isoyl chloride 0.40 g, ピリジン 20 ml を 1 hr 加熱還流, 濃縮, MeOH を加え析出した結晶を MeOH から再結晶. 無色粒状結晶. mp 228—230°. *Anal.* Calcd. $C_{18}H_{14}N_6O_3$ (IV₃): C, 59.66; H, 3.89; N, 23.20. Found: C, 59.4; H, 4.0; N, 22.8. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3460 (>NH), 1700, 1740 (2 >C=O). 収量 0.37 g (47%).

1,5-Dihydro-5-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-1-(2-pyridyl)-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one (IV₄) IV₁ 0.50 g, Ac_2CH_2 0.30 g, EtOH 20 ml に conc. HCl 1 滴を加えて 1 hr 加熱還流, 濃縮. 析出した結晶を MeOH から再結晶. 無色柱状結晶. mp 205—206°. *Anal.* Calcd. $C_{16}H_{14}N_6O$ (IV₄): C, 62.73; H, 4.61; N, 27.44. Found: C, 62.4; H, 4.7; N, 27.3. 収量 0.42 g (63%).

謝辞 本研究の研究費の一部は昭和 50, 51, 52 年度厚生省がん研究助成金によった. 元素分析を施行された北村久代氏に感謝する.

[薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
98 (11) 1565—1568 (1978)]

UDC 546.212.03 : 543.422.25.062

D_2O - H_2O 混合系における水の核磁気緩和時間 T_1 と脱ガスの効果について

片山誠二, 長谷川博康, 風間舜介, 赤堀幸男

静岡薬科大学¹⁾

Effect of Degassing on the Nuclear Magnetic Relaxation Time T_1 of Water in D_2O - H_2O Mixture

SEIJI KATAYAMA, HIROYASU HASEGAWA, SHUNSUKE KAZAMA and YUKIO AKAHORI

Shizuoka College of Pharmacy¹⁾

(Received June 15, 1978)

Effect of degassing on the nuclear magnetic relaxation time T_1 of water in D_2O - H_2O mixture was examined. The degassing effect appears as the remarkable enhancement of T_1 with an increase in the molar ratio (α), but appearance of a uniform degassing effect is found in the plots of $1/T_1$ to α , being independent of the values of α .

Keywords—relaxation; water; degass; NMR; D_2O ; H_2O .

水の核磁気緩和時間 T_1 は, 水分子の運動性を反映するために, その測定は水に関する有用な研究手段の一つとなっている. 近年, 生体系の機能, 生体反応の機作, 生体中の分子の安定性などに関して, 含まれる水そのものの性質や状態 (自由水, 結合水, 水和水などの存在が示唆されている) の変化を調べることにより, 詳しい議論がされるようになってきた.^{2,3)} このような場合に, 溶媒として D_2O - H_2O 混合系を用いることが多く, 水の T_1 測定上種々の問題点を含んでいる.

そこで, 水の T_1 を測定するにあたり特に注意しなければならないことは, T_1 が, 溶存する常磁性イオンや, 溶存酸素などの影響を著しく受けるために, これらを除いた上でなければ議論できない.⁴⁻⁷⁾ これらのことがらは, 種々の研究過程で生じるため, 単なる注意すべきこととして, 比較的軽んじられて取扱われる傾向にあり, 直接研究対象として議論した論文は少ない. 従って, このことにはっきりと言及することは分析化学的にも重要なことと思われる. 以下, 水の精製と T_1 の関係, 重水のモル分率 (α) と T_1 の関係およびその脱ガスの効果について議論した.

1) Location: 2-2-1 Oshika, Shizuoka.

2) G.N. Ling, "A Physical Theory of the Living State, the Association-induction Hypothesis," Blaisdell Publishing Company, New York, 1962.

3) G.N. Ling, C. Miller, M. Ochsenfeld, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **204**, 6 (1973).

4) G. Chiarotti, L. Giulotto, *Phys. Rev.*, **93**, 1241 (1954).

5) G. Chiarotti, G. Cristiani, L. Giulotto, *Nuovo Cimento*, **1**, 863 (1955).

6) V.J. Gaven, W.H. Stockmayer, J.S. Waugh, *J. Chem. Phys.*, **37**, 1188 (1962).

7) S. Fujiwara, Y. Fujiwara, M. Nagai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **39**, 2356 (1966).

実 験 の 部

軽水は静岡市の工業用水を用いた。この水を銅製蒸留装置で粗蒸留し、さらにその水を硬質ガラス製蒸留装置で必要回数蒸留を行なった。重水は Merck 製 (99.75%) を、真空ライン中で 5 回以上真空蒸留したものを用いた。

D_2O-H_2O 混合系の調製は、上記のようにして作った水を大気圧下で混合し、その後真空ライン中で 3 回真空蒸留を行なった後、NMR 測定に供した。脱ガスは、 10^{-5} mmHg の真空中で凍結、脱気を繰り返して行なった。

T_1 測定は、主として JEOL JNM-C-60H を用いて、CW 法による速い断熱通過法により、磁化の inversion recovery を観測して T_1 を算出した。^{8,9)} また JEOL JNM-FX-100 を用いて $180^\circ-\tau-90^\circ$ パルス系列による inversion recovery を観測して T_1 を算出し、随時 CW 法による結果を確かめた。なお、反転後の磁化ベクトル $M_z(t)$ は、

$$M_z(t) = M_0(1 - 2e^{-t/T_1})$$

で記述され、 t 対 $\log(M_0 - M_z(t))$ のプロットを行なって直線性を確かめたうえで、最小二乗法にて T_1 を算出した。

各サンプルはそれぞれ 2 本ないし 3 本作った。同一サンプルの T_1 測定は 5 回以上行ない、再現性、誤差をみつめた。

結 果 と 考 察

1) 水の精製と T_1

水の T_1 に著しく影響を与える、溶存常磁性イオンの除去方法としては蒸留が一般的である。

著者らは、まずこの蒸留の効果を調べるために静岡市の工業用水 (サンプル No. 1) を用い、銅製蒸留装置で粗蒸留 (サンプル No. 2) し、さらにその蒸留水を全硬質ガラス製蒸留装置で繰り返し蒸留し、順次サンプル No. 3, No. 4, No. 5 を作った。各サンプルは全て同一条件で脱ガスし、溶存酸素の効果を除去した。

蒸留の効果は Table I に示す。この結果、 T_1 の値は 1 回の蒸留で急速に、理想値 3.6 秒に近づき、それ以上に蒸留して行なってもほとんど変化しない。ただし銅製蒸留装置による蒸留は、3.6 秒よりも小さな値を示した。この原因は Cu^{2+} イオンの混入のためであると解される。一方工業用水の T_1 (サンプル No. 1) は、さらに短い T_1 を示し、かつばらつきが大きかった。これはサンプリングごとに溶存する常磁性イオンの量が変化するためであると考えられる。

以上の結論として、ガラス製の蒸留装置を用いる限り、1 回の蒸留で常磁性イオンがほとんど除去されること、また銅製の蒸留装置による蒸留は、新たに Cu^{2+} イオンが混入するので特に注意する必要があることが判った。

2) D_2O-H_2O 混合系の T_1 におよぼす脱ガスの効果

1) で、蒸留による脱イオンの効果について述べたが、ここでは D_2O-H_2O 混合系のモル分率 α の T_1 依存性について調べ、かつ脱ガスの効果について言及する。

Fig. 1 の曲線 a に示されるように、1 気圧下の D_2O-H_2O 混合系の T_1 の値は 3.6 秒から、 α の減少 (重水量の増加) に伴って約 11 秒にまで増加する。一方、これらの各サンプルを約 10^{-5} mmHg の真空中で脱ガスすれば、Fig. 1 の曲線 b に変化する。 $\alpha=1$ 付近では、脱ガス、非脱ガスともに T_1 の値はほとんど差がないが、 α の減少とともに急激に増加し、 $\alpha=0$ に至って 30 数秒以上に達する。このように、重水含量の増加に伴い、

TABLE I

Sample No.	T_1 (sec)	Times of distillation
1	2.3 ± 0.4	0
2	2.8 ± 0.2	1
3	3.5 ± 0.1	2
4	3.6 ± 0.1	4
5	3.6 ± 0.1	6

8) A. Abragam, "Nuclear Magnetism," Clarendon Press, 1961, p. 67.

9) 荒田洋治, 福見俊夫, "磁気共鳴における緩和," 分光化学, 68A, 森野米三, 島内武彦, 藤原鎮男, 大木道則編, 南江堂, Chapter 2.

Fig. 1. The Proton Relaxation Time T_1 of Water in H_2O-D_2O Mixture

α on the abscissa indicates mol fraction.
a; under the atmospheric pressure (≈ 760 mmHg).
b; under the high vacuum ($\approx 10^{-5}$ mmHg).

Fig. 2. The Plots of $1/T$ against α

α indicates mol fraction of H_2O in H_2O-D_2O .
a; under the atmospheric pressure (≈ 760 mmHg).
b; under the high vacuum ($\approx 10^{-5}$ mmHg).

T_1 値におよぼす脱ガスの効果は、特に顕著に現われる。従って実験系が、溶媒としていかなるモル分率の重水を用いているかを、よく知っておく必要がある。

これらの現象は、大きな緩和時間を有する程、脱ガスの効果が顕著に現われ、逆に T_1 が 2—3 秒以下の場合にはほとんど脱ガスの効果は現われない、と一般的に考えることができる。従って、生体系高分子その他、秒以下の T_1 を測定する場合には、脱ガスの必要がないと考えられる。

しかしながら、この T_1 値の差は見かけ上のことで、これらの結果を、分子運動を論じる場合の $1/T_1$ のスケールに直してみると、脱ガスの効果は、モル分率 α によらず一定であることが判る。

Fig. 2 において直線 a は 1 気圧下の $1/T_1$ 対 α の関係を示したもので、ほぼ直線関係にある。この各サンプルを脱ガスすると、直線 b に変化する。またこの直線 a から b への変化は、ほぼ平行移動である。

直線 b は、緩和機構が双極子・双極子相互作用からなる、とする BPP¹⁰⁾ の理論を支持した Anderson ら¹¹⁾ の実験結果とよく一致している。

脱ガスによる直線 a から b への平行移動は α の値によらず一様に脱ガスの効果を受けていることを意味しているが、どの α においても

$$\{(1/T_1)_{\text{atmos.}} - (1/T_1)_{\text{degassed}}\} \approx 0.07 \pm 0.01 \text{ sec}^{-1}$$

となった。

この脱ガスの効果は Hausser 等の実験式¹²⁾ $1/T_1 = 0.284 + 4.55 \times 10^{-19} N_s$ (N_s は溶存酸素の分子数/cm³) にて確かめることができる。即ち、1 気圧下および脱ガス後の溶媒中の酸素分子数を、それぞれ約 1.5×10^{17} 個/cm³ および約 2×10^{10} 個/cm³ として上式に代入すれば、

$$\{(1/T_1)_{\text{atmos.}} - (1/T_1)_{\text{degassed}}\} \approx 0.07 \text{ sec}^{-1}$$

10) N. Bloembergen, R.V. Pound, E.M. Purcell, *Phys. Rev.*, **73**, 679 (1948).

11) W.A. Anderson, J.J. Arnold, *Phys. Rev.*, **101**, 511 (1956).

12) R. Hausser, F. Noack, *Z. Naturforschg.*, **20a**, 1668 (1965).

Fig. 3. The Plots of $1/T_1$ of Water against Acrylamide Concentration

a; under the atmospheric pressure (760 mmHg).
b; under the high vacuum ($\approx 10^{-5}$ mmHg).

となり、よい一致を示す。

脱ガス効果の例として、種々の濃度のアクリルアミド水溶液 (99.75% D_2O にて調製) 中の水の T_1 について、脱ガスの効果を調べたものが Fig. 3 である。¹³⁾ 直線の傾きは、濃度効果を意味するが、その濃度には無関係に、脱ガスによって直線 a から直線 b へ平行移動していることがわかる。このことから、 D_2O-H_2O 系だけでなく、一般に異なる濃度の水溶液においても同様の脱ガスの効果が示唆されることがわかる。

以上の結論として、 T_1 値におよぼす脱ガスの効果は重水のモル分率が大である程、顕著に現われるようにみえるが、 $1/T_1$ 値のスケールでは α の値いかにかわらず一様な脱ガスの影響を受けていることが判った。一方、生体試料を取り扱う場合には、常磁性イオンを含まないかぎり、重水の含量が判っていれば脱ガスしなくとも 1 気圧下の $1/T_1$ の値をもって、分子運動を論じて支障ないと考えられる。

謝辞 NMR 測定にあたり、一方ならぬ便宜を図って頂きました藤原鎮男先生および、分子科学研究所の皆様へ感謝いたします。

13) S. Katayama, Y. Arata, S. Fujiwara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 1154 (1978).

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
98 (11) 1568-1572 (1978)

UDC 547.654.1.04.09 : 615.281.011.4.076.7

3-Aminonaphthostyryl 誘導体の合成とその抗菌作用¹⁾

鷹觜照男²⁾

東邦大学薬学部

Synthesis of 3-Aminonaphthostyryl Derivatives and Their Antibacterial Activities

TERUO TAKAHASHI²⁾

Faculty of Pharmacy, Toho University

(Received June 5, 1978)

3-Aminonaphthostyryl derivatives were synthesized from mercurinaphthalic anhydride, an acenaphthene derivative, by utilizing the reactivity of its carbon-mercury bond. Although an ergot-like physiological activity was anticipated in 3-aminonaphthostyryl derivatives, there was no such activity. However, antibacterial tests revealed that the derivative having *p*-aminobenzenesulfonyl group substituted in the 3-amino group had an inhibitory action on tubercle bacilli.

Keywords—naphthoic anhydride-mercury compounds; lysergic acid; carbon-mercury bonds; lactam cyclization; Raney-nickel catalyzed reduction; 3-aminonaphthostyryl; antibacterial activity; tubercle bacilli

麦角アルカロイドに共通な骨格である lysergic acid の D 環は、それらの生理活性に不可欠のものではなく生体内で、D 環が開裂した後に活性が発現するという Stoll らの仮説³⁾を始め、構造—活性相関をめぐる種々の論議がなされている。

著者は D 環が開環した形のものに似た母核を有する 3-aminonaphthostyryl 誘導体の合成を企図し、アセナフテンを原料として得られる炭素—水銀結合の反応性の利用の目的で、さきに報告⁴⁾した合成法をこれに適用した。以下それらについて述べる。

1) 日本薬学会第 92 年会で発表、大阪 1972 年 4 月。

2) Location: 2-2-1, Miyama, Funabashi, Chiba.

3) K. Mothes, F. Wegand, D. Groger Griessbah., *Ztscher. Naturforsch* (Tubinger), **13 b**, 14 (1958).

4) 鷹觜照男, 薬誌, **98**, 358 (1978).