二次元 NMR の最近の進歩

稲 垣 冬 彦*・阿 部 明**

Recent Progress of Two Dimensional NMR,

Fuyuhiko INAGAKI* and Akira ABE**

Recently, several pulse sequences for 2D-NMR have been developed. Characteristic of these pulse sequences is to control motion of nuclear spins during evolution and/or mixing periods by applying radio frequency pulses. So that, we can get informations of higher quality than those by conventional 2D-NMR methods. In the present review, we discuss merit and limitation of these methods using globulol as an example. First, we discuss F_1 decoupled CH COSY and COSY, which are useful for simplification and sensitivity enhancement of 2D-NMR spectra. Then, we discuss COSY for long range coupling detection and COSY with small flip angle and multiquantum filter. Finally, we show importance of eliminating multiquantum coherence from NOESY spectrum, which can be achieved by incrementation of mixing time.

1. はじめに

二次元 FT-NMR という新しい測定法の概念は、1971 年に J. Jeener がアンペール国際会議夏の学校で提出したものである¹⁾。しかし Jeener の創意の重要性はなかなか理解されず、R. R. Ernst らによる最初の二次元 FT-NMR の実験が報告されたのは、4 年後のことであった²⁾。ひきつづいて 1976 年、Ernst らは二次元 FT-NMR の理論的定式化³⁾をおこない、この方法が一般的に広く応用できることを示した。その後、二次元 FT-NMR の新しい測定法は、Ernst らのグループおよび Freeman らのグループを中心として開発されてきた。

二次元 FT-NMR の測定のスキームは図 1 に示すように一般に準備期間 (preparation period)、展開時間 (evolution period; t_1)、混合時間 (mixing period) および検知時間 (detection period; t_2) の 4 つの時間領域にわけられる。準備期間は磁化を適当な初期状態に戻すために必要であり、つぎに展開時間 (t_1) および混合時間の間に磁化の運動を制御したあとで、検知時間 (t_2) の間にシグナルを検知するといったサイクルで積算する。ついで、

Fig. 1 Schema for pulse sequence of 2D-NMR.

t_1 を順次にかえて積算をくりかえし、最後に測定データ $S(t_1, t_2)$ を t_1 と t_2 についてフーリエ変換し、二次元スペクトル $S(F_1, F_2)$ を得る。このように二次元 FT-NMR 法の特長は、展開時間における磁化の挙動を間接的に検知する点にあり、このことが二次元法をなじみにくいものとしている一因といえよう。しかし、逆に展開時間という新しい時間領域を手にいれたおかげで、二次元 NMR は多様な発展が可能になったのである。1980 年までに二次元 FT-NMR 法の基本的手法は報告されている。第一の方法は J 分解法であり、化学シフトとスピン結合定数の二つの NMR パラメーターを異なる軸に展開することにより、シグナルの分離をよくすることを目的としている。第二の方法は、核スピン間の相互作用の

* (財)東京都臨床医学総合研究所 ()

* The Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science ()

** (株)東レリサーチセンター (〒 248 鎌倉市手広 1111)

** Toray Research Center (1111, Tebiro, Kamakura-shi, 248, Japan)

相関を検出することを目的としたものであり、スピンスピン結合を用いた場合には、シフト相関法あるいは COSY (Correlated Spectroscopy の略) とよばれる。一方双極子-双極子相互作用を用いる場合には、NOE 相関法あるいは NOESY (NOE Correlated Spectroscopy の略) とよばれる。これらの方法の詳細については、拙稿“NMR の新しい測定技術と応用-二次元 NMR を中心として”(“NMR - 総説と実験ガイド [I]” 宮澤辰雄, 荒田洋治編, 化学の領域増刊 141 号, 1983, p 1) を参照されたい⁴⁾。本稿では, 1980 年以降の二次元 FT-NMR 法の進歩を中心としてとりあげる。表 1 は 1980 年以降の進歩をまとめたものであり, まず第一に基本シフト相関法より種々のシフト相関法が派生していることがわかる。これ

らの派生シフト相関法はいずれも, 展開時間および混合時間に磁化の運動を制御し, より質の高い情報を得る点にある。第二の点は多量子遷移の二次元 NMR への導入である。通常一次元の NMR では, 多量子遷移は観測されないが, 二次元 NMR 法では, 展開時間に多量子遷移を誘起することにより, 比較的簡単に観測することができる。また多量子遷移をフィルターとして用いると特定のスピンのみ選り出すこともできる。第三の点として, 位相敏感検知を用いた二次元スペクトルの吸収波形表示が可能になった点があげられる⁵⁾。従来では, 絶対値表示が用いられてきたが, 絶対値表示では, S/N の低下やシグナルの分離が悪くなるが, 位相敏感検知を用いた吸収波形表示はこれらの問題点を解決する方法といえよ

Table 1 Recent progress of 2D-NMR.

う。以下本稿では, 三環のセスキテルペンアルコールであるグロブロール (図 2) を例として, 最近の二次元

Fig. 2 Molecular structure of globulol.

NMR 法の進歩について紹介する。

2. CH および ^1H シフト相関法

2.1. ^1H デカップルをおこなった CH シフト相関

法 表 2 は, 我々が用いている二次元 NMR 法による

未知化合物の構造解析法のフローチャートを示したものである。この方法の有効性については, 既に報告してきたが^{6,7)}, いくつかの適用例を通じて, 問題点も明らかにされてきた。まず第一の点は, この解析法の律速段階は CH シフト相関二次元 NMR の測定であり, CH シフト相関法の感度向上が, 本方法への最大の要請となった。図 3a は通常の CH シフト相関法の測定に用いるパルス系列⁸⁾, 図 3b は, このパルス系列を用いて測定したグロブロールの CH シフト相関二次元スペクトルを示す。横軸は ^1H の化学シフト軸, 縦軸は ^{13}C の化学シフト軸であり, ピークは直接結合した ^1H と ^{13}C の相関を示している。このスペクトルより, 直接結合した ^1H と ^{13}C の組を容易に同定できるばかりでなく, ^1H スペクトルが重なりあっても, 二次元展開により, 容易に個々の ^1H の位置を判別することが可能となる。さて二次元スペクトルのクロスピークを注意深くみると, これらのクロスピークには, プロトン同士のスピンスピン結合による分裂が観測されているのがわかる。したがってこ

Table 2 Schema for structural analysis of complex organic molecules.

Fig. 3 (a) Pulse sequence for CH shift correlated 2D-NMR.

(b) CH shift correlated 2D-NMR spectrum of globulol using the pulse sequence (a).

の分裂をデカップルにより取り除き、一本のシグナルにすれば、測定感度は向上することが期待される。**図 4a**は展開時間において、プロトンのスピンドカップルをおこなうパルス系列を示す⁹⁾。通常のCHシフト相関法では(**図 3a**)、展開時間の真中で¹³C核にのみ180°パルスがかかることにより、直接結合した¹Hと¹³C核同士のスピン結合($J_{CH} \sim 130$ Hz)をデカップルするが、**図 4a**のパルス系列の特徴は、¹³C核の180°パルスと同時に、 $90_x - 1/2 J_{CH} - 180_x - 1/2 J_{CH} - 90_{-x}$ のサンドイッチパルスをつける点にある。このサンドイッチパルスは、大きなスピン結合については、何等の影響を与えないが、小さなスピン結合については180°パルスとして働く¹⁰⁾。

J_{CH} は ~ 130 Hzであるのに対し、¹H間のカップリ

Fig. 4 (a) Pulse sequence for CH shift correlated 2D-NMR with ¹H decoupling.

(b) CH shift correlated 2D-NMR spectrum of globulol using the pulse sequence (a).

ングの大きさは20 Hz以下であるから、上記のサンドイッチパルスは、ホモとヘテロのカップリングに対し異なる作用をすることになる。即ち、**図 4a**のパルス系列の効果として、 J_{CH} については何等の影響を及ぼさないことから、展開時間の真中で、¹³C核のみに180°パルスが作用したことになり、 J_{CH} のデカップリングが

行われる。一方 ^1H 同士のカップリングについては、このサンドイッチパルスは 180° パルスとして作用するため、ホモカップリングはデカップルされることになる。このパルス系列を用いて測定したグロブロールの CH シフト相関二次元スペクトルを図 4b に示す。デカップルの効果を明確に示すために、メチン炭素の化学シフトの位置で ^1H の化学シフト軸方向に沿ってとったクロスセクションを図 5 に示す。 ^1H 同士のカップリングはデカップルされシングレットピークになっている。更にデカップルの効果により、ピーク強度も増大している。注意すべき点は、図 4a のパルス系列では、非等価なメチレンプロトン間のスピン結合はデカップルされない点であり、図 4b のクロスピークのうち、L, I, E および C のように非等価なメチレンプロトンと結合している場合にはダブルレットピークとして観測されることになる。このため、メチンの場合と比較すると、非等価メチレンの場合には、クロスピークのシグナル強度は $1/4$ に減少する。しかし非等価メチレンの場合を含めても、デカップルの効果は顕著であり通常の CH シフト相関とくらべると、測定感度は 2 倍近く向上した。

Fig. 5 (a) Projection of the 2D-NMR spectrum of Fig. 4(b) on F_1 axis.

(b)-(f) Cross sections along F_1 axis for F, G, J, K and M methine carbon resonances.

2.2. F_1 デカップルをおこなった ^1H シフト相関法

展開時間に ^1H デカップルを行うことにより、CH シフト相関法の感度を向上することができたが、展開時間におけるデカップリングは、 ^1H シフト相関スペクトル (COSY) の簡略化にも有効である。図 6a は通常の ^1H シ

フト相関法のパルス系列であり、図 6b はこのパルス系列を用いて測定したグロブロールの二次元スペクトルの等高線図を示す。対角線上に並んだ対角ピークのほかにスピン結合により結ばれた核スピン同士の間にクロスピークが観測されており、クロスピークを順次たどることによりスピン系のネットワークの解析を行うことができる。 ^1H シフト相関法は、測定も容易であり、かつ情報も多く含まれているため極めて有効な手法といえる。しかし図 6b の例に示すように、化学シフトが接近しかつ、複雑なスピン系が存在する場合にはクロスピークが重なりあい、判別が困難になる。従ってこの場合も、 F_1 方向のデカップリングを行い、二次元スペクトルの簡略化を行うことができる。図 7a は F_1 デカップリングを行

Fig. 6 (a) Pulse sequence for conventional ^1H shift correlated 2D-NMR.

(b) ^1H shift correlated 2D-NMR spectrum of globulol using the pulse sequence (a).

った ^1H シフト相関法のパルス系列¹¹⁾を示したものであり、固定時間 t_d の中で 180° パルスの位置を順次変化させることにより展開時間におけるデカップリングが行われる。図 7b はこのパルス系列を用いて測定したグロブロールの ^1H シフト相関二次元スペクトルを示したものである。図 6b と比較して、 F_1 方向にシグナルはデカップルされており、二次元スペクトルは著しく簡略化され

ている。 F_1 デカップルの効果としてスペクトルの簡略化の他に S/N の向上もあげられる。更に F_1 方向への投影スペクトルはスピン分裂が除かれたプロトンノイズバ

Fig. 7 (a) Pulse sequence for ^1H shift correlated 2D-NMR with F_1 decoupling.

(b) ^1H shift correlated 2D-NMR spectrum of globulol using the pulse sequence (a).

ンドデカップルスペクトルを与えるため、 F_2 方向のクロスセクションを取ることも容易になる。図8は図7bにおいて、p, m, l, b, aの各プロトンについて F_2 方向のクロスセクションを示したものであり、スピン結合により結ばれたプロトンの組を選び出すことができる。特にl, mのように一次元スペクトルでは重なりあったシグナルについても、それぞれの部分スペクトルにきれいに分離されている。このような部分スペクトルへの分解は複雑なスペクトルの解析に有効な手法といえる。しかし F_1 デカップル ^1H シフト相関法の測定を行う場合にはいくつか注意すべき点がある。まず第一に固定時間 t_d を設定しており、 t_d 後のシグナル強度は $\sin(\pi t_d J)$ に比例する。図7bの測定では t_d として160 msを用いているため、 $J \cong 6 \sim 7 \text{ Hz}$ のスピン結合定数で結ばれた核

Fig. 8 Cross section along F_2 axis of Fig. 7(b) for a, b, l, m and p protons, respectively.

スピン間のクロスピークの強度は通常の方法に比較して弱くなっていることである。次に t_d の固定時間をおいているため、長距離結合に由来するクロスピークが出易くなっていることがあげられる。

t_d の設定はグロブロールの場合には、観測巾をせまくとったため、(800 Hz), 160 ms もとる必要があったが、通常は50 ms程度でよく、上記二つの問題点はかなり軽減される。第三の問題点は、強い結合の場合には、擬似ピークが現れる点である。しかしこれらの問題点にもかかわらず F_1 デカップルを行った ^1H シフト相関法は実用的に有用な手法といえよう。

CH および ^1H シフト相関法の例で示したように、展開時間における磁化の運動を巧妙に制御することにより、従来の一次元 NMR では不可能であった ^1H ノイズバンドデカップルが可能となった。そしてその結果より質の高い NMR 情報を手に入れることができるようになったのである。まさに二次元 NMR 法は展開時間という新しい時間領域を持ったおかげで多様な発展が約束されたのである。

2.3. 小さなフリップアングルを用いた ^1H シフト相関法 ^1H シフト相関法では通常 $90^\circ\text{-}t_1\text{-}90^\circ\text{-}t_2$ の

パルス系列を用いて測定を行う (図 6a)。

AX 二スピン系について、このようなパルス系列を用

Fig. 9 Schema for ^1H shift correlated 2D-NMR spectrum of two spin system using the pulse sequence in Fig. 6(a).

いて測定した時の二次元スペクトルのスキームを図 9 に示す³⁾。注目すべき点は、対角線上に沿ったダイアゴナルピークは、分散波形を示すのに対し、クロスピーク

Fig. 10 (a) Pulse sequence for ^1H shift correlated 2D-NMR using 45° detection pulse.
(b) ^1H shift correlated 2D-NMR spectrum of globulol using the pulse sequence (a).

は吸収波形を示す点である。一般に分散波形は長い裾をひくため、対角線に接近したクロスピークは、ダイアゴナルピークの裾と重なりあって観測しにくくなる。従来二次元スペクトルの表示には、絶対値表示が用いられてきたが、絶対値表示では、裾の効果は更に顕著となる。そこでなるべくダイアゴナルピークの強度をおさえた測定を行うことが望ましいといえよう。検知パルスのフリップアングルを 90° より小さくすると、クロスピークの強度に比較して、ダイアゴナルピークのうち対角線の両側のピーク強度は弱くなる。その結果、ダイアゴナルピークの裾が減少するものと期待される。

α を 45° に設定して測定を行ったグロブローの ^1H シフト相関スペクトルを図 10b に示す。実際通常の ^1H シフト相関スペクトル (図 6b) と比較すると、ダイアゴナルピークの裾がかなり狭くなっていることがわかる。このようにダイアゴナルピークの裾が狭くなると、今まではダイアゴナルピークの裾にかくれていたクロスピークも、(a,b) や (l,n) のように明瞭に読みとることが可能になる。しかし、フリップアングルを 90° より小さくすると、シグナルの絶対強度は減少するため、通常の ^1H シフト相関法に比較して積算回数を増やす必要がある。

2.4. 長距離結合の検知を目的とした ^1H シフト相関法

^1H シフト相関法から派生した方法であり、長距離結合の検知を目的としたものである。長距離結合は、分子構造を鋭敏に反映しており、構造解析に不可欠な情報といえよう。従来の一次元的手法では、線巾程度の長距離結合の検出はかなり困難な問題であった。図 11a は長距離結合 (小さなスピン結合) の検出を目的とした ^1H シフト相関法のパルス系列を示したものである¹¹⁾。このパルス系列の特徴は、待時間 t_d の挿入であり、 t_d を長くすることにより、より小さな長距離結合を強調することができる。図 11b に $\Delta = 300 \text{ ms}$ に設定した時のグロブローの ^1H シフト相関二次元スペクトルを示す。従来の ^1H シフト相関スペクトル (図 6b) と比較すると、いくつかのピークの強度が強調されていることがわかる。(a,f), (b,f) のクロスピークは、f メチルと a,b メチンプロトン間に線巾程度の長距離結合が存在することを示している。従って f メチルの結合した四級炭素 N は、G, F のメチン炭素に結合していることがわかる。同様に、(g,p), (g,k) のクロスピークより、四級炭素 O は、メチン炭素 M, L に結合していることがわかる。 t_d を長くすれば、より小さな長距離結合の検出も原理的には可能であるが、待時間の間にシグナルの強度も減衰する。この二つの効果のかねあいとして、通常は $\Delta = 300 \text{ ms}$

Fig. 11 (a) Pulse sequence for ^1H shift correlated 2D-NMR for detection of long range spin coupling.

(b) ^1H shift correlated 2D-NMR spectrum of globulol using the pulse sequence (a). Δ is set to be 300 ms.

として測定を行っている。

2.5. 多量子のフィルターを利用した ^1H シフト相関法 多量子遷移も最近の二次元法の進歩にとともに、身近なものとなった分野といえよう。多量子遷移は通常一組の 90° パルスにより誘起することができるが¹²⁾、スピン系の性質を反映し、二スピン系ならば、二量子遷移、三スピン系ならば三量子遷移までが存在する。従って目的とする多量子遷移のみを選び出すことができれば、スペクトルの簡略化ばかりでなく、スピン系の同定もおこなわれる^{13,14)}。このような手法は多量子フィルターとよばれ、 ^1H シフト相関法と組み合わせて用いられる。多量子フィルターを用いた ^1H シフト相関二次元スペクトルの例を図 12 に示す¹³⁾。(a) は通常の ^1H シフト相関スペクトル、(b) は二量子フィルターを用いた ^1H シフト相関スペクトルを示す。1, 3-ジブロモブタンの他にジオキサンや DMSO の溶媒ピークも図 12a

Fig. 12 (a) Conventional ^1H shift correlated 2D-NMR spectrum for a mixture of 1, 3 dibromobutane, DMSO and dioxane.
(b) ^1H shift correlated 2D-NMR spectrum with double quantum filter.
(c) ^1H shift correlated 2D-NMR spectrum with triple quantum filter.

では観測されるが図 12b では、溶媒ピークはみえない。二量子フィルターをかけることにより二スピン系以上のスピン系を選び出しており、シングレットである溶媒ピークは二量子フィルターにより取り除かれている。溶媒ピークやアセチルメチルのようなシングレットラインは、スペクトルの解析の障害であり、二量子フィルターを用いた ^1H シフト相関法は実用上有効な手法である。図 12c は三量子フィルターを用いた場合であり、この場合にはダブレットのメチルシグナルが消失している。多量子フィルターのもう一つの効用は、スペクトルの分解能の向上があげられる。通常の ^1H シフト相関法では、ダイアゴナルピークは図 9 に示すように長く裾を引いた分散波形をとっているため、対角線に接近したクロスピークの読み取りは困難となる。分散波形を持つダイアゴナルピークの強度をおさえることは、二次元スペクトルの分解能を高めるためには不可欠であり、擬似エコー法¹⁵⁾などのデータ処理が主として用いられてきた。しかしこの方法も一般的とはいえず、S/N の低下やプロ

ードなピークの検出は困難となる。通常の ^1H シフト相関法を用いる限りでは、このことは本質的な問題でありさけることはできない。しかし、多量子遷移を検出する場合には、ダイアゴナルピークもクロスピークも同時に吸収波形を与えるため、対角線のまわりについても分散のよいスペクトルを得ることができる¹³⁾。図 13a はそれぞれ、通常の方法および二量子フィルターを用いて測

Fig. 13 (a) ^1H shift correlated 2D-NMR spectrum of basic pancreatic trypsin inhibitor using the conventional pulse sequence.
(b) ^1H shift correlated 2D-NMR spectrum of basic pancreatic trypsin inhibitor with double quantum filter.
Both data sets were accumulated using phase sensitive mode. The same filter functions were applied.

定した、牛すい臓由来のトリプシンインヒビターの ^1H シフト相関二次元スペクトルである¹⁶⁾。同じ方法でデータ処理を行ったものであるが、二量子フィルターを用いた効果は歴然としている。更に溶媒のピークも弱くなっている。

多量子フィルターを用いた ^1H シフト相関法のパルス系列を図 14 に示す。はじめと二番目の 90° パルスにより多量子遷移は誘起される。三番目の 90° パルスにより、誘起された多量子遷移を横磁化に変換して観測することになる。多量子遷移は、励起パルスや観測パルスの位相に特長的な依存性を示すから、これらのパルスの位

Fig. 14 Pulse sequence for ^1H shift correlated 2D-NMR with double quantum filter. τ is set to be 10 μs .

相を制御することにより、目的とする多量子遷移のみを選び出すことが可能になる^{12,13,14)}。多量子フィルターと位相敏感検知と組み合わせた ^1H シフト相関法は¹⁶⁾、現在のところ最もすぐれた方法といえよう。

3. NOE 相関二次元 NMR 法の改良

NOE 相関二次元法は、分子の立体構造を反映しているため、有機化合物の構造解析には有効な手法である¹⁷⁾。NOE 相関二次元 NMR の測定に用いるパルス系列を図 15a に示す。この場合には、混合時間という新しい時間領域が含まれており、混合時間の間 ($\tau \sim$ 数 100 ms)

Fig. 15 (a) Pulse sequence for NOE correlated 2D-NMR.
(b) Behaviour of multiquantum coherence (ZQT, MQT) and NOE during mixing period (τ_m).

に空間的に接近した ^1H の間で磁化の交換がおきる。

磁化の交換の生じた ^1H 間でクロスピークが観測される。しかし、注意すべきことは、展開時間にかげられた一組の 90° パルスは、混合時間に NOE ばかりでなく多量子遷移も同時に誘起する点である。図 15b は上記のパルス系列により、誘起された多量子遷移および NOE の混合時間における挙動をスキームとして示したものである。そして最後の 90° パルスにより、多量子遷移および NOE は横磁化として観測される¹⁸⁾。この点が、NOE 相関二次元スペクトルの解釈を困難にしている点であり、実験的に多量子遷移由来のピークを除くことが重要な課題となる。図 15b を再びながめてみよう。混合時間に誘起された多量子遷移は、特徴的な周波数で減衰振動をおこなう。一方 NOE はゆるやかな変化を示す。従

子遷移由来のピークは消失していることがわかる。このように、混合時間を十分長くすることは、NOE 由来のクロスピークを求めるためには必要である¹⁷⁾。しかし、図 16b をよく調べてみると、(g,p) (g,k) のクロスピークも観測されている。これらは長距離結合に由来するピークであり、1200 ms の混合時間をとっても多量子遷移が減衰しない場合もあるわけで、NOE 相関二次元スペクトルの解釈には十分気をつける必要がある。この点を実験的に解決する方法の一つが、図 17a に示すパルス系列である¹⁹⁾。この方法の特徴は混合時間を、展開時間 t_1 に連動してかえていく点である。多量子遷移は、特有の周期で減衰振動を行うため、混合時間における多量子遷移の挙動は t_1 に依存する。一方 NOE はゆるやかに変化するため混合時間の依存性はない。このちがいを利用して多量子遷移由来のピークと NOE クロスピークを区別することが可能となる。図 17b は、a のパルス系列により測定したグロブロールの NOE 相関二次元スペ

クトルである。混合時間を 1200 ms から 1456 ms までかえており、長距離結合由来のピークは観測されず、NOE 由来のクロスピークのみ観測されている。このようにして NOE 相関二次元 NMR 法の懸案事項であった多量子遷移由来のクロスピークを消去することができた。

4. ま と め

二次元 NMR 法はたえず発展してきた。そしてその発展は、我々が展開時間および混合時間という新しい時間領域を手にしたことによるものである。これらの時間領域で我々は磁化の運動を自由に制御することにより、より質の高い情報を手にいれることができるようになった。本稿では、以上の観点から最近の二次元 NMR の進歩を概観したものであり、それぞれの二次元 NMR 法の特徴と限界を理解いただければ幸いである。そしてこのような発展は、Ernst による二次元 NMR の理論展開“直

Fig. 17 (a) Pulse sequence for NOE correlated 2D-NMR with incremented mixing time.

(b) NOE correlated 2D-NMR spectrum of globulol using the pulse sequence (a).

積演算子法”によるところが多い²⁰⁾。なお本稿では、紙面の都合により、リレーを用いたシフト相関法²¹⁾、多量子相関法²²⁾および位相敏感検知⁵⁾について割愛した。

謝辞 試料を提供していただきました(株)曾田香料に感謝いたします。

(昭和61年2月12日受理)

文 献

- 1) J. Jeener, Ampère International Summer School, Basko, Polje, Yugoslavia (1971)
- 2) L. Müller, A. Kumar, R.R. Ernst, *J. Chem. Phys.*, **63**, 5490 (1975)
- 3) W.P. Aue, E. Bartholdi, R.R. Ernst, *ibid.*, **64**, 2229 (1976)
- 4) 稲垣冬彦, “NMR-総説と実験ガイド [I]”, 宮澤辰雄, 荒田洋治編, 化学の領域増刊 141 号, 1, (1983)
二次元 NMR 法の総説, 単行本として R. Freeman, G.A. Morris, *Bull. Magn. Reson.*, **1**, 5 (1979);
R. Freeman, *Proc. Roy. Soc. Lond.*, **A373**, 149 (1980);
K. Nagayama, *Adv. Biophys.*, **14**, 139 (1981);
R. Benn, H. Günther, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **22**, 350 (1983);
A. Bax, “Two Dimensional Nuclear Magnetic Resonance in Liquids,”
D. Reidel Publishing Company, Dordrecht, Holland (1982)
- 5) D.J. States, R.A. Haberkorn, D.J. Reuben, *J. Magn. Reson.*, **48**, 286 (1982)
- 6) F. Inagaki, A. Abe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans II*, **1985**, 1773
- 7) 稲垣冬彦, 阿部明, 化学と生物, **22**, 122 (1984)
- 8) R. Freeman, G.A. Morris, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 64
- 9) A. Bax, *J. Magn. Reson.*, **53**, 517 (1983)
- 10) A. Bax, *ibid.*, **52**, 330 (1983)
- 11) A. Bax, R. Freeman, *ibid.*, **44**, 542 (1981)
- 12) A. Wokaun, R.R. Ernst, *Chem. Phys. Lett.*, **52**, 407 (1977)
- 13) U. Piantini, O.W. Sørensen, R.R. Ernst, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6800 (1982)
- 14) A.J. Shaka, R. Freeman, *J. Magn. Reson.*, **51**, 169 (1983)
- 15) A. Bax, R. Freeman, G.A. Morris, *ibid.*, **43**, 333 (1981)
- 16) M. Rance, O.W. Sørensen, G. Bodenhausen, G. Wagner, R.R. Ernst, K. Wüthrich, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **117**, 479. (1983)
- 17) S. Macura, R.R. Ernst, *Molecular Physics.*, **41**, 95 (1980)
- 18) S. Macura, K. Wüthrich, R.R. Ernst, *J. Magn. Reson.*, **43**, 259 (1981)
- 19) S. Macura, K. Wüthrich, R.R. Ernst, *ibid.*, **46**, 269 (1982)
- 20) O.W. Sørensen, G.W. Eich, M.H. Levitt, G. Bodenhausen, R.R. Ernst, *Progress in NMR Spectroscopy*, **16**, 163 (1983)
- 21) G.W. Eich, G. Bodenhausen, R.R. Ernst, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 3731 (1982); D.H. Bolton, G. Bodenhausen, *Chem. Phys. Lett.*, **89**, 139 (1982)
- 22) T.H. Mareci, R. Freeman, *J. Magn. Reson.*, **51**, 531 (1983);
G. Wagner, E.R.P. Zuiderweg, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **113**, 854 (1983); L. Braunschweiler, G. Bodenhausen, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.*, **48**, 535 (1983)

本 誌 広 告 料 金

表紙	2	1頁	60,000円	後付	1頁	42,000円
表紙	3	1頁	50,000円	〃	1/2頁	22,000円
表紙	4	1頁 (2色)	80,000円	綴込 (1枚)	80,000円現物持込	
英文目次下	1/2頁		25,000円			

詳細は下記一手取り扱い社へご照会下さい。

(株) 共 栄 通 信 社

本 社 104 東京都中央区銀座 8-2-1 (新田ビル) Tel. 03-572-3381 (代)
大阪支社 530 大阪市北区西天満 3-6-8 (笹屋ビル) Tel. 06-362-6515 (代)