講座

LECTURE

有機質量分析 (IV)

Organic Mass Spectrometry

立松 晃*

AKIRA TATEMATSU

6. フラグメンテーションの解析例

- 6.1 はしがき
- 6.2 メタンフェタミン(ヒロポン)の質量スペクトル
- 6.3 再びバルビタールの質量スペクトル
- 6.4 チオエーテルの質量スペクトル
- 6.5 ジメドンの質量スペクトル
- 6.6 セミカルバゾン(セミカルバゾン)の質量スペクトル
- 6.7 α -キノン類の質量スペクトル

6. フラグメンテーションの解析例

6.1 はしがき

第4章で述べたようにフラグメンテーションの解析法にはいろいろある。そして有機化学的に官能基や環などによって分類される化合物(アルコール, ケトン, アミン, 芳香環, 異項環など)はいろいろの置換基をもった系統的な誘導体と比較検討されて, 個々についての基本的なフラグメンテーションの解析はかなり行われている。にもかかわらず, 全体を通じてそれをまとめてみようとする, 共通したフラグメンテーションは少く, かなりまちまちの現象が起っている。そして構造がはっきりわかっている化合物でも解釈に苦しむピークが数多く現われる場合があり, 構造からフラグメンテーションを解析しようとしてもかなり苦しい思いをすることが多い。

と云うことは, 未知の化合物の構造を質量スペクトルから決定しようとする場合には, 余りたいした期待はできないということであり, ちょっと複雑な場合はまさにお手あげであるという結果になりかねない。

しかし天然有機化合物を取り扱っている研究者は, UV, IR, NMR, ORD, X線などと多くの武器をもっている。そうした機器を用いて構造を推定することは, 今まで行われてきたように, いろいろ組み合わせて見事な成果をおさめている。

そうするとマスマススペクトロメトリーの役割はおのずから明かな分担が生じてくる。それは微量の試料で質量スペクトルが得られるという長所から, 分子量, 分子式の決定ということである。そしてマスで分子量を決定し, 他の機器のデータから推定された構造式が質量スペクトルに現われたピークと経験的に(これに対してははっきりした経験則がないわけであるが)無理なところ, どうしても解釈できないところがなければ, まあよからうということになるわけである。しかしそう云ってしまえばいかにも頼りなくて, 実もふたもない話であってできれば一枚の質量スペクトルから, できるだけ多くの情報が得られれば, それにこしたことはないわけである。そのためにフラグメンテーションの統一化や, 化学反応性との関連性や, 最近では photochemistry との関連など, ^{1,2,3)}多くの研究が行われている。

今回は質量スペクトルが与えられた場合, それをど

* 名城大学薬学部(名古屋市昭和区天白町八事)
Faculty of Pharmacy, Meijo University, Showa-ku, Nagoya.

ういふように解析するか、いわゆるフラグメンテーションの解析の例としてわれわれの測定した中から、種々の解析法をおりまぜて興味あるものを取り上げてみよう。

さらに各種化合物の解析例を勉強するためには、前にも述べたように、大橋、佐々木の化学の領域の1966年、連載を参照されるとよい。

6.2 メタンフェタミン(ヒロポン)の質量スペクトル

メタンフェタミン(ヒロポン)の質量スペクトルは、図1のようであり、 m/e 58 が基準ピークである。医薬品にはこれとよく似た構造をもった、しかも薬理的に作用の激しい化合物、例えばエピレナミン(アドレナリン) エフェドリンなどが多く存在するが、これを最初にもってきたのは、別に私が薬学部だからといって目のさめるようなという意味から覚せい剤ヒロポンを取り上げたわけではない。

メタンフェタミン

エフェドリン

エピレナミン

これら化合物は熱や光に対して不安定なものが多く、質量スペクトルを得るにはかなり技術を必要とするし、またフラグメンテーションが起りやすく分子イオンビークは現われないかまたは小さい場合が多いが、きれいに解析できるからである。

Fig. 1. Mass Spectrum of Methamphetamine.

こうした直鎖にヘテロ原子をもつ化合物では、一般のフラグメンテーションの中で最も普通にみられる

ヘテロ原子からの β -開裂がおこりやすい。

質量スペクトルを解析する場合は相対強度の強いピークについて、それがどんな構造をもったイオンであるかを推定するわけであるが、一般にはまず第1章に述べたような方法で分子イオンと思われるもの(分子量の判明している化合物は問題ないが)をきめ、それから質量数いくつかのものが脱離しているか、高質量部のほうから解析してゆくのが普通である。

さてメタンフェタミンは分子量149であり、質量スペクトル(Fig. 1)には分子イオンピークも小さいながら認められる。そのつぎの大きいピークは m/e 148, m/e 134であり、それぞれ $M-1$, $M-15$ に相当する。

$M-1$ はつぎのような β -開裂を考えるとつぎのa, b 2か所があり、フラグメントイオンa, bの生成が推定できる。

M-15 もつぎの β -開裂で C の部分から開裂しフラグメントイオン c の生成が考えられる。

同様にメタンフェタミン分子のもう 1 つの β -開裂は d の部分でおこり，d のフラグメントイオンの生成である。

そうすると Fig. 1 で残りの $m/e \ 91, 77, 65$ はベンジル基をもった化合物に共通なものでベンジル陽イオン e が生成するつぎのフラグメンテーションが推定できる。

さらに $m/e \ 66.5$ のピークはつぎのようにしてイオン c から生成した二重電荷イオン h であろう。⁴⁾

以上のフラグメンテーションから，ヘテロ原子 N が安定な 4 価の陽イオンとなるような β 開裂とピークの相対強度とを比較すると，トロピリウムイオン e と

$m/e \ 58$ のイオン d の両者が生成しやすい d の開裂が最も起きやすく，ついで c, a, b の順であると思われる。 a と b とはどちらが起きやすいかはここでは分らないが，

3級水素のほうが1級水素よりも脱離しやすいという一般則からみるとbよりもaのほうが生成しやすいであろう。

6.3 再びバルビタールの質量スペクトル⁵⁾

バルビタールの質量スペクトルのうちM-28, M-43

のイオンについてはすでに4・5・2において述べたが、もう一度高分解能質量スペクトルの結果から全体のフラグメンテーションについて考えてみよう。Fig. 2はバルビタールの質量スペクトルである。

Fig. 2. Mass Spectrum of Barbitol.

m/e 156 のイオンは M-28 にあたり高分解能質量スペクトルの結果、その元素組成は $C_6H_8N_2O_3$ であ

って $M-C_2H_4$ に相当する。そこでつぎの McLafferty 転位が考えられる。

ここでaのイオンについてはまた後節で述べる機会があるが、McLafferty 転位⁶⁾とは4・3・3で簡単にふれたように、六員環遷移状態を経て、奇数電子イオンから水素の転位を伴って中性分子が脱離するフラグメ

ンテーションである。

つぎに m/e 141 のピークは、その元素組成は $C_5H_5N_2O_3$ であって、a のイオン-15 すなわちメチルラジカルの脱離である。

さてaからbへのフラグメンテーションには準安定イオンピークが見られるが、バルビタールの質量スペクトルにはこのほかにたくさんの準安定イオンピークがみられるのでそれをまとめてみるとつぎの Table 1

のようになる。

そして高分解能質量スペクトルの測定からおもなピークの元素組成は Table. 2 のような結果になった。

この2つの実験データからバルビタールのフラグ

Table 1

メンテーションを推定してゆくわけである。

Table 2

m/e	元素組成	質量数
156	$C_6H_8N_2O_3$	156.0535
155	$C_6H_7N_2O_3$	155.0457
141	$C_5H_5N_2O_3$	141.0300
112	$C_5H_6NO_2$	112.0399
98	$C_4H_4NO_2$	98.0242
83	C_5H_7O	83.0497
70	C_3H_4NO	70.0293
	C_2NO_2	69.9929
69	C_4H_5O	69.0340
	C_5H_9	69.0704
55	C_4H_7	55.0548
44	CH_2NO	44.0136
41	C_3H_5	41.0391

(i) の過程と (iv) の過程

Table. 1 と Table. 2 からまず (i) の過程はつぎのようである。

このうち $M^+ \rightarrow m/e \ 156 \rightarrow m/e \ 141$ は前に述べたに当りつぎのように考えられる。
通りであるが $m/e \ 141 \rightarrow m/e \ 98$ は組成から $-CONH$

そして m^* は観察されないが, c イオンの構造と元素組成から m/e 70 の一方のイオン C_3H_4NO に $-CO$

で結びつけることができる, すなわち (iv) の過程に続くと推定される。

(ii) の過程

Table 1, 2 の二つの表から (ii) の過程はつぎの通りである。

m/e 155 d のイオンは M-29 に当り, これは分子イオンからエチルラジカルの脱離と考えるとそのフラ

グメンテーションはつぎのように説明される。

(iii) の過程

つぎに (iii) の過程はつぎのようであるが M^+ イオンから m/e 83 のイオン h の生成をまず考えなければ

いけない。そしてこれから CO が失われて m/e 55 のイオンになると考えられる。

(v) その他の過程

さてこのように考えてくると, m/e 70 と m/e 69 の
もう一方の組成のイオン j と k のフラグメンテーション

ンが残るだけである。これはどちらも M^+ イオンから
つぎのように生成すると考えられる。

バルビタールのように多くのヘテロ原子を有する化合物は、質量スペクトル中のおもなピークを準安定イオンピークと各ピーク間の質量差とからだけ考えていても、なかなかフラグメンテーションの解析が困難であり、推定を確実なものにするためにはどうしても高分解能質量スペクトルの助けが必要になってくる。高分解能質量スペクトルで各イオンの元素組成がはっきりすれば、ヘテロ原子を多く含むだけにかえて解析がしやすくなることもある。そしてそれに基づいてフラグメンテーションを解析する場合、われわれは常につぎのことがらに注意して解析を進めなければいけない。

- M^+ イオンはヘテロ原子の非共有電子対の一つの電子が失われた構造が最も生じやすいこと
- 結合の変化はなるべく無理のない電子の動きに基づくこと
- 生成したイオンは、その構造が有機化学的に妥当であって、その安定性が納得できるものであること

6.4 チオエーテルの質量スペクトル⁷⁾

チアゾロピリミジンの2位のメチルおよびエチルチオエーテルの質量スペクトルは Fig. 3, Fig. 4 のようである。ここで注目すべきは $M-33$ のピークで、従来

Fig. 3. Mass Spectrum of 2-Methylthio-5-amino-thiazolopyrimidine

Fig. 4. Mass Spectrum of 2-Ethylthio-5-amino-thiazopyrimidine.

メルカプタン R-SH には M-33, M-34 のピークが現われるけれども, チオエーテル R-S-R' には M-33 のピークが現われないから区別ができると考えられていた⁸⁾。ところがこのチオエーテルのスペクトルでは M-33 のピークが強く出現する。

そして I ~ IX の化合物で C3 : 以上になると M-47 のピークも現われてくる。そこで M-33, M-47 などのフラグメントの量的な関係を調べるために, これら一連の誘導体の約 1 μ mol に対して I, R=CH₃ を基準物質としてほぼ等モル混合し, 得られたスペクトルの m/e 198 のピーク (化合物 I の分子イオンピーク: これは II 以下の誘導体では m/e 198 のピークは全く現われない) を 100 として各誘導体の M⁺, M-33, M-47 のピークの強度を比較すると Fig. 5 のようになる。

Fig. 5 でわかるとおり C4 : 以上になると M-33 の強度は小さくなるけれどもほぼ一定の強度を保っているし, M-47 のピークが強く現われるようになる。

この M-33 のピークは有機化学的にも M-SH とし

Fig. 5.

か考えられず、これら化合物の構造から考えて、真中
が抜けて脱離するような奇妙なフラグメンテーション

である。これはつぎのように考えられる。

もしこのフラグメンテーションの推定が正しいもの
とすればn-ブチルチオエーテル(V)で、 α 位の炭素に
重水素を入れた化合物(X)の質量スペクトルでは、 $-$
SHは $-SD$ として脱離する筈である。

そこで X~XIII の誘導体を合成しスペクトルを測
定した結果実際には α 位の H だけでなく β, γ, δ など
各水素原子がかなりランダムな転位をし $-SH$ として
脱離することがわかった。この問題については M-
33だけでなく、M-47 ($-SCH_3$) のピークと共に検討
して、何らかの結論をまた報告する予定である。

また Fig. 6 に示すようにフェニルメチルチオエー
テルでも M-33 のピークが出現する。こうしてみると
M-SH のフラグメンテーションは $R-S-R'$ アルキル
チオエーテルにはみられないが、 $Ar-S-R$ アリルアル
キルチオエーテルに特有なフラグメンテーションと考
えられる⁹⁾。

しかしその後この種のチオエーテルに関する報告が
多くなされ、アルキルチオエーテルでも M-33 のピー
クの現われることも報告されている¹⁰⁾。

フェニルメチルチオエーテルのフラグメンテーシ
ョンはつぎのように考えられる。

Fig. 6. Mass Spectrum of Methylthiophenol

Fig. 7. Mass Spectrum of Trideutero-methylthiophenol

ところが m/e 93 のピークに対し約半分くらいの強度ではあるが m/e 94 のピークが現われ、このピークには D が 3 ことも残っているわけである。また両ス

そこでつきのフラグメンテーションも、約31%くらい起っていることが分る。そして前のフラグメンテーションは同位体比を計算の結果約69%の割合で起っていることになる。

ピークの結果とよくにている¹¹⁾。

またこの化合物の高分解能質量スペクトルの結果を Fig. 9 の a, b, c に分けて示す。

エチルジメドンの質量スペクトルを Fig. 8 に示す。

Fig. 8. Mass Spectrum of Ethyldimedone

Fig. 9. The Complete High-Resolution Mass Spectrum of Ethyldimedone.

ここで m/e 140 のピークは $M-28$ に相当するが、 C_2H_4 の脱離が23%、 CO の脱離が77%である¹²⁾。
Fig. 9 の b, c でわかるように McLafferty 転位によ

その他おもな各フラグメントイオンについてはつぎのような構造が考えられる。

これに対し重水素誘導体のスペクトル¹³⁾ (Fig. 10) と比較すると、大体のフラグメンテーションは推定どおりであるが、つぎのような点に矛盾が生ずる。

- (1) イオン c (m/e 125) より導かれるイオン i (m/e 70), j (m/e 69) には D が入っていない。
- (2) 逆にイオン b (m/e 140) から McLafferty 転位

によって生ずると考えられるイオン e (m/e 112) には D が入っている。

- (3) またイオン e より導かれるイオン g (m/e 84) には D が含まれるが, h (m/e 83) には D が入っていない。

Fig. 10. Mass Spectrum of β -Trideutero-ethylidimedone

そこでこのフラグメンテーションはつぎのように説明される。すなわち Fig. 10 で約1/3の非ラベル化合物が混入しているが (M^+ ピークの相対強度 m/e 168 と

m/e 171 とを比較して), m/e 153, 156 の強度比からイオン a には D の入ったものと入っていないもの両者が存在すると Fig. 10 を考えられる, そうするとイ

オン c および i, j との生成は a → c, a' → i, → j で説明される。

また b には b' のイオンも存在するがこれも g に g' のイオンを考えると b → g, b' → g' → h として説明される。

ただ問題はイオン b より e の生成であり、これには準安定イオンピークも見られ、高分解能から C_2H_4 の脱離であることが認められるにもかかわらず、イオン e には D が入っていることは有機化学的にはちょっと説明がつかねる、この点 b → e → g のフラグメンテーションは今後はっきり解明させたいが Fig. 10 で分らないことは、 M^+ イオンに約 $1/3$ の非ラベル体が混

っているにもかかわらず m/e 115 のピークは単独で m/e 112 にピークが全くないことである。この点に関してはいまベルギーへ問い合わせ中なので近くその結果がきけると思っている。

あるいはわれわれの高分解能の結果が間違っているのかいずれにしても高分解能によっておもなピークの元素組成がはっきりした場合でも、重水素ラベル法を同時に検討しないとフラグメンテーションの推定が間違っている場合もある一例である。

因に Maquestiau らは m/e 112e の構造につぎの式を与えている。

6.6 セミカルバゾンの質量スペクトル¹⁴⁾

セミカルバゾン類のフラグメンテーションは C. Djerassi らによって報告された¹⁵⁾ が、われわれもシクロアルカノンセミカルバゾンの質量スペクトルを直

接導入装置を用いて測定し、Djerassi のスペクトルと同様なスペクトルを得ることができた。1例としてシクロヘキサノンセミカルバゾンの質量スペクトルを示す (Fig. 11)

Fig. 11. Mass Spectrum of Cyclohexanone semicarbazone (by Direct Inlet).

しかしながら加熱導入装置を用いると、Fig. 12のように全く異なったスペクトルを示し、最高のピークは m/e 192 に現われ、これは $M+37$ に当る。またそれ以下のピークも m/e 163, 149, 138... などが現われるだけで、分子イオンピークである m/e 155 は全く現われない。

これと同様に他のセミカルバゾンでもつぎのように、加熱導入装置を用いると、分子量はみな 169 であるにもかかわらず m/e 220 に最高ピークを示し全体のスペクトルを直接導入装置より得られたスペクトルとくらべてみて全く異なったスペクトルを示す。

	分子量	最高ピーク
<chem>CC1CCCCC1=N-NHCONH2</chem>	169	220
<chem>CC1CCCCC1=N-NHCONH2</chem>	169	220
<chem>CC1C(C)CCCC1=N-NHCONH2</chem>	169	220

Fig. 12. Mass Spectrum of Cyclohexanone semicarbazone (by Heating Inlet).

そこでシクロヘキサノンセミカルバゾンの異常スペクトルにみられる m/e 192 のピークの高分解能質量スペクトルを測定した結果 m/e 192 のピークの元素組成は $C_{12}H_{20}N_2$ (質量数: 計算値 192.163, 実測値 192.162) であった。これを検討すると、その構造はおそらくつぎのようであると考えられるのでシクロヘ

キサノンとヒドラジンからシクロヘキサノンアジンを合成し、そのスペクトルを測定した結果, Fig. 13 のように Fig. 12 と全く同じようなスペクトルが得られるので、加熱導入装置ではセミカルバゾンが変化してアジンになると考えられる。

この現象は加熱導入装置を低い温度に保ち、迅速記録を行えば、気化直後は m/e 155 のピークが現われ、時間と共に m/e 155 のピークが消失し、 m/e 192 のピークが大きくなることから熱による変化と考えられる。

有機化合物の中にはこのように電子衝撃を受ける前に熱により分解するものも少なくない、たとえば前に述

べたようにパス (パラアミノサリチル酸) は熱によって簡単に脱炭酸し p-アミノフェノールのスペクトルを与えるしこうした熱分解の現象はイソキサゾール、エフェドリンなど他にもたくさんそれと思われる場合がある。それだけに photo-ionization などの今後の発展が期待される。

Fig. 13. Mass Spectrum of Cyclohexanone-azine

6.7 o-キノン類の質量スペクトル¹⁷⁾

o-ベンゾキノン(I~III)やo-ナフトキノン(IV~VII)の質量スペクトルにはM+2のピークが強く現われる。

特に4-メチルチオ-o-ベンゾキノン(II)の質量スペクトル(Fig. 14)ではM+2が基準ピークとなる。このM+2のピークの導入系の温度による変化と、

Fig. 14. Mass Spectrum of 4-Methylthio-1,2-benzoquinone

一定温度における時間的変化を検討したところ、低温のほうがM+2の強度が小さく、また一定温度では時

間が経過するほどM+2のピークの強度が大きくなることを認めた。(Table 3および Fig. 15)

Table 3 M : M+2

Table 3				加熱導入装置		直接導入装置
	化合物	R	R'	230°	130°	120°
	I	CH ₃	H	52 : 48	58 : 42	57 : 43
	II	SCH ₃	H	2 : 98	2 : 98	23 : 77
	III	SCH ₃	OCH ₃	14 : 86	17 : 83	19 : 81

IV	H	55 : 45	83 : 17	76 : 24
V	OCH ₃	45 : 55	90 : 10	77 : 23
VI	SCH ₃	52 : 48	69 : 31	70 : 30
VII	S-C ₆ H ₅	43 : 57	45 : 55	45 : 55

Fig. 15. Plots of $[(M+2) / M^+ + (M+2)]$ in the spectra of the 1, 2-quinones at 130°C. vs. time.

そこでこの $M+2$ はなにに由来するかを確かめるため、測定前に質量分析計の中を重水 (D_2O) で処理し、分析計中の水分を置換しておくと、これらのスペクトルには $M+3$, $M+4$ が強く現われることがわかった。

そこでこれら酸化電位の高い o -キノン類では、質量分析計中の水分の為に、電子衝撃を受ける前に還元されてハイドロキノン体になるのであろうと考えられる。

またこれらの o -キノン類の試料に対応する、ハイドロキノン体が混入していないことは UV の液性変化や、

NMR で確かめてある。 p -キノン類もたとえばプラストキノン類やユビキノン類などでは $M+2$ ピークが同位元素比よりも大きいことが認められているが、化合物 II のように $M+2$ ピークが基準ピークになることはちょっと珍しいことである。

さて、だんだんフラグメンテーションの解析がやっかいな問題を取り上げてきたが、もう 1, 2 分らない問題を紙面の関係で次回に取り上げることにする。

こうしたいろいろの場合を取り上げても読者らが、フラグメンテーションの解析をする場合に直接役に立つかどうかは疑問であるが、最後に若干の質量スペクトルを上げておく、実際にこれらのスペクトルが得られた場合、これがどんな化合物であると推定されますか、簡単な化合物ばかりですので是非おためし下さい、一つ 2 ~ 3 分として 20 分もあれば大丈夫と思います。

Fig. 16. Unknown 1

Fig. 17. Unknown 2

Fig. 18. Unknown 3

Fig. 19. Unknown 4

Fig. 20. Unknown 5 and 6

Fig. 21. Unknown 7

Fig. 22. Unknown 8

文 献

- 1) A. Kubo, S. Sakai, S. Yamada, I. Yokoe, C. Kaneko, A. Tatematsu, H. Yoshizumi, E. Hayashi, H. Nakata, *Chem. Pharm. Bull.*, 1967 in Press.
- 2) A. L. Burlingame, C. Fenselau, W. J. Richter, W. G. Dauben, G. W. Shaffer, N. D. Vietmeyer, *J. Amer. Chem. Soc.*, **89**, 3346 (1967).
- 3) N. J. Turro, D. S. Weiss, W. F. Haddon, F. W. McLafferty, *J. Amer. Chem. Soc.*, **89**, 3370 (1967).
- 4) 二重電荷イオンの生成のための電荷間の距離についてつぎの報告がある。
J. H. Beynon, A. E. Fontaine, *Chem. Communications*, **1966**, 717.
- 5) 立松晃, 中田尚男, 中島康雄, 津山齊, 土井紘, *質量分析* **15**, 112 (1967).
- 6) F. W. McLafferty, *Anal. Chem.*, **31**, 82 (1959).
- 7) A. Tatematsu, S. Inoue, T. Goto, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 4609.
- 8) J. H. Beynon, *Mass Spectrometry and Its Applications to Organic Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, 1960, p. 412.
- 9) J. φ. Madsen, C. Nolde, S. -O. Lawesson, G. Schroll, J. H. Bowie, D. H. Williams, *Tetrahedron Letters*, **1965**, 4377.
- 10) R. G. Gillis, J. L. Occolowitz, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 1967.
- 11) S. Meyerson, J. L. Cordin, *J. Amer. Chem. Soc.*, **87**, 3045 (1965).
- 12) T. Goto, A. Tatematsu, Y. Nakajima, H. Tsuyama, *Tetrahedron Letters*, **1965**, 757.
- 13) A. Maquestiau, P. Lejeune, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **76**, 133 (1967).
- 14) H. Nakata, A. Tatematsu, *Chem. Communications*, **1967**, 208.
- 15) D. Becher, S. D. Sample, C. Djerassi, *Chem. Ber.*, **99**, 2284 (1966).
- 16) 立松晃, 灘井種一, 後藤俊夫, 中島康雄, 津山齊, 土井紘, *薬誌*, **87**, 329 (1967).
- 17) S. Ukai, K. Hirose, A. Tatematsu, T. Goto, *Tetrahedron Letters*, **1967**, 4999.