, 中田尚男, "有機化合物の質量スペクトル", 日本化学会編, "実験化学講座(続)", 第14巻.

- 4) Ref. 1), p. 162.
- 5) J. H. Beynon, "Mass Spectrometry and Its Applications to Organic Chemistry", p. 251, Elsevier, Amsterdam (1960).
- 6) H. M. Rosenstock, M. B. Wallenstein, A. L. Wahrhaftig, H. Eyring, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, **38**, 667 (1952).
- 7) A. L. Wahrhaftig, "Advances in Mass Spectrometry" (J.D. Waldron, ed.), Vol. 1, p. 274, Pergamon Press, London (1959).
- 8) H.M. Rosenstock, M. Krauss, "Mass Spectrometry of Organic Ions" (F.W. McLafferty, ed.), p. 1, Academic Press, New York (1963).
- 9) D.P. Stevenson, *Discussions Faraday Soc.*, **10**, 35 (1951).
- 10) F.W. McLafferty, *Anal. Chem.*, **31**, 82 (1959).
- 11) G. Spiteller, M. Spiteller-Friedmann, *Monatsh.*, **95**, 257 (1964).
- 12) Ref. 1), p. 184.

- 13) P.N. Rylander, S. Meyerson, E.L. Eliel, J.D. McCollum, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2723 (1963).
14) H. Nakata, A. Tatematsu, Y. Hirata, *Tetrahedron Letters* **1965**, 123.
15) B. Willhalm, A. F. Thomas, F. Gautschi, *Tetrahedron*, **20**, 1185 (1964).