

学会賞

大橋 守 氏 (神奈川大学教授, 電気通信大学名誉教授)



[業績] 有機マスペクトロメトリーにおける先駆的研究
— 難揮発性有機分子のキャラクタリゼーションと
その応用を中心として —

大橋守氏は1954年名古屋大学理学部を卒業後、同学の助手を経て1962年東京教育大学(現筑波大学)の助手に移られ同学において理学博士の学位を授与された。その後、米国のスタンフォード大学、およびコロンビア大学の研究員となり帰国後1969年には京都大学工学部の助教授となり、1971年からは電気通信大学の教授となり、1997年退官後、現在、神奈川大学理学部の教授を勤めている。その間、一貫して質量分析法による天然有機化合物の構造解析の研究を続けており、特に1976年にイギリスのD.H. Williamsらとは全く独立に、大橋氏により開発されたインビーム電子衝撃法は現在、難揮発性有機化合物の測定には無くてはならない方法の一つになっている。大橋氏の業績は以下のとおり3期に大別することができる。

第1期はスタンフォード大学での研究とそれに続く約10年間の研究であり、直接試料導入系を駆使してのアルカロイド等のフラグメンテーションについての9報の論文とマシフト法を用いてインドールアルカロイドの構造決定の3報の論文は、電荷局在化の概念に基づきフラグメンテーションを論理的に説明したもので、当時の日本の有機質量分析の分野に大きな衝撃を与えた。その他、コルヒチンアルカロイド、トロパンアルカロイド、タンシノンなどに関する24の論文がある。

第2期は1976年に発表されたインビーム電子衝撃法の開発とその展開である。1975年Williamsらは難揮発性試料を電子ビームの近くに置くことにより、マスペクトルを測定することができたと報告した。これとは全く独立に大橋氏は固体試料に直接電子ビームを当ててイオン化するという考えのもとに、難揮発性分子のイオン化の条件を検討し、当時測定が不可能とされていたアルギニンやスクロースの $[M+1]^+$ イオンの検出に成功した。さらにこのイオン化の機構はバースト的に蒸発した試料の分子間反応によることを解明した。同氏のバイオニアの研究は海外の研究室でも応用改良され、盛んに利用された。さらに同氏の研究は1980年DavesによりAcc. Chem. Res.に、CotterによりAnal. Chem.に、黄により中国質量分析学会誌に紹介され、世界的に知られることとなった。インビーム法で検討された化合物は第4アンモニウム塩、ペニンリン、コリン、ヌクレオシド等であり、その成果は18報の論文として発表されている。インビーム電子衝撃法は急激エネルギー注入イオン化法の先駆けとして質量分析における重要な位置を占めている。

第3期は所謂ソフトなイオン化法が確立した1985年以降、現在に至る期間である。大橋氏はマスペクトロメトリーは単なる質量の測定法ではなく、物理化学、分析化学、有機化学、生物化学等の学際領域の科学であるとの立場から新しい研究を進めてきた。それらは、電子イオン化で生成する分子イオンの分解反応を、溶液内の反応として再現させる試みで、溶液内ラジカルイオン反応として新しい有機化学反応の開発を進めており、新しいC-C結合の切断反応や、カルボン酸やフェノール類の保護法を見い出した。また溶液内では単離することのできない反応中間体のような不安定化学種を質量分析計のイオン源内で生成させ、それらの構造をMS/MSで推定している。この方法はいわばDynamic Mass Spectrometryともいべき方法であり、デルマタン硫酸、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸などの構造異性体、立体異性体の識別をおこなった。

以上のように同氏の研究は、質量分析の進歩に大きな貢献を果たし、国際的にも高く評価されており、日本質量分析学会賞に値するものと認められた。

同氏は日本質量分析学会の初期より会員となり、学会でほぼ毎年研究発表を行い、1977年から1994年まで委員としても活躍し、1989年～1990年には会長を務め、学会の発展に寄与している。またOrg. Mass SpectrometryやEuropean Mass Spectrometryの編集委員も務め国際的にも活躍している。

主要文献リスト

- 1) M. Ohashi, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz, M. Shama, W. A. Slusarchy, and C. Djerassi, "Mass Spectrometry in Structural and Stereochemical Problems. XXXI. Aporphines and Related Alkaloids," *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2808-2810 (1963).
- 2) M. Ohashi, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, C. Djerassi, J. Levy, J. Gosset, J. Lemen, and M. M. Janot, "Mass Spectrometry in Structural and Stereochemical Problems. XXXVI. Alkaloids of Periwinkles-27: The Mass Spectra of Stereoisomers of the Sarpagine-Akuammidine Group," *Tetrahedron*, **19**, 2241-2246 (1963).
- 3) J. M. Wilson, M. Ohashi, H. Budzikiewicz, C. Djerassi, S. Ito, and T. Nozoe, "Mass Spectrometry in Structural and Stereochemical Problems. XXXVII. Tropone and Tropolone Derivatives," *Tetrahedron*, **19**, 2247-2253 (1963).
- 4) 大橋 守, 「天然有機化合物の構造解析—質量スペクトルを中心として—」, 化学と工業, **20**, 126-135 (1967).
- 5) 大橋 守, 立松 晃, 「紅コージ菌代謝物の質量スペクトル」, 質量分析, **15**, 188-198 (1968).
- 6) 大橋 守, 中山 登, 工藤 均, 山田修三「アミノ酸の In Beam EI スペクトル」, 質量分析, **24**, 265-270 (1976).
- 7) M. Ohashi and N. Nakayama, "In-beam Electron Impact Mass Spectrometry of Aliphatic Alcohols," *Org. Mass Spectrom.*, **13**, 642-646 (1978).
- 8) M. Ohashi, S. Yamada, H. Kudo, and N. Nakayama, "In-beam Electron Impact Mass Spectrometry of Amino Sugars," *Biomed. Mass Spectrom.*, **5**, 578-581 (1978).
- 9) 大橋 守, 「In-Beam EI および In-Beam CI 質量分析法」, 質量分析, **27**, 1-15 (1979).
- 10) M. Ohashi, R. P. Barron, and W. R. Benson, "Electron-Impact Induced Fragmentation of Quaternary Ammonium Cations," *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3943-3945 (1982).
- 11) M. Ohashi, R. P. Barron, and W. R. Benson, "In-Beam Electron Ionization Mass Spectra of Penicillins," *J. Pharm. Sci.*, **72**, 508-513 (1983).
- 12) 大橋 守「第四アモンニウム塩のインビーム EI スペクトル」, 質量分析, **32**, 462-467 (1984).
- 13) M. Ohashi, H. Iino, K. Tsujimoto, and Y. Ohashi, "In-beam Electron Impact Mass Spectrometry of Phosphatidylcholines. A Convenient Method for Positional Isomer Discrimination," *Org. Mass Spectrom.*, **20**, 642-643 (1985).
- 14) 大橋 守, 秋山信一, 山田修三, 「溶液における質量スペクトロメトリー類似反応の設計—*N,N*-ジメチル-2,2-ジフェニルエチルアミンラジカルカチオンの C-C 結合開裂反応」, 日本化学会誌, 1386-1393 (1989).
- 15) M. Yoneda, K. Tsujimoto, M. Ohashi, M. Shiratsuchi, and Y. Ohkawa, "Structure of $[M-44]^+$ Ions in the Electron Impact and Fast Atom Bombardment Mass Spectra of β -Blocker Nipradilol with a Nitrate Ester Group," *Org. Mass Spectrom.*, **25**, 146-150 (1990).
- 16) 大橋 守, 谷 猛, 山田修三, 「7-アザベンゾノルボルナジエン類の質量スペクトル」, 質量分析, **38**, 7-12 (1990).
- 17) M. Ohashi, S. Otani, and S. Kyushin, "Fragmentation of Benzyl Esters with an Electron-Withdrawing Group by Photoinduced Electron Transfer. Analogy with Fragmentation in Secondary Ion Mass Spectrometry," *Chem. Lett.*, 631-634 (1991).
- 18) S. Kurono, T. Hirano, K. Tsujimoto, M. Ohashi, M. Yoneda, and Y. Ohkawa, "Detection of Molecular Ions of Cyclodextrin Inclusion Complexes," *Org. Mass Spectrom.*, **27**, 1157-1160 (1992).
- 19) T. Hirano, S. Nishibuchi, M. Yoneda, K. Tsujimoto, and M. Ohashi, "Mass Spectrometric Studies on Chemiluminescence of Coelenterate Luciferin Analogues," *Tetrahedron*, **49**, 9267-9276 (1993).

- 20) T. Ii, S. Okuda, T. Hirano, and M. Ohashi, "Tandem Mass Spectrometry for Characterization of Unsaturated Disaccharides from Chondroitin Sulfate, Dermatan Sulfate and Hyaluronan," *Glycoconjugate J.*, **11**, 123-132 (1994).
- 21) T. Ii, M. Kubota, S. Okuda, T. Hirano, and M. Ohashi, "Positive Ion Fast Atom Bombardment Tandem Mass Spectrometry for Characterization of Sulfated Unsaturated Disaccharides from Heparin and Heparan Sulfate," *European Mass Spectrom.*, **1**, 11-22 (1995).
- 22) T. Ii, M. Kubota, T. Hirano, M. Ohashi, K. Yoshida, and S. Suzuki, "FAB CID-MS/MS Characterization of Tetrasaccharide Tri- and Tetrasulfate Derived from the Antigenic Determinant Recognized by Anti-chondroitin Sulfate Monoclonal Antibody MO-225," *Glycoconjugate J.*, **12**, 282-289 (1995).
- 23) T. Matsuno, T. Hirano, and M. Ohashi, "Mass Spectrometric Investigation of Structures of Intermediates in Acridine Chemiluminescence," *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **44**, 175-181 (1996).
- 24) M. Kubota and M. Ohashi, "The Discrimination between Chondrosine and Dermosine by Tandem Mass Spectrometry," *European Mass Spectrom.*, **2**, 79-81 (1996).

(学会賞記念論文)

有機マススペクトロメトリーにおける先駆的研究 —難揮発性有機分子のキャラクタリゼーション とその応用を中心として—

神奈川大学教授 大 橋 守

1998年度の“質量分析学会賞”を授与され、大変光栄に存じます。1950年代に始まった有機分子電子衝撃分解の法則性追及の研究は、Organic Mass Spectrometry として発展、展開し、現在では構造生物学分野への応用 Biological Mass Spectrometry に興味に移りつつあります。この間35年にわたり有機マススペクトロメトリーとともに歩んでこられたことは、まことに幸せであったと思います。私のたどった道を3期に分けてお話ししましょう。有機質量分析の歩みとオーバーラップしますので、なにかご参考になれば幸と存じます。

(1) スタンフォード大学とそれに続く10年間

1954年名古屋大学理学部化学科の平田研究室を卒業し、天然物構造研究の世界に入りました。当時の本邦の天然物研究はやっとUVスペクトルのWoodward-Fieser則が利用されるようになり、中西先生(現Columbia大学Centennial教授)がHarvard大学から帰国されてIRスペクトルを紹介された時代でした。まだNMR, MSは有機化学の分野には姿をみせませんでした。中西先生とともに東京教育大学に移って、紅麹菌代謝産物の研究を始め、酸化反応で2種類の脂肪酸が得られたのにその構造を組み立てるのに四苦八苦していた1960年、競争相手のWalley教授の論文にGC/MSを用いて、2種類の混合物であることを確認したとの記述があり、GC/MSの言葉に接した最初でした。中西先生がシドニーで行われた第一回国際天然物討論会でその構造を発表したのですが、この会議でMITのBiemann教授がマスソフト法を駆使したアスピドスベルマアルカロイドの構造研究を発表し、天然物研究者をあっといわせました。当時の構造決定にはグラム単位のサンプル量を必要とするのが常識であったのですが、ミリグラム量で多数のアルカロイドの構造が決定されたのです。「これからはMSなしでは世界の天然物研究に乗り遅れる。MSの勉強をしなさい」この会議に出席されてショックを受けた中西教授のお言葉でした。この当時Glasgow大学Reedらにより開発された有機物結晶の測定できる直接法導入系を備えたマススペクトロメーターは世界に4か所しかないといわれていました。こうして1962年Stanford大学のCarl Djerassi教授の研究室にPostdoctoralfellowとしてお世話になり、本格的な有機マススペクトロメトリーの研究の場に恵まれることとなりました。Djerassi研にはD. Williams, H. Budzikiewicz, C. Fenselauなど世界から俊秀がPostdoctoralfellowとして集まっていました。CEC-103CにGlasgow大学のJ. Wilsonが直接法導入系をとりつけていました。有機分子が金属と接触して分解するのを避け、すべてガラス製の試料導入系でした。よくスタックし、よく壊れて泣かされたものです。

この頃すでに有機分子のフラグメンテーションに関しては、大体のタイプが判明し、Beynon¹⁾やBiemann²⁾の著書も出版されて、ようやく有機マススペクトロメトリーが気相有機イオンの単分子分解反応という反応論の立場がみえてきた時代でした。Djerassi研ではCharge localizationの概念に基づく有機電子論の手法によりフラグメンテーションを統一的に説明することが同位元素実験を基礎に精力的に研究されていました。ある官能基をもつ一連の化合物のスペクトルから、そのCharge-mediated fragmentationを帰納するという方法でした。フラグメンテーションの確認に重水素化実験が精力的に行なわれていました³⁾。私が手掛けた化合物には次のものがあります: Amides and amines⁴⁾, Aporphin alkaloids⁵⁾, Isothiocyanates⁶⁾, Colchicine alkaloids⁷⁾, Aromatic methyl and ethyl ethers⁸⁾, Sarpagine-akuamidine alkaloids⁹⁾, Toropone and tropolone derivatives¹⁰⁾, Tropane alkaloids¹¹⁾。またマススペクトロメトリーに基づき、南米産 Aspidosperma alkaloids 9種の構造決定を行いました^{12)~14)}。この時期、日本でも立松、中田両先生を中心に有機

質量分析の研究が始められていました。ハードの面では大阪大学で世界の水準を超える質量分析計が制作され、緒方、佐々木、松田各先生、分析の分野では宗宮、土屋利一、荒木各先生の名前が轟いていました。帰国して早速、立松研究室の質量分析計を利用して、フラグメンテーション則確立の仕事を続けました。立松、中田両先生との共同研究などこの時期には次の論文を発表しました：紅コージ菌代謝産物¹⁵⁾、Isoxazoles^{16), 17)}、Imidazolines¹⁸⁾、Tanshinones¹⁹⁾、Benzotriazoles²⁰⁾、Acetanilides²¹⁾、Dimethoxyindanones²²⁾。

1970年代の世界の有機マスペクトロメトリーはspeculativeなフラグメンテーションの説明にあきあきし、新しいイオン化法による難揮発性の糖、ペプチドなど生体成分の測定法の開発に向かっていました。1969年 Beckey によるFD法の開発は1970年代の新しいイオン化法開発競争の先駆けでした。

(2) インビーム法の開発とその展開の10年間

1975年春ようやく研究室に日立RM-6型単収束質量分析計が設置されることになった機会に、かねて暖めていたIn-beam導入系をデザインし、日立の応用技術研究所にねだって同時に設置していただきました。試料導入管を引き伸ばし、試料を表面にぬりつけて、できるだけ低い温度で熱分解を防ぎながら直接電子を固体試料につけるようにしたのです。このとき試料の位置、FDにおけるBAT (best anode temperature) のような加熱温度の制御など、後には加熱温度はできるだけ高い方が良かったことがわかりましたが試行錯誤の連続でした。同様な方法は、すでに1973年 McLafferty らにより Direct Chemical Ionization として Tripeptides の測定に試みられましたが、安定なイオンを連続して得られないとしてあまり注目されていませんでした²³⁾。1975年 Williams らは抗生物質 Ekinomycin の構造決定に際し、試料を電子ビームの近傍で蒸発させることにより分子イオンを観測し、In-beam 法と名づけました²⁴⁾。我々の方法もまさに In-beam 法でした。しかし我々が得たスペクトルは Williams らの報告と異なり、単に熱分解を起こしていない分子イオンではなく、プロトン化分子と分子イオンからのフラグメントイオンの重ね合わせたスペクトルに相当しました。それまでEI法では測定不可能とされていたアルギニンのようなアミノ酸、シュクロースのような糖の[M+H]⁺イオンが簡単に測定できたのです²⁵⁾。

これより先1974年、Friedman らは McLafferty 法 (アンモニアCI) を用いてアルギニン含有オリゴペプチドの蒸発と熱分解の Arrhenius plots から低温では分解イオンが、高温ではプロトン化分子の生成速度が大きいことを示し、急速加熱が有利であるという一見常識とは異なる知見を見いだしました²⁶⁾。どうやら難揮発性分子のスペクトルを得るには、高温下熱電子流に接近して吸着力の少ない表面にサンプルを乗せて導入するという In-beam 法の論理²⁷⁾が熟してきたのでしょう。私どもに続いて著名な研究室から In-beam EI もしくは In-beam CI に類する研究がそれぞれの独自性を強調しながら次々と報告されました：1977年 Sweeley らはFDのエミッターをイオン化電子線の近くにおき、電子イオン化と蒸発法を組み合わせたEI/D (desorption EI) を発表し²⁸⁾、Hunt らもCIとFDを組み合わせたCI/D (desorption CI) を用いて、アルギニン等アミノ酸の[M+]⁺イオンの検出に成功しました²⁹⁾。一方、Munson はテフロンでコートしたプローブを用い、インビームCI法の最適条件を検討し、Surface ionization (1978)の機構を提出し³⁰⁾、Davis らは1秒間に1,000度も加熱するFlash desorption (1978)法を開発し無修飾のヘキサペプチドのEIスペクトルを測定しました³¹⁾。Cotter と Fenselau はベスベルのプローブを用いたDirect exposer CI法 (1979)により、Surface ionization でなく爆発的な気化-イオン化であることを示しました³²⁾。また Horning らは、金のプローブを用いて後に撤回することになりましたが、Plasma desorption PDIの機構を提唱しました³³⁾。1980年 Cotter は *Anal. Chem.* 誌上でこれらの方法を総括しています³⁴⁾。In-beam-EIイオン化のメカニズムも種々論議されましたが、パースティックに気化したサンプル分子がEIイオン化と分子間の衝突によりプロトン化分子と熱分解を含めたフラグメントイオンを与えるものと理解されます。後に Vestal により1983年不揮発性分子のイオン化法の一つとしてまとめられ、統一モデルに示されたように、Energy deposition → Nucleation → Formation of cluster and droplet → Production of molecular ion from clusters and dropletsの過程を経るものでしょう³⁵⁾。1970年代の新しいイオン化法開発競争についてはすでに詳しく報告したので参考にさせていただいたら幸いです³⁶⁾。ドラマを見るようなこの開発競争の渦中に身を置きえたことはたいへん幸せでした。

私どもにより検討された In-beam EI スペクトルには次のものがあります：アミノ酸³⁷⁾、Long chain alcohols³⁸⁾、Aminosugars³⁹⁾、Oligopeptides⁴⁰⁾、Tetraalkylammonium salts⁴¹⁾、Penicillins⁴²⁾、Oligosac-

charides⁴³, *N*-Methylnicotinamides⁴⁴, Dextrometorphan⁴⁵, Choline⁴⁶, Nucleosides⁴⁷, Phosphatidylcholines⁴⁸, Quaternary ammonium salts⁴⁹ など。1978 年代に日立製作所の菱田らはインビーム CI, EI 付属品を開発、市販しているのですが⁵⁰, Nermag 社 (フランス) は Desorption/chemical ionization (D/CI) 試料導入システムの名称で, FD システムより 1/10 の価格で, しかもより感度の良い方法として宣伝し, 50 μm のタングステン線の加熱プローブを市販するようになりました。インビーム CI というよりデソープション CI という方がポピュラーになってしまったのはこの宣伝のためでしょう。In-beam 法は 1980 年代に入り FAB, SIMS 法に取って代わられることとなりますが, 1970 年代後半のイオン化の世界を席巻し, 有機マススペクトロメトリーの新しい気運を盛り上げたものでした。

(3) 有機マススペクトロメトリーのパラダイムシフトを求めて

FAB より分子量 5000 が測定できたら Heroic と呼ばれた 1980 年代後半から Thermospray, Electrospray, Matrix assisted laser desorption ionization と分子量数十万に及ぶ生体成分, タンパク質, 高分子の測定方法および MS/MS の確立は構造生物化学の諸問題の解決に新しい方法論を導入しつつあるようにみえます。有機マススペクトロメトリーのパラダイムシフトが起こりつつある現状でしょう。私共が試行した構造生物化学分野への方法論開拓への応用として, (1) グリコサミノグリカン糖鎖構造の FAB-CID-MS/MS を用いたキャラクタリゼーション^{51~55}, (2) オワンクラゲ生物発光関連化合物の構造と発光機構の研究^{56~60}, (3) シクロデキストリン包接化合物など分子間化合物^{61~64}, (4) 視覚関連化合物^{65~66} があります。

一方, 気相における分子イオンの単分子分解反応と理解されているフラグメンテーションを指針として, 溶液内で光電子移動反応によりラジカルカチオンあるいはラジカルアニオンをつくらせ, その反応性の解明は新しい有機化学を導く可能性があります。いわゆるマススペクトロメトリーミメチック反応として, 以下の新しい溶液反応を開拓しました: クロロビフェニール類のラジカルアニオン形成による脱塩素化反応⁶⁷, 溶液中におけるマススペクトロメトリー類似反応のデザイン⁶⁸, SIMS におけるフラグメンテーションの類似反応, ベンジルエステル類⁶⁹, Polysilanylalkanols のマススペクトロメトリーと光電子移動反応の類似⁷⁰, Laudanosine のラジカルカチオン形成による分解⁷¹, 炭素-スズ結合の切断; 光電子移動反応とマススペクトロメトリー⁷²。その他化学発光の不安定中間体の同定^{66, 73}, Fullerene 関連化合物のマススペクトロメトリー^{63~74} など。一例を示しましょう。ペンタフルオロベンジルエステル類はカルボン酸の保護基として GC/MS によく用いられ, FAB の負イオンスペクトルには分子イオンでなくカルボキシレートイオンのみを与えます。これはペンタフルオロフェニルラジカルアニオンが容易にベンジル位の C-O 結合を解裂する Charge-mediated fragmentation によるものでしょう。それならば溶液中の光電子移動反応によりラジカルアニオンをつくらせれば同様な反応が起こるはずで, 予想どおりアセトニトリル中トリエチルアミン存在下の光反応により収率よくカルボン酸を再生することがわかり, 新しいカルボキシ基やフェノール類の保護法が確立しました⁶⁹。

マススペクトロメトリーは単に分子量を計る道具にとどまらず, サイエンスの一分野としてそのパラダイムをシフトさせつつあります。最近の超分子構造のマススペクトロメトリーは新しい展開を予想させます。Fred W. McLafferty の [Mass spectrometry should be for scientists, not just for mass spectroscopists]⁷⁵ をマススペクトロメトリー研究のモットーにしてみましたし, これからもそうありたいと思います。

共同研究をしていただいた恩師, 同僚, 学生諸君, お世話になった皆様に心から感謝します。

文 献

- 1) J. H. Beynon, "Mass Spectrometry and Its Application to Organic Chemistry," Elsevier, Amsterdam (1960).
- 2) K. Biemann, "Mass Spectrometry: Organic Chemical Applications," Elsevier, New York (1962).
- 3) H. Budzikiewicz, C. Djerassi, and D. H. Williams, "Mass Spectrometry of Organic Compounds," Holden-Day, San Francisco (1967).
- 4) Z. Pelah, M. A. Kielczewski, J. M. Wilson, M. Ohashi, H. Budzikiewicz, and C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2470 (1963).
- 5) M. Ohashi, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz, M. Shama, W. A. Slusarchy, and C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2808 (1963).
- 6) A. Kjaer, M. Ohashi, J. M. Wilson, and C. Djerassi, *Acta Chem. Scand.*, **17**, 2143 (1963).

- 7) J. M. Wilson, M. Ohashi, H. Budzikiewicz, F. Santavy, and C. Djerassi, *Tetrahedron*, **19**, 2225 (1963).
- 8) Z. Pelah, J. M. Wilson, M. Ohashi, H. Budzikiewicz, and C. Djerassi, *Tetrahedron*, **19**, 2233 (1963).
- 9) M. Ohashi, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, C. Djerassi, J. Levy, J. Gosset, J. Lemen, and M. M. Janot, *Tetrahedron*, **19**, 2241 (1963).
- 10) J. M. Wilson, M. Ohashi, H. Budzikiewicz, C. Djerassi, S. Ito, and T. Nozoe, *Tetrahedron*, **19**, 2247 (1963).
- 11) E. C. Blosssey, H. Budzikiewicz, M. Ohashi, G. Hodor, and C. Djerassi, *Tetrahedron*, **20**, 585 (1965).
- 12) M. Ohashi, J. A. Joule, B. Gilbert, and C. Djerassi, *Experientia*, **20**, 853 (1964).
- 13) M. Ohashi, J. A. Joule, and C. Djerassi, *Tetrahedron Lett.*, 3899 (1964).
- 14) J. A. Joule, M. Ohashi, B. Gilbert, and C. Djerassi, *Tetrahedron*, **21**, 1717 (1965).
- 15) 大橋 守, 立松 晃, 質量分析, **15**, 188 (1967).
- 16) M. Ohashi, H. Kamachi, H. Kakisawa, A. Tatematsu, H. Yoshizumi, and H. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, 379 (1968).
- 17) M. Ohashi, H. Kakisawa, H. Kamachi, H. Yoshizumi, A. Tatematsu, H. Kano, and H. Nakata, *Org. Mass Spectrom.*, **2**, 195 (1969).
- 18) M. Ohashi, M. Ohno, H. Kakisawa, H. Yoshizumi, and A. Tatematsu, *Org. Mass Spectrom.*, **1**, 703 (1968).
- 19) T. Hayashi, Y. Inouye, M. Ohashi, and H. Kakisawa, *Org. Mass Spectrom.*, **3**, 1293 (1970).
- 20) M. Ohashi, K. Tsujimoto, and T. Yonezawa, *Org. Mass Spectrom.*, **4**, 203 (1970); 大橋 守, 辻本和雄, 志田保夫, 山田泰司, 質量分析, **23**, 87 (1975).
- 21) 大橋 守, 木崎忠男, 辻本和雄, 志田保夫, 山田泰司, 質量分析, **21**, 85 (1973).
- 22) 加藤 旭, 赤木公子, 入江 寛, 上尾庄次郎, 大橋 守, 薬学雑誌, **95**, 919 (1975).
- 23) M. A. Baldwin and F. W. McLafferty, *Org. Mass Spectrom.*, **7**, 1353 (1973).
- 24) A. Dell, D. H. Williams, H. R. Morris, G. A. Smith, J. Feeney, and G. C. Robert, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 2494 (1975).
- 25) M. Ohashi, K. Tsujimoto, and A. Yasuda, *Chem. Lett.*, 439 (1976).
- 26) R. J. Beuhler, E. Flanigan, L. J. Greene, and L. Friedman, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 3990 (1974).
- 27) G. D. Davis, Jr., *Acc. Chem. Res.*, **12**, 259 (1979); 大橋 守, 質量分析, **27**, 1 (1979).
- 28) B. Saltmann, C. C. Sweeley, and J. F. Holland, *Anal. Chem.*, **49**, 1165 (1977).
- 29) D. F. Hunt, J. Shabanowitz, F. K. Botz, and D. A. Brent, *Anal. Chem.*, **49**, 1160 (1977).
- 30) G. Hansen and B. Munson, *Anal. Chem.*, **50**, 1130 (1978).
- 31) W. R. Anderson, Jr., W. Frick, and G. D. Daves, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1974 (1978).
- 32) R. J. Cotter and C. Fenselau, *Biomed. Mass Spectrom.*, **6**, 287 (1979).
- 33) D. I. Carroll, I. Dzidic, M. G. Horning, F. E. Montgomery, J. G. Nowlin, R. N. Stilwell, J. P. Thenot, and E. C. Horning, *Anal. Chem.*, **51**, 1858 (1979).
- 34) R. J. Cotter, *Anal. Chem.*, **51**, 317A (1979).
- 35) M. L. Vestal, *Mass Spectrom. Rev.*, **2**, 447 (1983).
- 36) 土屋正彦, 大橋 守, 上野民夫編, 現代化学増刊 15, 質量分析法の新展開, 東京化学同人(1988).
- 37) 大橋 守, 中山 登, 工藤 均, 山田修三, 質量分析, **24**, 265 (1976).
- 38) M. Ohashi and N. Nakayama, *Org. Mass Spectrom.*, **13**, 642 (1978).
- 39) M. Ohashi, S. Yamada, H. Kudo, and N. Nakayama, *Biomed. Mass Spectrom.*, **5**, 578 (1978).
- 40) M. Ohashi, K. Tsujimoto, S. Tamura, N. Nakayama, Y. Okumura, and A. Sakurai, *Biomed. Mass Spectrom.*, **7**, 153 (1980); 桜井 厚, 納田 茂, 奥村保明, 辻本和雄, 舟倉佐一, 大橋 守, 日本化学会誌, 1763 (1982).
- 41) M. Ohashi, R. P. Barron, and W. R. Benson, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3943 (1982).
- 42) M. Ohashi, R. P. Barron, and W. R. Benson, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 508 (1983).
- 43) M. Ohashi, K. Tsujimoto, S. Funakura, and M. Suzuki, *Spectroscopy Int. J.*, **2**, 260 (1983); 辻本和雄, 志田保夫, 大橋 守, 山田泰司, 質量分析, **32**, 115 (1984); 辻本和雄, 田原好文, 舟倉佐一, 大橋 守, 質量分析, **35**, 232 (1987).
- 44) 大橋 守, 庄原 潔, 辻本和雄, 志田保夫, 質量分析, **32**, 129 (1984).
- 45) W. Wainer, M. Ohashi, R. Barron, and W. Benson, *Biomed. Mass Spectrom.*, **11**, 529 (1984).
- 46) M. Ohashi, R. Barron, and W. R. Benson, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2499 (1985).
- 47) 辻本和雄, 野村 浩, 大橋 守, 質量分析, **33**, 255 (1985).
- 48) M. Ohashi, H. Iino, K. Tsujimoto, and Y. Ohashi, *Org. Mass Spectrom.*, **20**, 642 (1985).
- 49) 大橋 守, 質量分析, **32**, 462 (1984).
- 50) S. Hishida, *The Hitachi Scientific Instrument News*, **23**, 1888 (1979).
- 51) T. Ii, S. Okuda, T. Hirano, and M. Ohashi, *Glycoconjugate J.*, **11**, 123 (1994).
- 52) T. Ii, M. Kubota, S. Okuda, T. Hirano, and M. Ohashi, *Eur. Mass Spectrom.*, **1**, 11 (1995).
- 53) T. Ii, M. Kubota, S. Okuda, T. Hirano, and M. Ohashi, *Glycoconjugate J.*, **12**, 162 (1995).
- 54) T. Ii, M. Kubota, T. Hirano, M. Ohashi, K. Yoshida, and S. Suzuki, *Glycoconjugate J.*, **12**, 282 (1995).
- 55) M. Kubota and M. Ohashi, *Eur. Mass Spectrom.*, **2**, 79 (1996).
- 56) T. Hirano, S. Nishibuchi, M. Yoneda, K. Tsujimoto, and M. Ohashi, *Tetrahedron*, **49**, 9267 (1993).
- 57) Y. Ohmiya, S. Kuroono, M. Ohashi, T. F. Fagan, and F. I. Tsuji, *FEBS Lett.*, **332**, 226 (1993).
- 58) F. Q. Chen, J. L. Zheng, T. Hirano, H. Niwa, Y. Ohmiya, and M. Ohashi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2129 (1995).

- 59) H. Niwa, S. Inouye, T. Hirano, T. Matsuno, B. Kojima, M. Kubota, M. Ohashi, and F. I. Tsuji, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **93**, 13617 (1996).
- 60) T. Hiraki, M. Kubota, T. Hirano, H. Niwa, and M. Ohashi, *J. Mass Spectrom. Jpn.*, **46**, 37 (1998).
- 61) S. Kurono, T. Hirano, K. Tsujimoto, M. Ohashi, M. Yoneda, and Y. Ohkawa, *Org. Mass Spectrom.*, **27**, 1157 (1992).
- 62) S. Kurono, T. Tani, T. Hirano, K. Tsujimoto, and M. Ohashi, *Org. Mass Spectrom.*, **27**, 1369 (1992).
- 63) T. Ishida, T. Furudate, T. Nogami, M. Kubota, T. Hirano, and M. Ohashi, *Fulleren Sci. Technol.*, **3**, 399 (1995).
- 64) M. Ohashi and S. Kurono, "Biological Mass Spectrometry", ed. by Matsuo *et al.*, John Wiley (1996), Chap. 3.20, p. 647.
- 65) K. Tsujimoto, S. Yorimitsu, T. Takahashi, and M. Ohashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 279 (1989).
- 66) T. Kinumi, S. L. Tobin, H. Matsumoto, K. W. Jackson, and M. Ohashi, *Eur. Mass Spectrom.*, **3**, 367 (1997).
- 67) M. Ohashi, K. Tsujimoto, and K. Seki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 384 (1973).
- 68) 大橋 守, 秋山信一, 山田修三, *日本化学会誌*, 1386 (1989).
- 69) M. Ohashi, S. Otani, and S. Kyushin, *Chem. Lett.*, 631 (1991).
- 70) Y. Nakadaira, S. Otani, S. Kyushin, M. Ohashi, H. Sakurai, Y. Funada, K. Sakamoto, and A. Sekiguchim, *Chem. Lett.*, 601 (1991).
- 71) S. Yamada, T. Tanaka, S. Akiyama, and M. Ohashi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 449 (1992).
- 72) S. Kyushin, S. Otani, Y. Nakadaira, and M. Ohashi, *Chem. Lett.*, 29 (1995).
- 73) T. Matsuno, T. Hirano, and M. Ohashi, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **44**, 175 (1996).
- 74) M. T. Liu, Y. Romashin, M. Kubota, and M. Ohashi, *Org. Mass Spectrom.*, **29**, 391 (1994); T. Nogami, M. Tsuda, T. Ishida, S. Kurono, and M. Ohashi, *Fullerene Sci. Technol.*, **1**, 275 (1993); T. Ishida, K. Tanaka, T. Furudate, T. Nogami, M. Kubota, S. Kurono, and M. Ohashi, *Fullerene Sci. Technol.*, **3**, 85 (1995).
- 75) F. W. McLafferty, "Interpretation of Mass Spectra," Benjamin, New York (1966), p. 12.