核磁気共鳴装置の原理から応用まで

2014.5.12

岡山大学大学院NMRユーザーセミナー

自然科学研究科（工学系）片桐利真

NMRの歴史

NMRは「高度技術」の固まり、
繊細な装置であることの理解。

Wolfgang Pauli

夜明け前

- 1924　パウリ　原子核は磁石と見なしえることを指摘
- 1934　ラービ　分子線磁気共鳴法による核磁気モーメントの測定
- 1936-42　ホルター　核磁気共鳴の観測失敗　資料LiF(Li)　明礬(H)　エネルギーの吸収を熱量計で測定しようとする。

ホルター失敗の理由

特に $I=1/2$ の核に対しては

$$\Delta E=\gamma\frac{h}{2\pi}B_0 \tag{1.6}$$

となる．

〔参考〕ここで，この ΔE がどの程度の大きさかを見積もってみよう．いわゆる100MHz 分光器で^{1}H NMR を測定する場合を考える．式(1.6)に必要な数値を示す．

$$\gamma_H{}^{*1}=2.6752\times10^8\mathrm{kg}^{-1}\ \mathrm{s\ A}\ (\mathrm{SI})$$
$$=2.6752\times10^4\mathrm{rad\ Gauss}^{-1}\ \mathrm{s}^{-1}\ (\mathrm{cgs})$$
$$h\ =6.6256\times10^{-34}\mathrm{J\ s}(=\mathrm{m}^2\ \mathrm{kg\ s}^{-1})\ (\mathrm{SI})$$
$$B_0\ =2.3490\mathrm{T}\ (=\mathrm{kg\ s}^{-2}\ \mathrm{A}^{-1})(\mathrm{SI})^{*2}$$
$$=23{,}490\mathrm{Gauss}\ (\mathrm{cgs})$$
$$\Delta E\ =2.6752\times10^8\times\frac{6.6256\times10^{-34}}{2}\times2.3490\mathrm{J}$$
$$=2.08\times10^{-25}\mathrm{J}\ (\mathrm{SI})$$
$$=4.98\times10^{-24}\mathrm{cal}\ (\mathrm{cgs})$$

これは核1個あたりであるから，わかりやすいようにアボガドロ定数 N_Aをかけて1モルあたりのエネルギー差 ΔE (mol)に換算すると

$$\Delta E\ (\mathrm{mol})=\Delta E\times N_A=0.125\mathrm{J\ mol}^{-1}\ (\mathrm{SI})$$
$$=0.029\mathrm{cal/mol}\ (\mathrm{cgs})$$

この値がどんなに小さいか想像することができよう．1モル（18g）の水の温度を1℃上げるのに必要な熱量の1/600である。

ボルツマン分布では、さらに1/20,000。従って1/12,000,000℃の上昇

核磁気共鳴装置は
弱いエネルギーを扱う

デリケートなマシン

黎明期

- 1936-1945　第２次世界大戦　レーダー技術の発達（高出力安定な電波源の開発）
- 1945.12.24　パーセル　固体パラフィンのNMR観測の報告
- 1946.1.26　ブロッホ　水のNMR測定の報告
- 1952　パーセル・ブロッホ　ノーベル物理学賞

The Nobel Prize in Physics 1952

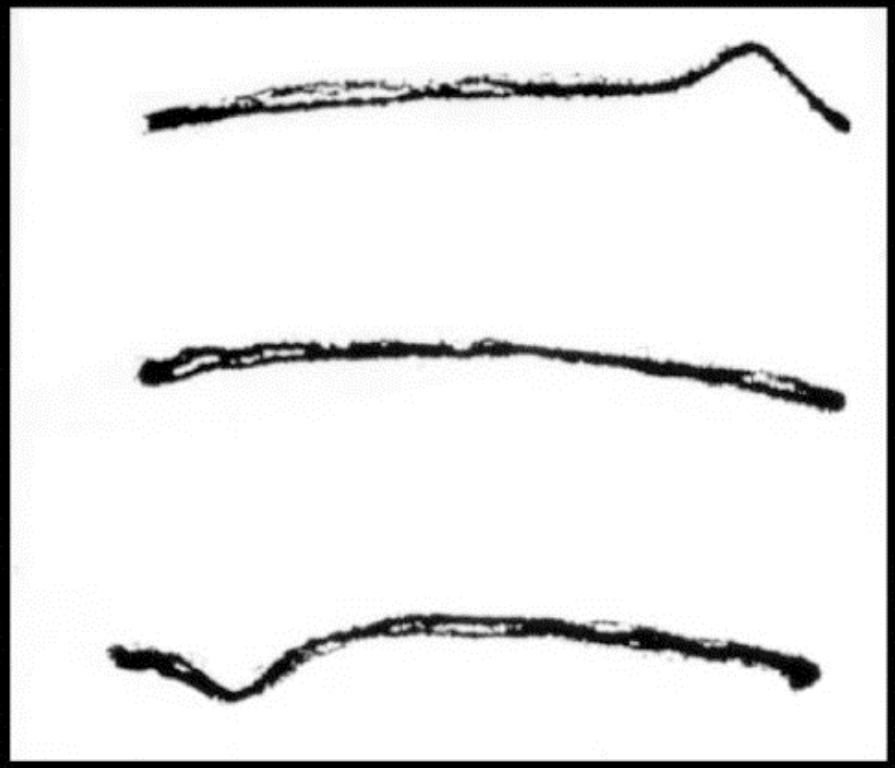
"for their development of new methods for nuclear magnetic precision measurements and discoveries in connection therewith"

Felix Bloch

E. M. Purcell

KUNGL. VETENSKAPSAKADEMIEN
THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES

Proton signal from water at 7.76 MHz, sinusoidal field modulation,
Bloch, Hansen, and Packard Phys. Rev. 70, 474 (1946)



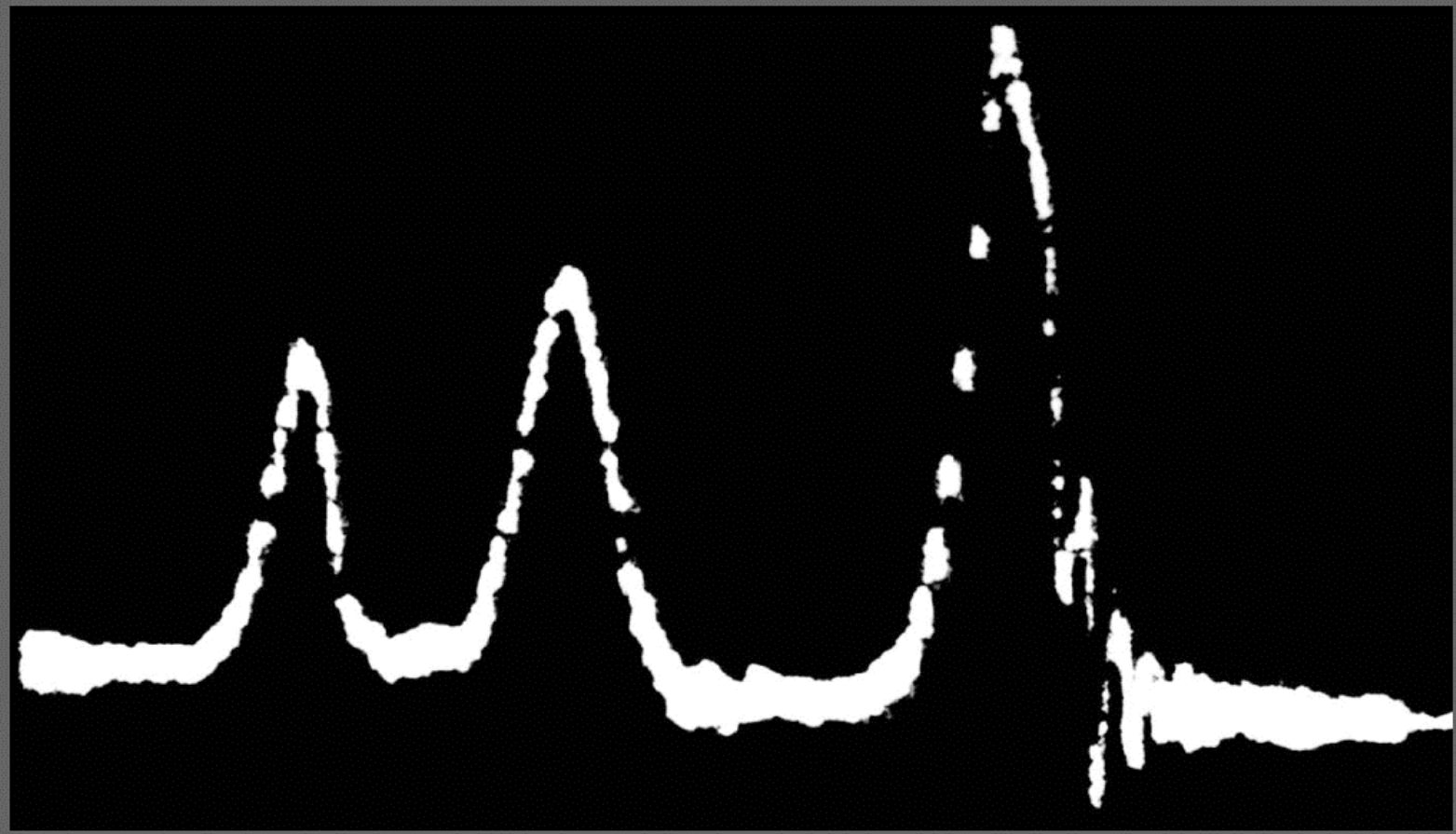
First NMR signals, 1946

The nuclear magnetic resonance of protons in water was first detected in early January 1946 by graduate student Martin Packard, working with Bloch and Hansen

F. Bloch, W.W. Hansen, and M. Packard, "Nuclear Induction," Phys. Rev 69,127 (1948).

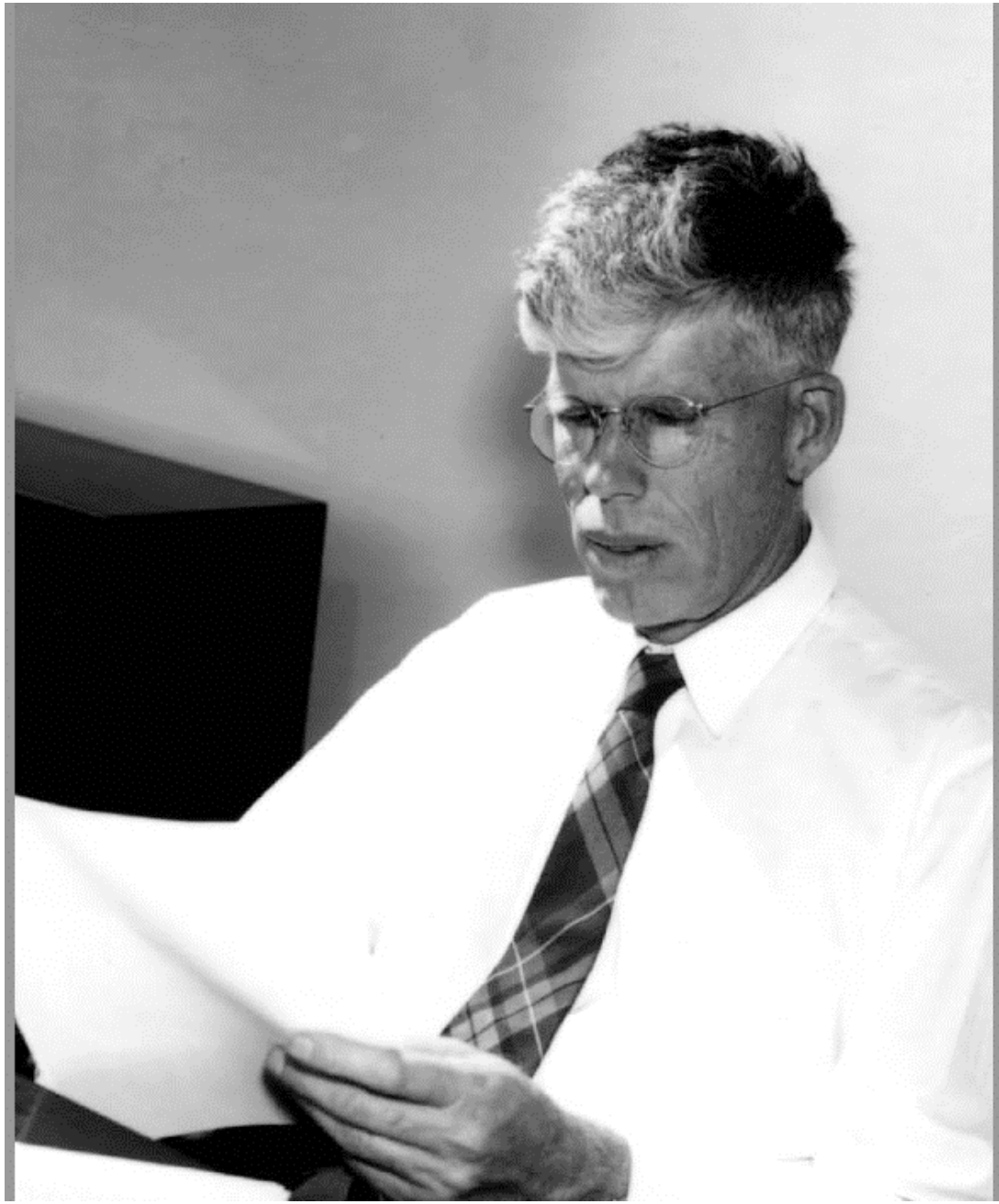
基盤期

- 1951　ケミカルシフトの発見
- 1953　Varian社の参入
- 1954　資料回転による分解能の向上　微細構造の発見
- 1961　Varian社A-60発売
- 1960’s末　FT-NMRの開発　トランジスター　コンピュータ技術の発達



Chemical Shift Observed in Ethanol, 1951

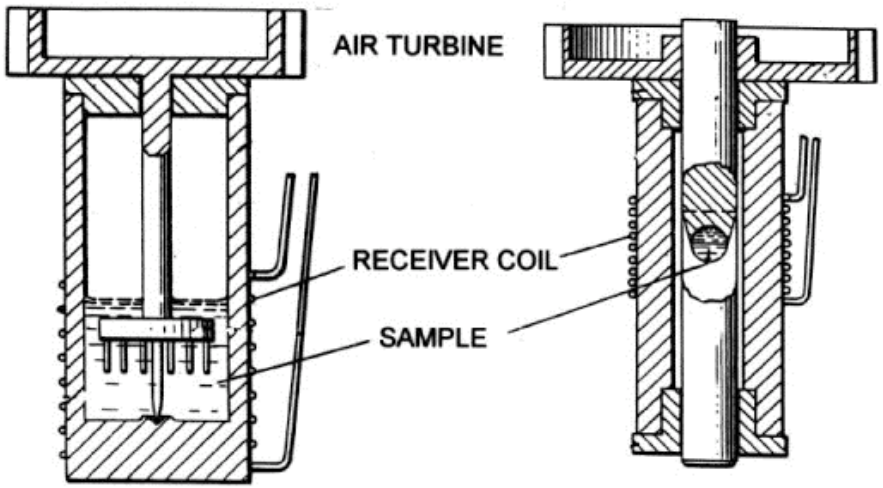
At Stanford in 1951, Jim Arnold, Martin Packard, and Shrinavas Sharmati observed a chemical shift between protons within the same molecule *J. Chem. Phys.,19,507 (1951).* Russell Varian had long been an advocate of NMR, and the significance of this advance and its potential impact on chemical analysis prompted the initiation of an active NMR applications development effort, headed by a new employee Jim Shoolery.



Russell Varian

Russell Varian returned to Stanford in July 1946 from his radar work at Sperry Laboratories on Long Island. He believed that nuclear magnetic resonance would be used for more than just the measurement of magnetic field strength and nuclear magnetic moments, and felt that NMR would be even more useful in chemical analysis. Bloch and Hansen were not convinced but requested that he prepare an initial draft of a patent for them.

FIRST EXPERIMENTS WITH SAMPLE SPINNING



MIXING SPINNING

A Line-Narrowing Experiment

W. A. ANDERSON AND J. T. ARNOLD
Stanford University, Stanford, California
(Received February 19, 1954)
Phys. Rev. 94, 497 (1954)

SPINNING VS. NON-SPINNING

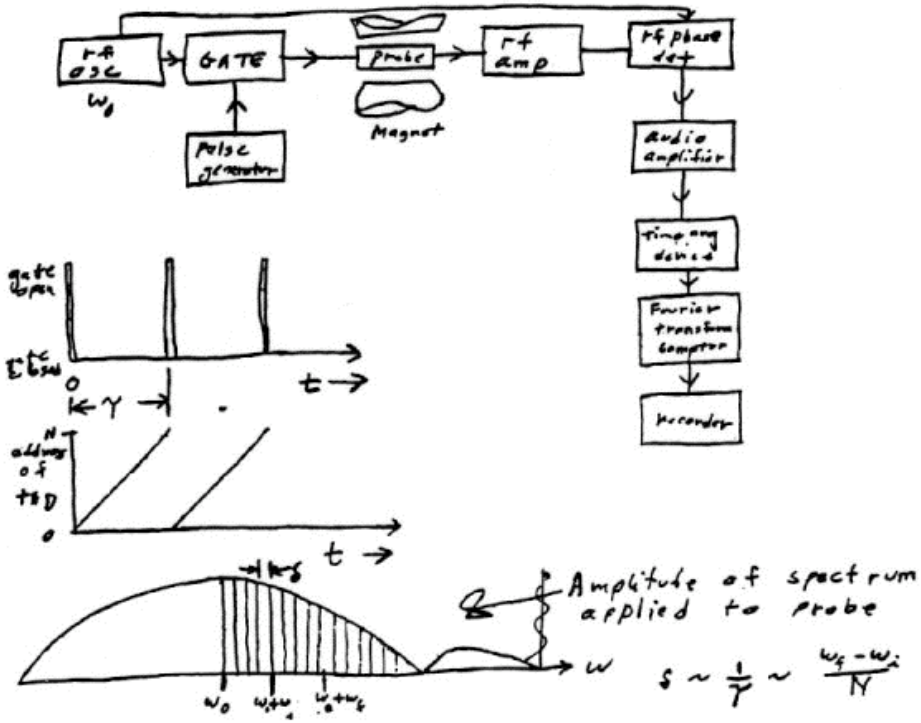
Sample Spinning, 1954

The resolution of NMR was greatly enhanced by the introduction of sample spinning, a concept developed by Felix Bloch and first demonstrated by Wes Anderson and Jim Arnold at Stanford. The drawing shown here is from the patent filed for Bloch by Varian in 1954.

The Varian A-60, 1961

The Varian A-60 NMR spectrometer, introduced in 1961, was designed for the laboratory chemist. It included calibrated chart paper and a built-in signal integrator.

From Weston Anderson's Engineering Notebook dated June 3, 1964, outlining the idea of pulse-excited high resolution NMR spectroscopy.

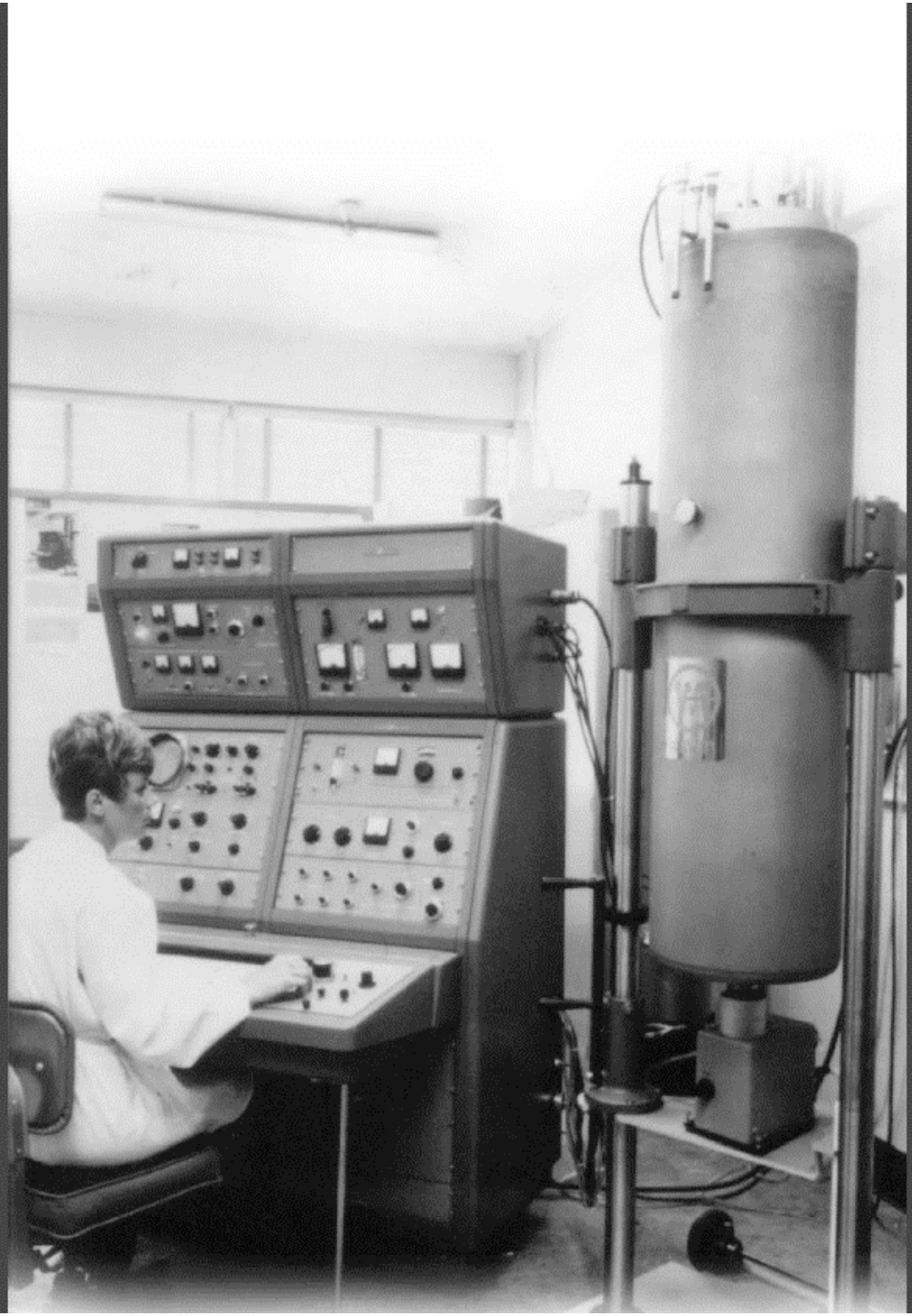


Pulse-Excited High Resolution NMR, 1964

This diagram from Wes Anderson's engineering notebook, dated June 3, 1964, outlined the idea of pulse-excited high resolution NMR spectroscopy. The practical application of the idea was later implemented by Richard Ernst, working in Anderson's laboratory.

展開期

- 1960’s　超伝導NMRの開発　600MHz　ICの登場
- 1980’s　エルンストら　２次元NMRの研究　LSIの実用化　MRIの開発
- 1991　エルンスト　ノーベル化学賞
- 2001　1GHzNMRの登場
- 2003　950MHz NMR市販



The First High Resolution "Supercon" NMR

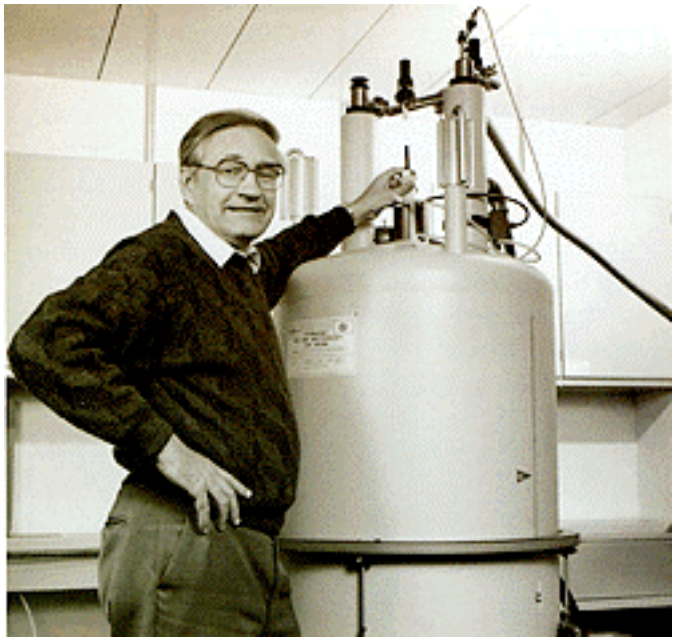
After receiving his PH.D. at Stanford under Professor Block, Harry Weaver joined Varian in 1954. Here he developed the first superconducting NMR magnet using a niobium-titanium alloy. The result was the Varian HR-200, the HR-220 (shown here) and later the HR-300 high resolution NMR spectrometers.

FT NMR in Practice, 1965

Ernst's apparatus worked well, but was limited by the computing technology of 1965. NMR data was read out of the C-1024 averaging computer on paper tape, transferred to punched cards, and taken to the IBM 7090 computer in an adjacent building. Several days later, after waiting for payroll and factory inventory processing, the Fourier transform was complete.

The Nobel Prize in Chemistry 1991

"for his contributions to the development of the methodology of high resolution nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy"



KUNGL. VETENSKAPSAKADEMIEN
THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES

Richard R. Ernst

900MHz NMR magnet

950MHz NMR magnet

Varian NMR Systems 800-950 MHz

Varian, Inc. is a recognized world leader and innovator in magnetic resonance systems. The DirectDrive™ architecture, DirectDigital™ receiver and advanced phase and amplitude modulation characteristics provide superior data for a variety of applications including:

- *Bio-Liquids*
- *Bio-Solids*
- *Small Molecules (liquid and solid state)*
- *Polymers and Materials (liquid and solid state)*

1 GHz NMR magnet

NMRは過去の叡智の結晶

デリケートなわずかなエネルギー
を検出する。

丁寧に扱わなければいけません！

未来へ

- 高周波数　S/N比の向上
- 高分解能　toluene４級炭素線幅 0.0077 Hz
- Shim技術の進歩:100MHz 9項, 300MHz 17項, 500-800MHz 21項, 900MHz 43項.
- 多情報　NOE, スピン相関, 多次元化,
- 極限化　固体、微量→LCとの組み合わせ

磁気共鳴とは

測定の原理と
機械の基本構造

核はスピン(磁性)をもつことがある

核がスピンを持つ条件

- 原子番号が奇数である

  又は

- 質量数が奇数である

→陽子数又は中性子数のいずれかが奇数

測定可能な核種

実効的測定感度：R_x，共鳴周波数：ν_x，核スピン：I_x，同位体存在比：a_x

$$R_x \propto \nu_x^3 I_x (I_x+1) a_x$$

^{1}H の R_x = 100 として

^{13}C = 0.017

^{19}F = 78.1

^{31}P = 6.6

^{2}D = 0.0002

表 1. 核磁気モーメントを持つ安定同位体の性質 ***

表 1 の脚注

* 表 1 には含まれないが，比較的長寿命の放射性同位体でＮＭＲの対象となるものに次のものがある（同位体（核スピン（半減期）共鳴周波数））。

^{3}H（1/2（12.33 y）106.66），^{141}Ce（7/2（32.5 d）4.9），^{227}Ac（3/2（21.77 y）13.2），^{231}Pa（3/2（3.28×10^{4} y）23.39），^{233}U（5/2（1.59×10^{5} y）1.79），^{237}Np（5/2（2.14×10^{6} y）42），^{239}Pu（1/2（2.41×10^{4} y）7.16），^{241}Pu（5/2（14.4 y）4.91），^{241}Am（5/2（433 y）11.32），^{243}Am（5/2（7.37×10^{3} y）11）

** もう一つ磁気共鳴核があるが，あまり使われないもの（同位体（核スピン（天然同位体比）共鳴周波数））。^{40}K（4（0.012）5.80），^{115}Sn（1/2（0.35）32.86）。

*** 共鳴周波数はＴＭＳの ^{1}H が 100 MHz で共鳴する磁場 2.3487 T における値，天然存在比は％表示である。

1A	2A	3A	4A	5A	6A	7A	8			1B	2B	3B	4B	5B	6B		
H* 1 1/2(99.99) 100.00 2 1(0.02) 15.85																	He 3 1/2 (1.38×10^{-4}) 76.18
Li 6 1(7.42) 14.72 7 3/2(92.6) 38.86	Be 9 3/2(100) 14.05											B 10 3(19.6) 10.74 11 3/2(80.4) 32.07	C 13 1/2(1.11) 25.15	N 14 1(99.6) 7.23 15 1/2(0.37) 10.14	O 17 5/2(0.04) 13.56	F 19 1/2(100) 94.09	Ne 21 3/2(0.26) 7.89
Na 23 3/2(100) 26.45	Mg 25 5/2(10.1) 6.12											Al 27 5/2(100) 26.06	Si 29 1/2(4.70) 19.87	P 31 1/2(100) 40.48	S 33 3/2(0.76) 7.68	Cl 35 3/2(75.5) 9.80 37 3/2(24.5) 8.16	Ar
K** 39 3/2(93.1) 4.67 41 3/2(6.88) 2.56	Ca 43 7/2(0.15) 6.73	Sc 45 7/2(100) 24.29	Ti 47 5/2(7.28) 5.64 49 7/2(5.51) 5.64	V 50 6(0.24) 9.97 51 7/2(99.8) 26.80	Cr 53 3/2(9.55) 5.65	Mn 55 5/2(100) 24.75	Fe 57 1/2(2.19) 8.24	Co 59 7/2(100) 23.73	Ni 61 3/2(1.19) 8.94	Cu 63 3/2(69.1) 26.53 65 3/2(30.9) 28.41	Zn 67 5/2(4.11) 6.26	Ga 69 3/2(60.4) 24.00 71 3/2(39.6) 30.50	Ge 73 9/2(7.76) 8.49	As 75 3/2(100) 17.12	Se 77 1/2(7.58) 19.07	Br 79 3/2(50.5) 25.05 81 3/2(49.5) 27.01	Kr 83 9/2(11.6) 8.85
Rb 85 5/2(72.2) 9.66 87 3/2(27.9) 32.72	Sr 87 9/2(7.02) 4.33	Y 89 1/2(100) 4.90	Zr 91 5/2(11.2) 9.30	Nb 93 9/2(100) 24.48	Mo 95 5/2(15.7) 6.51 97 5/2(9.46) 6.65	Tc 99 9/2(100) 22.51	Ru 99 5/2(12.7) 4.61 101 5/2(17.1) 5.17	Rh 103 1/2(100) 3.19	Pd 105 5/2(22.2) 4.58	Ag 107 1/2(51.8) 4.05 109 1/2(18.2) 4.65	Cd 111 1/2(12.8) 21.20 113 1/2(12.8) 22.18	In 113 9/2(4.28) 21.87 115 9/2(95.7) 21.91	Sn** 117 1/2(7.61) 35.63 119 1/2(8.58) 37.29	Sb 121 5/2(57.2) 23.93 123 7/2(42.8) 12.96	Te 123 1/2(0.89) 26.17 125 1/2(7.0) 31.55	I 127 5/2(100) 20.01	Xe 129 1/2(26.4) 27.66 131 3/2(21.2) 8.20
Cs 133 7/2(100) 13.12	Ba 135 3/2(6.59) 9.93 137 3/2(11.8) 11.11	La 138 5(0.09) 13.19 139 7/2(99.9) 14.18	Hf 177 7/2(18.5) 4.01 179 9/2(13.8) 2.52	Ta 181 7/2(100) 11.99	W 183 1/2(14.8) 4.17	Re 185 5/2(37.1) 22.53 187 5/2(62.9) 22.75	Os 187 1/2(1.64) 2.28 189 3/2(16.1) 7.77	Ir 191 3/2(37.8) 1.72 193 3/2(62.7) 1.87	Pt 195 1/2(33.8) 21.46	Au 197 3/2(100) 1.73	Hg 199 1/2(16.8) 17.91 201 3/2(13.2) 6.61	Tl 203 1/2(29.5) 57.22 205 1/2(70.5) 57.79	Pb 207 1/2(22.6) 20.86	Bi 209 9/2(100) 16.07	Po	At	Rn
Fr	Ra	Ac*															
			Lanthanoid	Ce*	Pr 141 5/2(100) 29.29	Nd 143 7/2(12.2) 5.44 145 7/2(8.3) 3.85	Pm	Sm 147 7/2(15.0) 4.18 149 7/2(13.8) 8.29	Eu 151 5/2(47.8) 24.80 153 5/2(52.2) 10.95	Gd 155 3/2(14.7) 3.82 157 3/2(15.7) 4.78	Tb 159 3/2(100) 22.7	Dy 161 5/2(18.9) 3.8 163 5/2(25.0) 4.58	Ho 165 7/2(100) 20.51	Er 167 7/2(22.9) 2.89	Tm 169 1/2(100) 8.27	Yb 171 1/2(14.3) 17.61 173 5/2(16.1) 4.85	Lu 175 7/2(97.4) 11.41 176 7(2.59) 7.87
			Actinoid	Th	Pa*	U* 235 7/2(0.72) 1.79	Np*	Pu*	Am*	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr

元素記号
質量数　核スピン
（天然同位体比）
共鳴周波数

この弱い核スピンが強磁場中で2つの状態に開裂

ゼーマン開裂

磁場の中のスピン

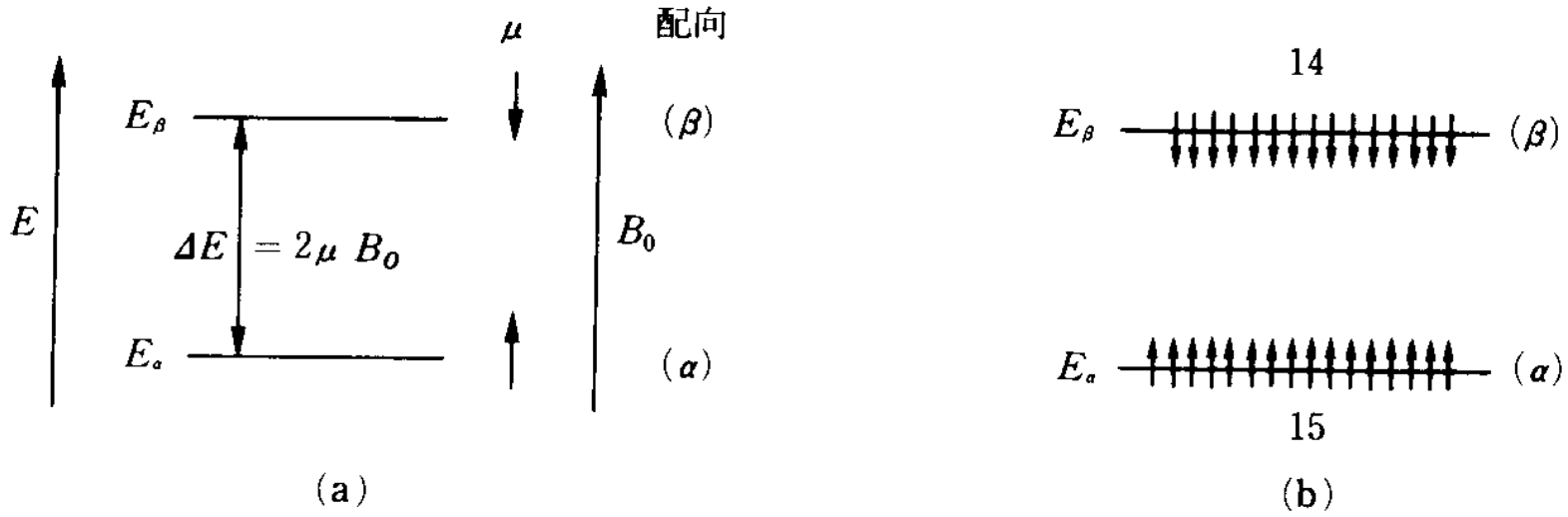
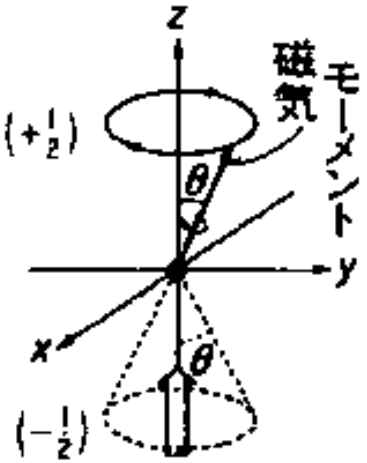
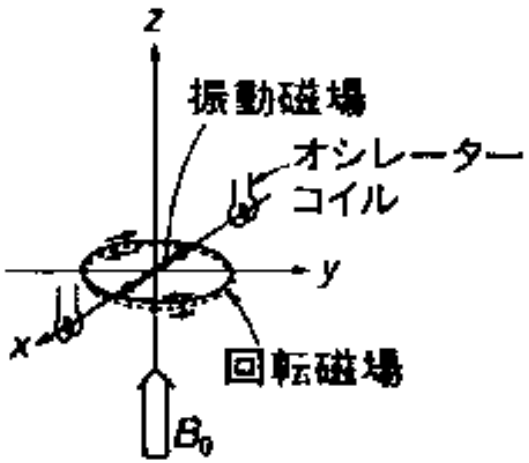


図1.1　磁場の中におかれた原子核.(a)エネルギー準位,(b)核のエネルギー準位への分布

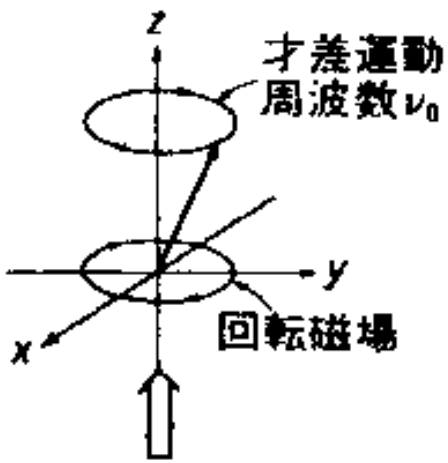
磁場の中のスピン



回転している核が B_0 の中におかれると，その磁気モーメントは z 軸に対して θ の角度になり，コマが首を振るように z 軸を中心に才差運動をする．

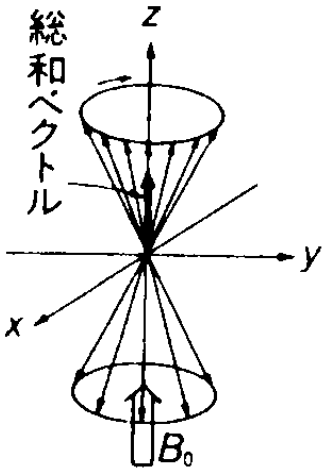


x 軸のオシレーターコイルに交流を流すと，振動磁場が生じ，これは反対方向にまわるふたつの回転磁場を合成したものと考えることができる．

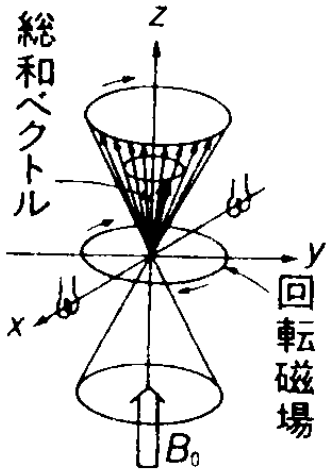


才差運動と同じ方向の回転磁場が，同じ周波数 ν_0 になるとエネルギーの吸収が起こり始める．
($\nu_0 = \gamma B_0/2\pi$，γ：磁気回転比，γB_0：角速度)

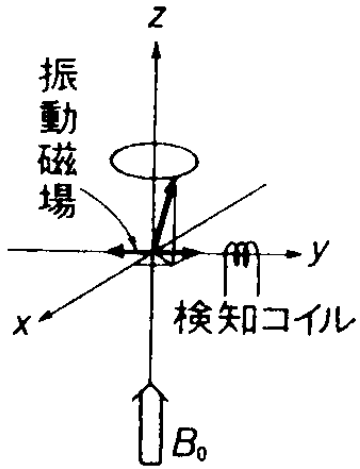
磁場の中のスピン



熱平衡状態にある多数の核の磁気モーメントをひとつの座標に示すと，そのベクトル和は xy 軸上は互いに打ち消され，$+1/2$ 核が $-1/2$ 核より多いので z 軸上のみの総和ベクトルになる．

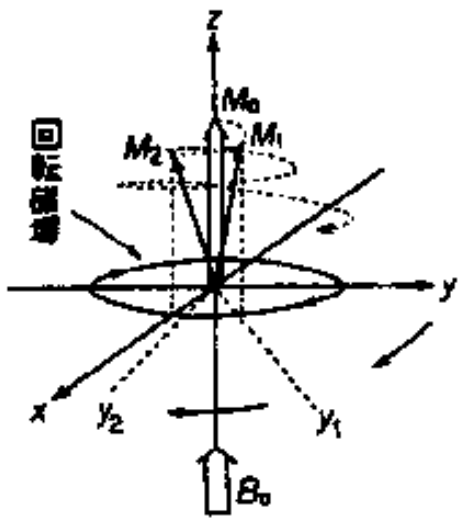


共鳴周波数の回転磁場が照射されると，個々の核スピンの位相が同調して，磁気モーメントが一方にかたよって回転するので総和ベクトルは傾き，これが z 軸を中心に同じ周波数で才差運動をする．

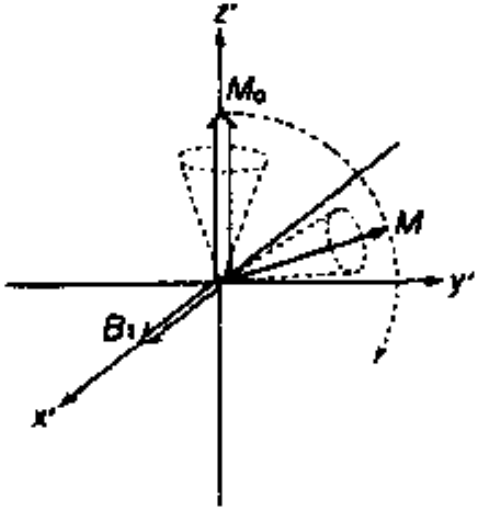


総和ベクトルの才差運動は，xy 面上にベクトル成分をもち，y 軸上に振動磁場を与えるので検知コイルに誘起電流を生じる．この電流から NMR 信号(シグナル)が得られる．

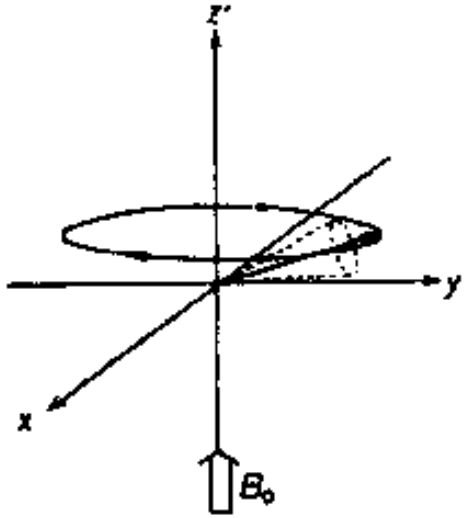
磁場の中のスピン



個々の核の磁気モーメントの総和ベクトル M_0 は，回転磁場が作用するとらせん状に z 軸を回る．これを，z 軸を中心に回転磁場と同じ角速度で回る座標系で観測すると，M_0 は常に y 軸上にあることになる．

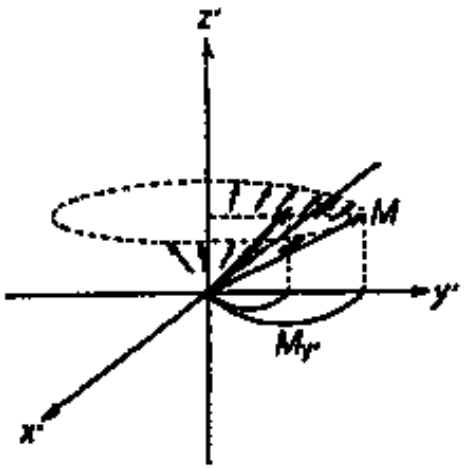


左図を回転座標系（x' y' z'）で示すと回転磁場は B_1 になり，M_0 は B_1 の磁場* によって x 軸を中心に才差運動をすることになるので y' z' 面を倒れてゆく．このとき点線で示した個々の磁気モーメントも当然 M_0 と共に倒れる．

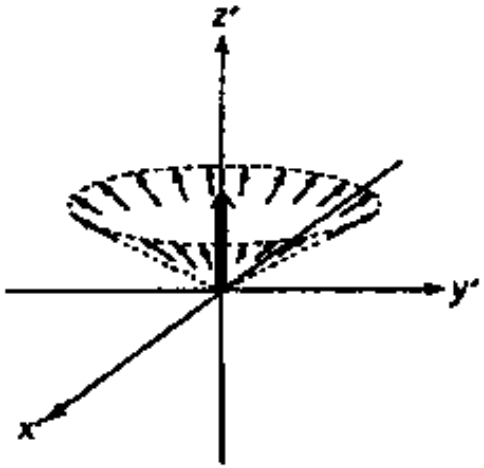


M_0 が一定角倒れた後に回転磁場を切ると，再び B_0 の作用によって M_0 は z 軸を中心に才差運動を始める．M_0 周辺の個々の磁気モーメントも z 軸を回転しながら，だんだんに位相がずれて分散して回転するようになる．

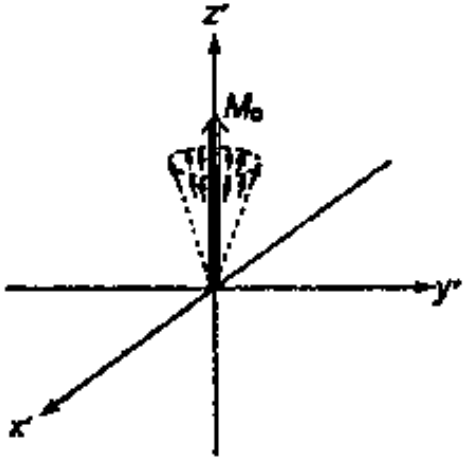
磁場の中のスピン



M_0 の才差運動を回転座標系で観測すると，M_0 付近にあった個々の磁気モーメントが位相のずれで才差運動の軌道上に分散してゆくので，M_0 の y' 軸上の成分 $M_{y'}$ はだんだんに減少してゆく．

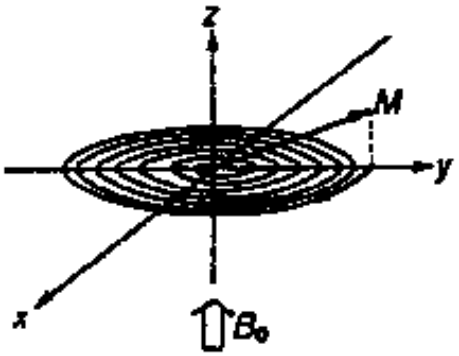


個々の磁気モーメントの才差運動が才差軌道上に均一に分布すると $M_{y'}$ 成分は0になり，$M_{z'}$ 成分のみが残る．この $M_{y'}$ 成分の減少を横緩和（緩和時間 T_2）という．

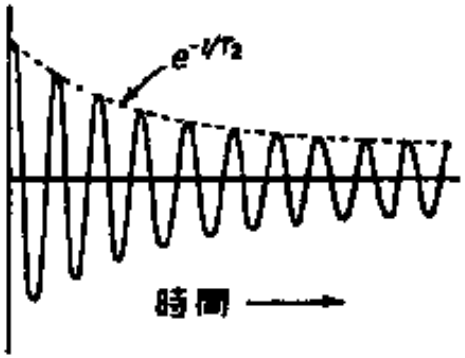


横緩和が始まると同時に，これより遅いが $M_{z'}$ 成分もまた元の状態に復元してゆく．これを縦緩和（緩和時間 T_1）という．

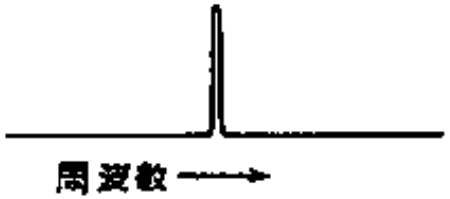
磁場の中のスピン



$M_{y'}$ は y' 軸上を減衰してゆくが，これを固定座標系で見ると渦巻状に減衰してゆくことになる．

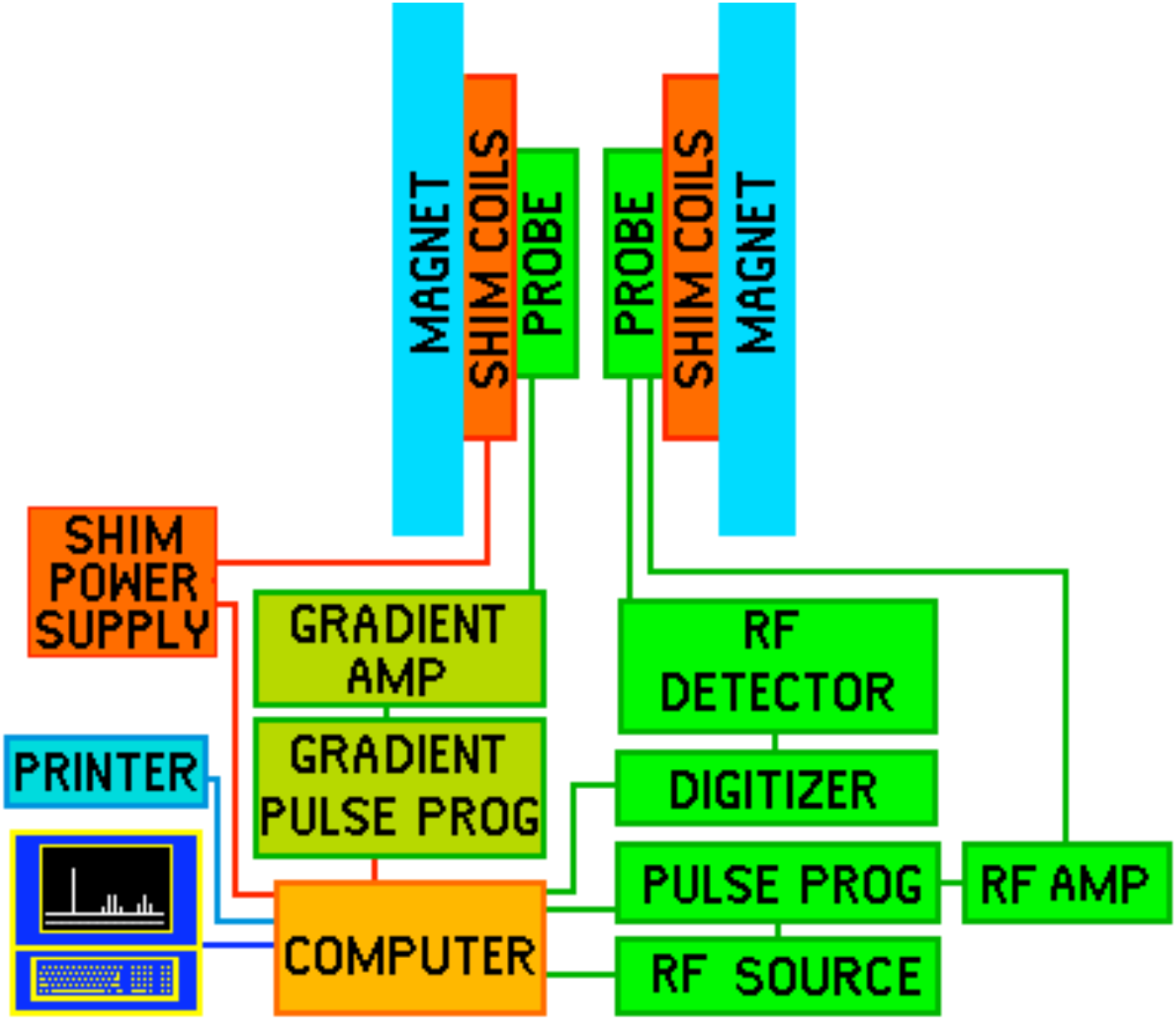


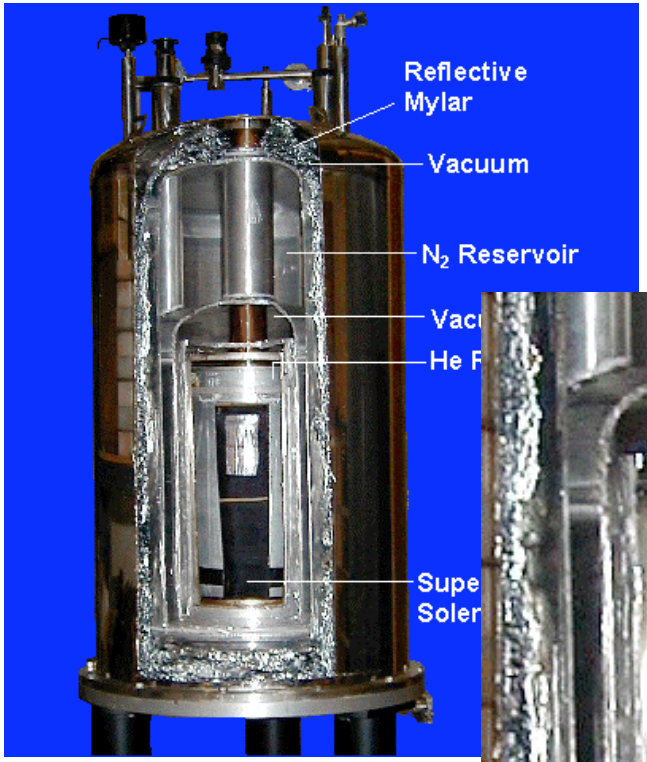
y 軸上の検知器には一定の周期をもち指数関数的に減衰する振動（これをFID 信号* という）が得られる．

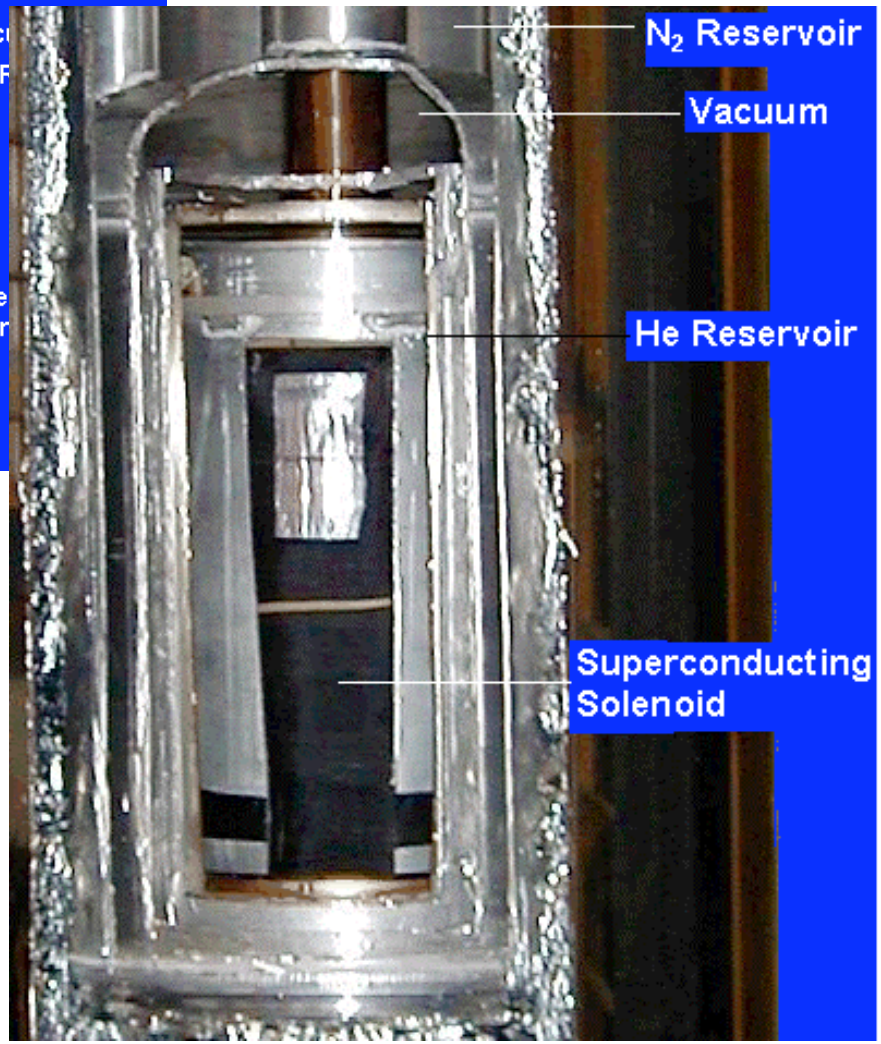


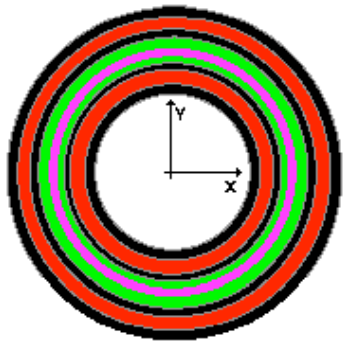
FID 信号から周波数とその強度が求まり，周波数座標に記録すると周波数掃引をした結果と同じになる．

装置の概略


MAGNET
SHIM COILS
PROBE
PROBE
SHIM COILS
MAGNET
SHIM POWER SUPPLY
GRADIENT AMP
GRADIENT PULSE PROG
RF DETECTOR
DIGITIZER
PRINTER
PULSE PROG
RF AMP
COMPUTER
RF SOURCE

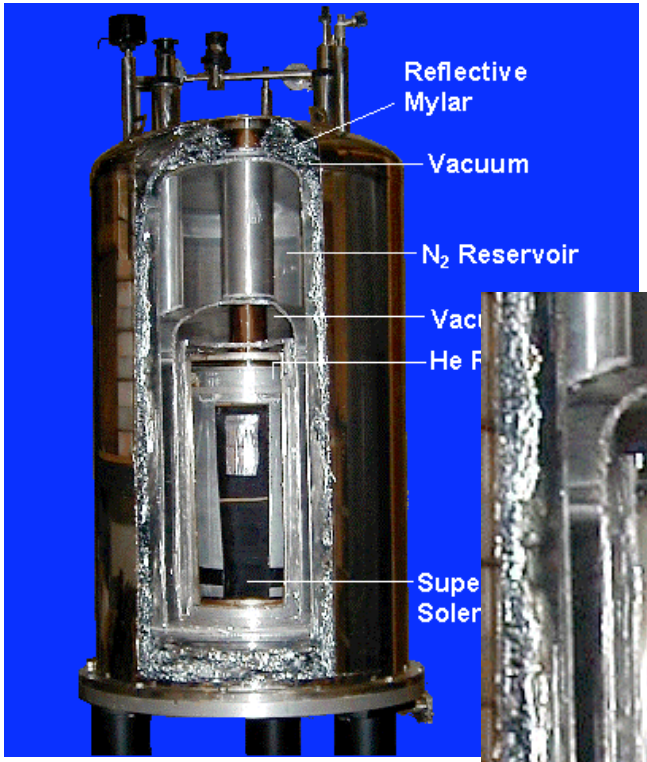


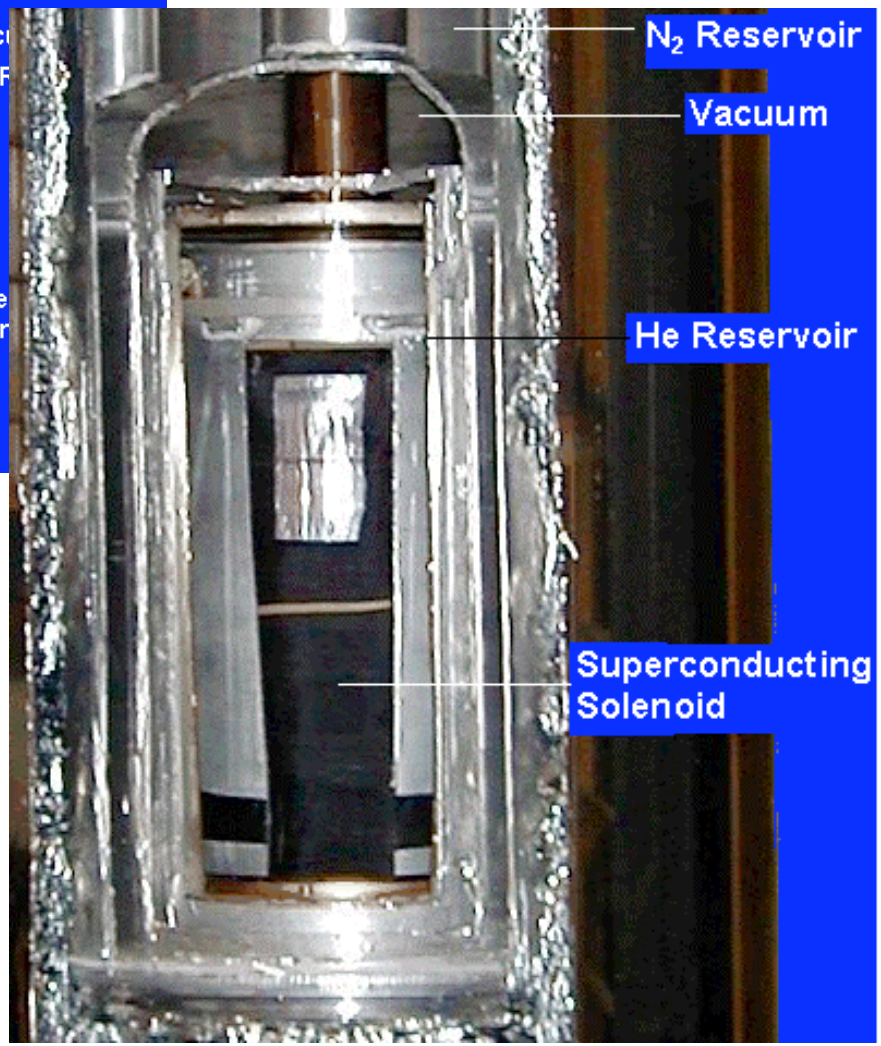


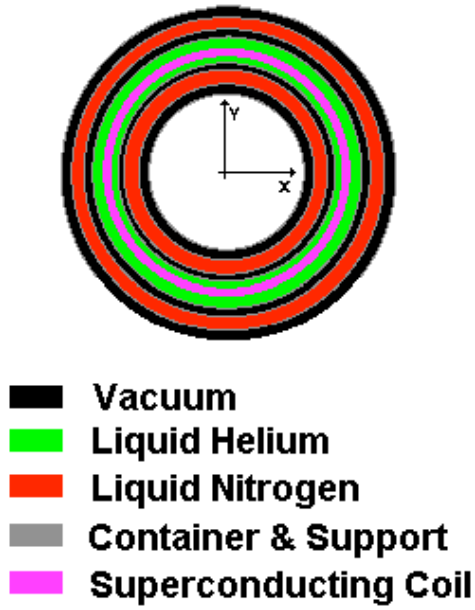


- Vacuum
- Liquid Helium
- Liquid Nitrogen
- Container & Support
- Superconducting Coil

コイルは大電流が流れている
超伝導が破れるとクエンチする。



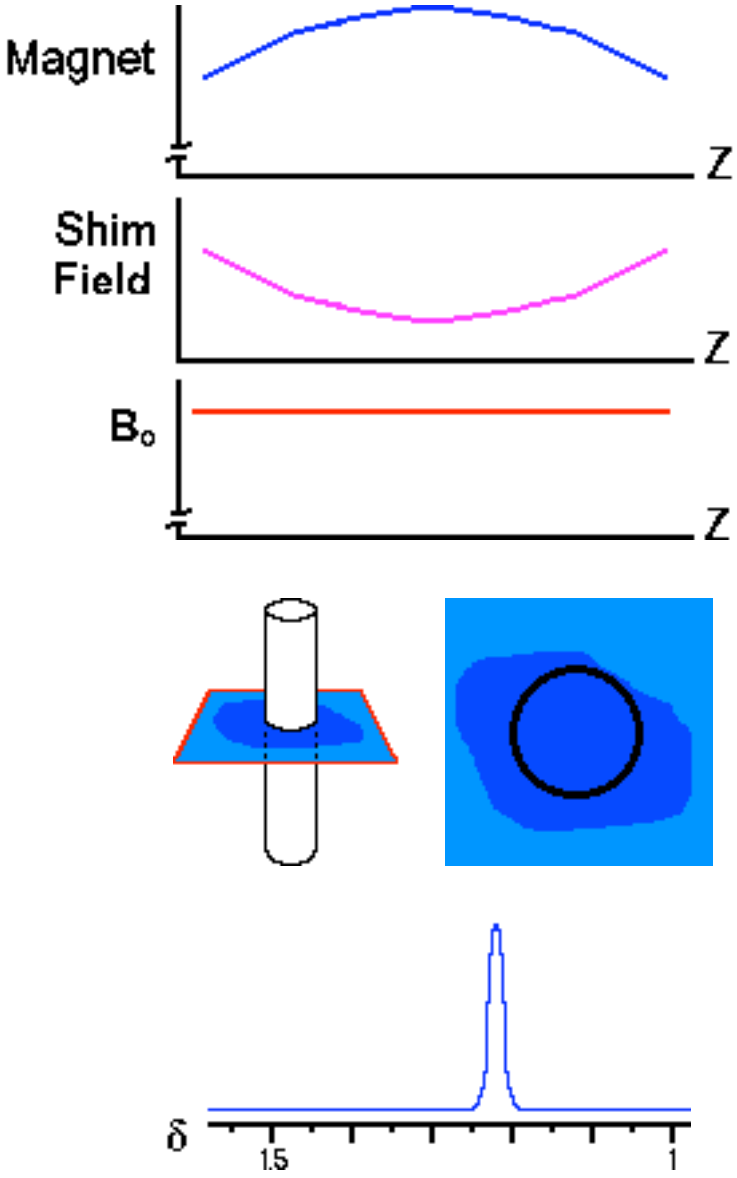


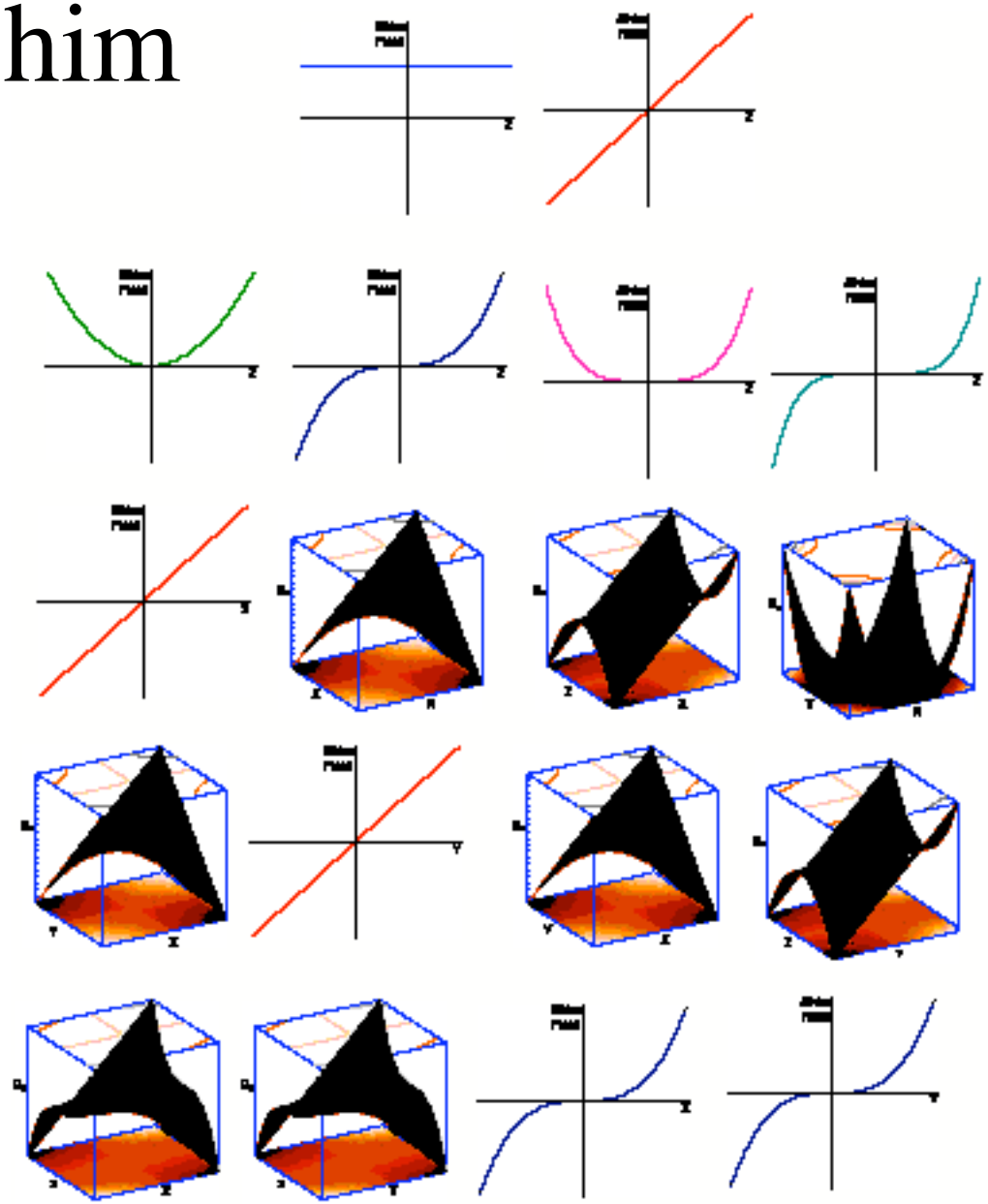


とてつもなく
強力な空気砲

誤った行為は
危険！

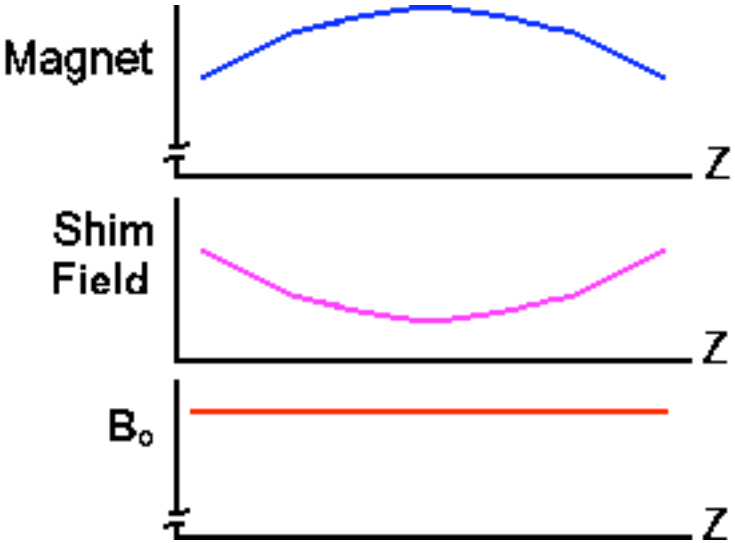
Shim

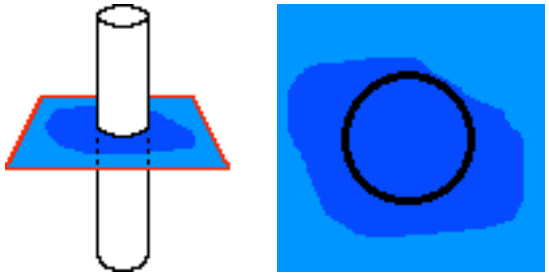


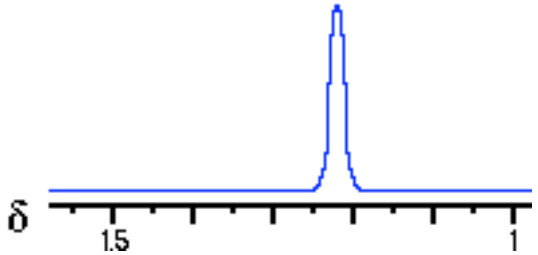


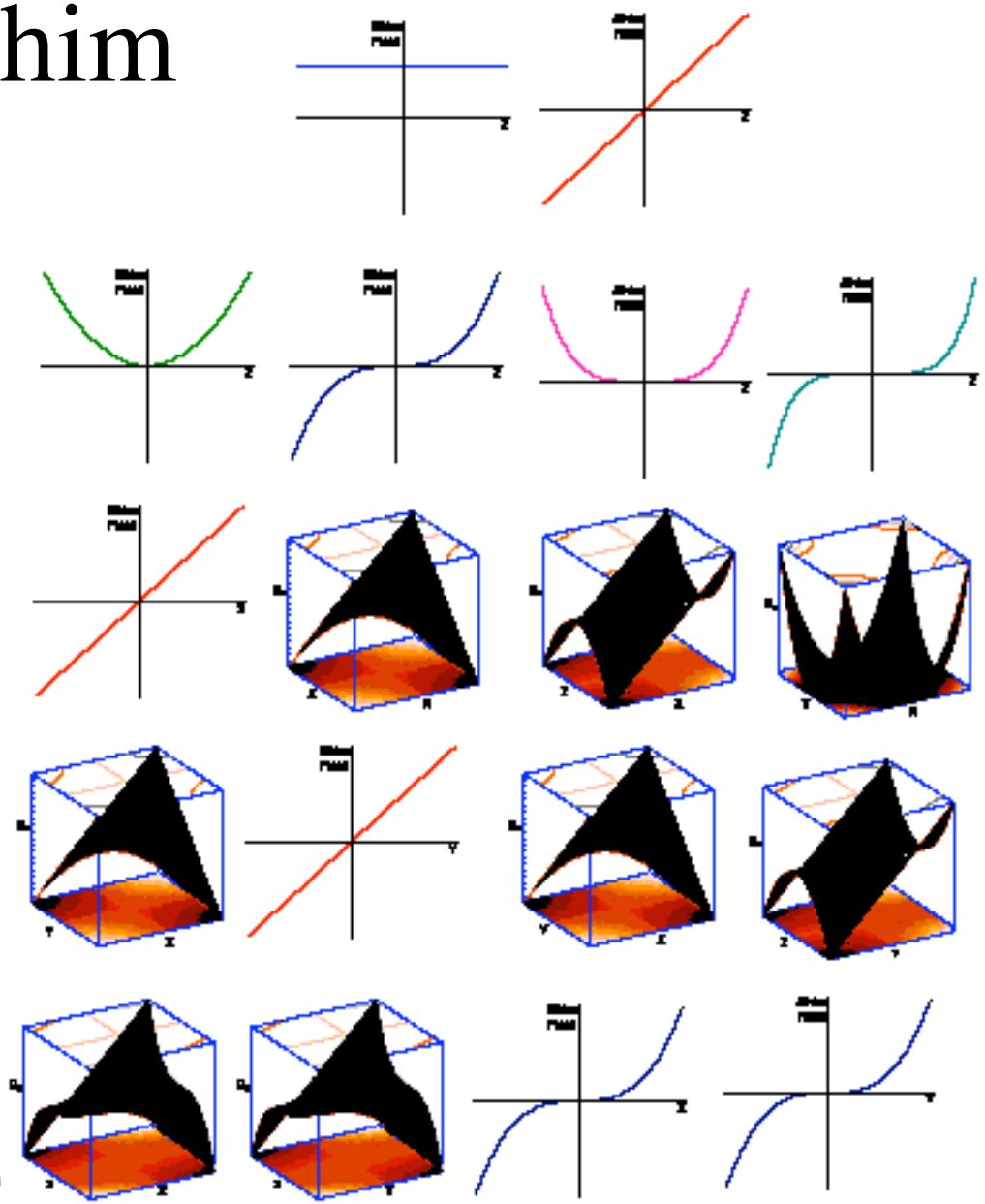
磁場を均一に保つ

Shim









細い細い銀線、錆びたらOUT

磁場の均一性

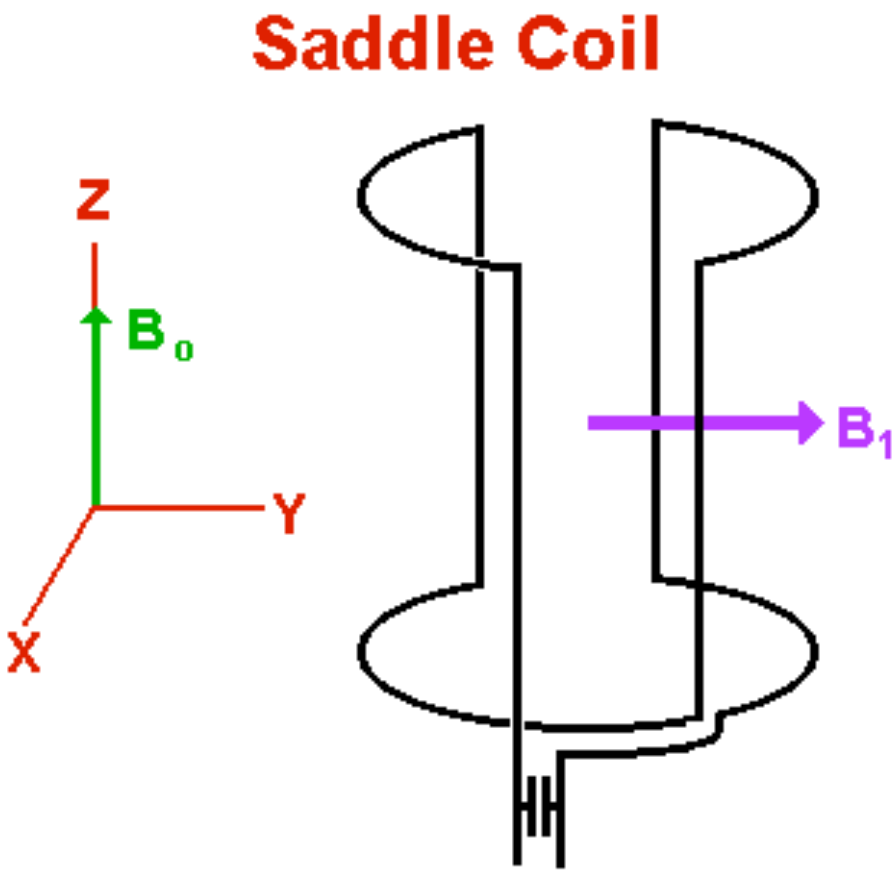
- 600 MHzで0.1 Hzの精度・正確さということは…

→1/6,000,000,000の精度（６０億分の１）

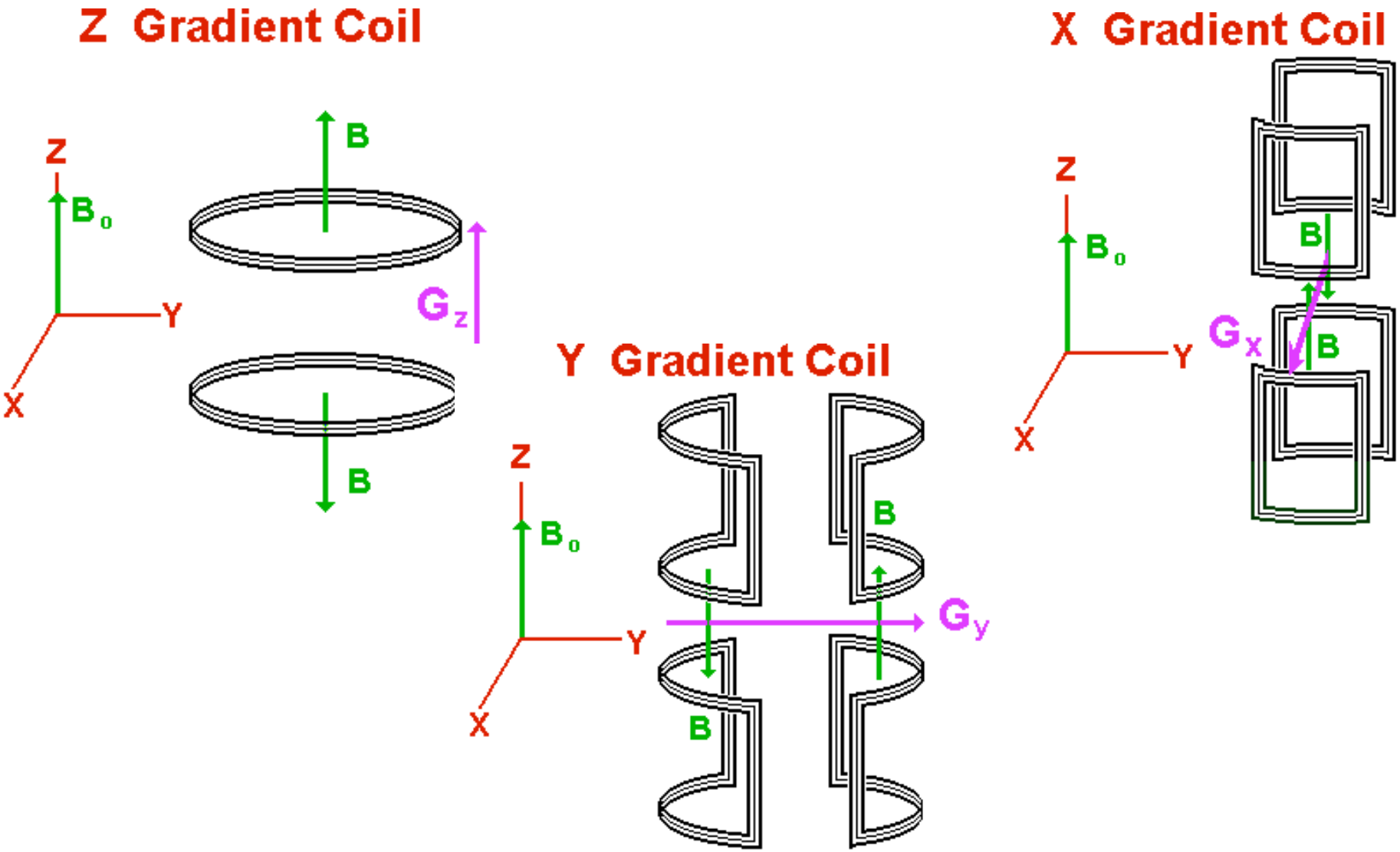
地球一周４万キロに対して6.6 mmの精度！

超精密なのだ！

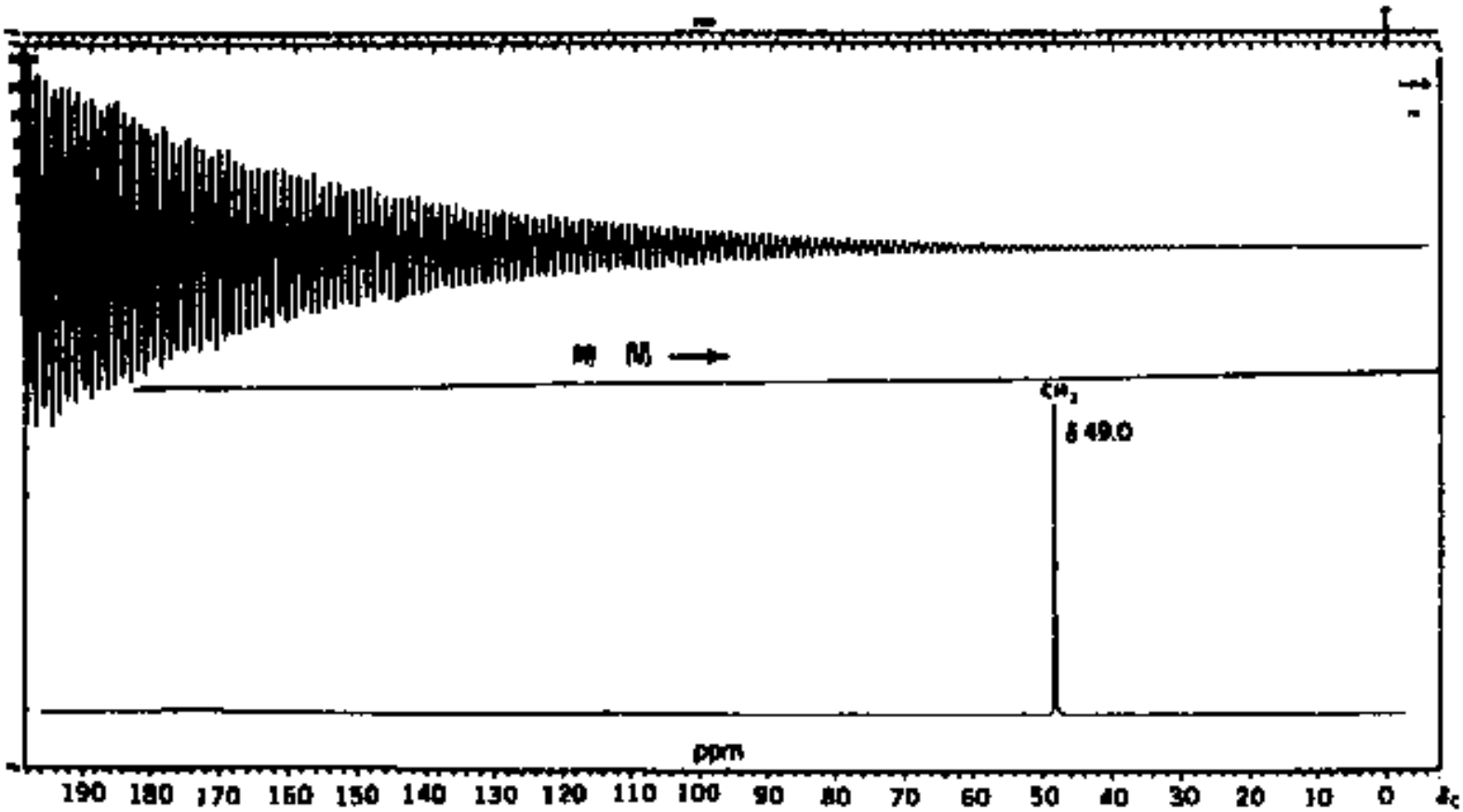
RF coil



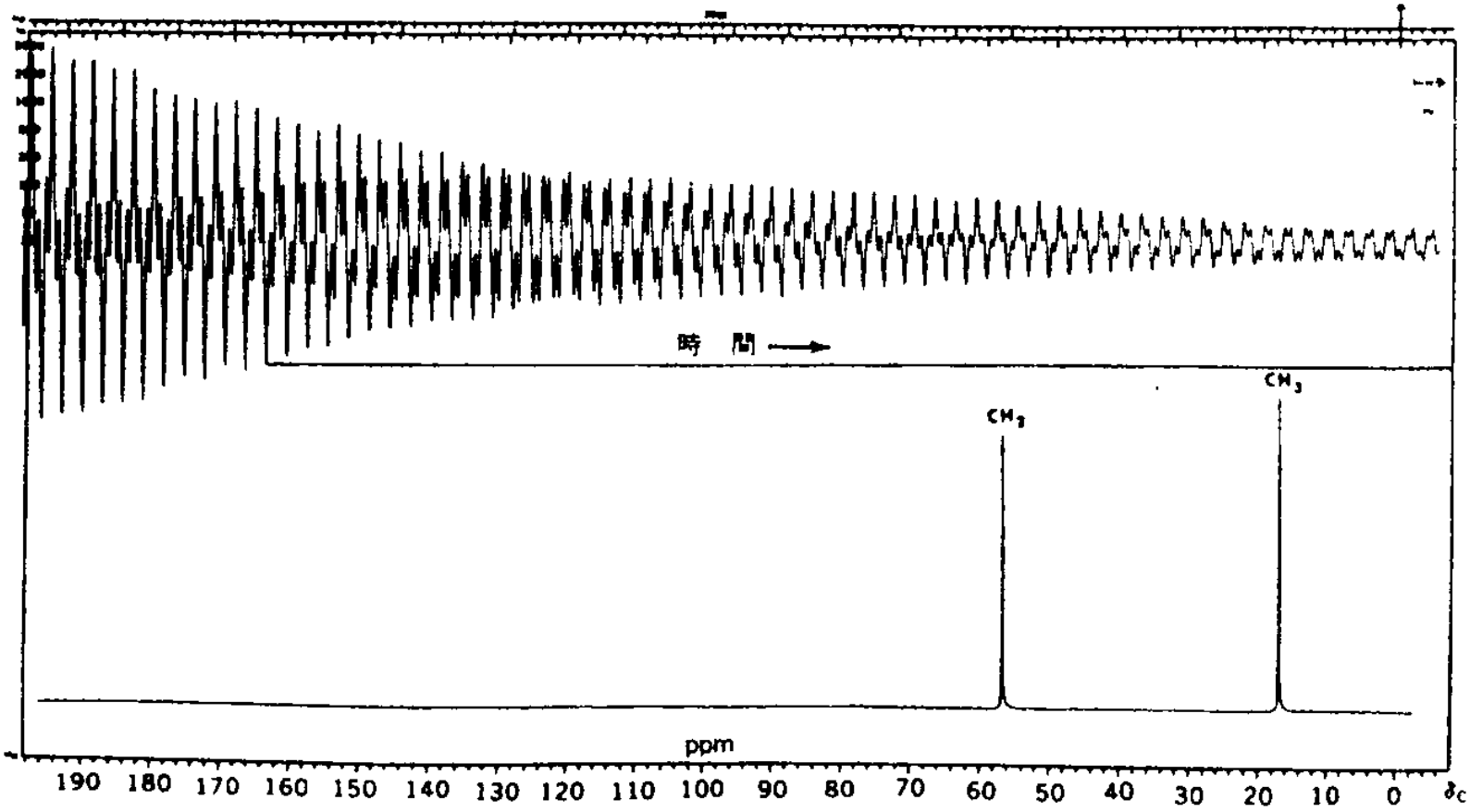
Gradient Coils



FID


δ 49.0
ppm
190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0

FID


時間
CH3
CH3
ppm
190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
δc

得られる情報

得られる情報

- 核種の存在
- 化学シフト
- Jカップリング
- 積分値
- 線幅

測定可能な核種

Table 1.1 Nuclear properties of nuclei important for the n.m.r. spectroscopy of organic compounds

Nucleus	Spin quan-number, I	Magnetic moment, μ (units of μ_N)	Magneto-gyric ratio, γ (10^8 rad T^{-1} s^{-1})	Resonance frequency ν_0 (MHz at a field of 1 T)	Relative sensi-tivity at constant field	Natural abun-dance (%)	Quadrupole moment, Q ($e\times10^{-28}$ m^2)
^{1}H	$\frac{1}{2}$	2.79277	2.675	42.577	1.000	99.98	0.003
^{2}H	1	0.85735	0.411	6.536	0.009	0.0156	0.111
^{10}B	3	1.8007	0.288	4.575	0.02	18.83	0.036
^{11}B	$\frac{3}{2}$	2.6880	0.858	13.660	0.165	81.17	—
^{13}C	$\frac{1}{2}$	0.70216	0.673	10.705	0.016	1.108	0.02
^{14}N	1	0.40369	0.193	3.076	0.001	99.635	—
^{15}N	$\frac{1}{2}$	−0.28298	−0.271	4.315	0.001	0.365	−0.004
^{17}O	$\frac{5}{2}$	−1.8930	−0.363	5.772	0.029	0.037	—
^{19}F	$\frac{1}{2}$	2.6273	2.517	40.055	0.834	100.0	—
^{29}Si	$\frac{1}{2}$	−0.55492	−0.531	8.460	0.079	4.70	—
^{31}P	$\frac{1}{2}$	1.1316	1.083	17.235	0.066	100.0	—

測定可能な核種

実効的測定感度：R_x，共鳴周波数：ν_x，核スピン：I_x，同位体存在比：a_x

$$R_x \propto \nu_x^3 I_x (I_x+1) a_x$$

^{1}H の R_x = 100 として

^{13}C = 0.017

^{19}F = 78.1

^{31}P = 6.6

^{2}D = 0.0002

表 1. 核磁気モーメントを持つ安定同位体の性質 ***

表 1 の脚注

* 表 1 には含まれないが，比較的長寿命の放射性同位体でＮＭＲの対象となるものに次のものがある（同位体（核スピン（半減期）共鳴周波数））。

^{3}H（1/2（12.33 y）106.66），^{141}Ce（7/2（32.5 d）4.9），^{227}Ac（3/2（21.77 y）13.2），^{231}Pa（3/2（3.28×10^{4} y）23.39），^{233}U（5/2（1.59×10^{5} y）1.79），^{237}Np（5/2（2.14×10^{6} y）42），^{239}Pu（1/2（2.41×10^{4} y）7.16），^{241}Pu（5/2（14.4 y）4.91），^{241}Am（5/2（433 y）11.32），^{243}Am（5/2（7.37×10^{3} y）11）

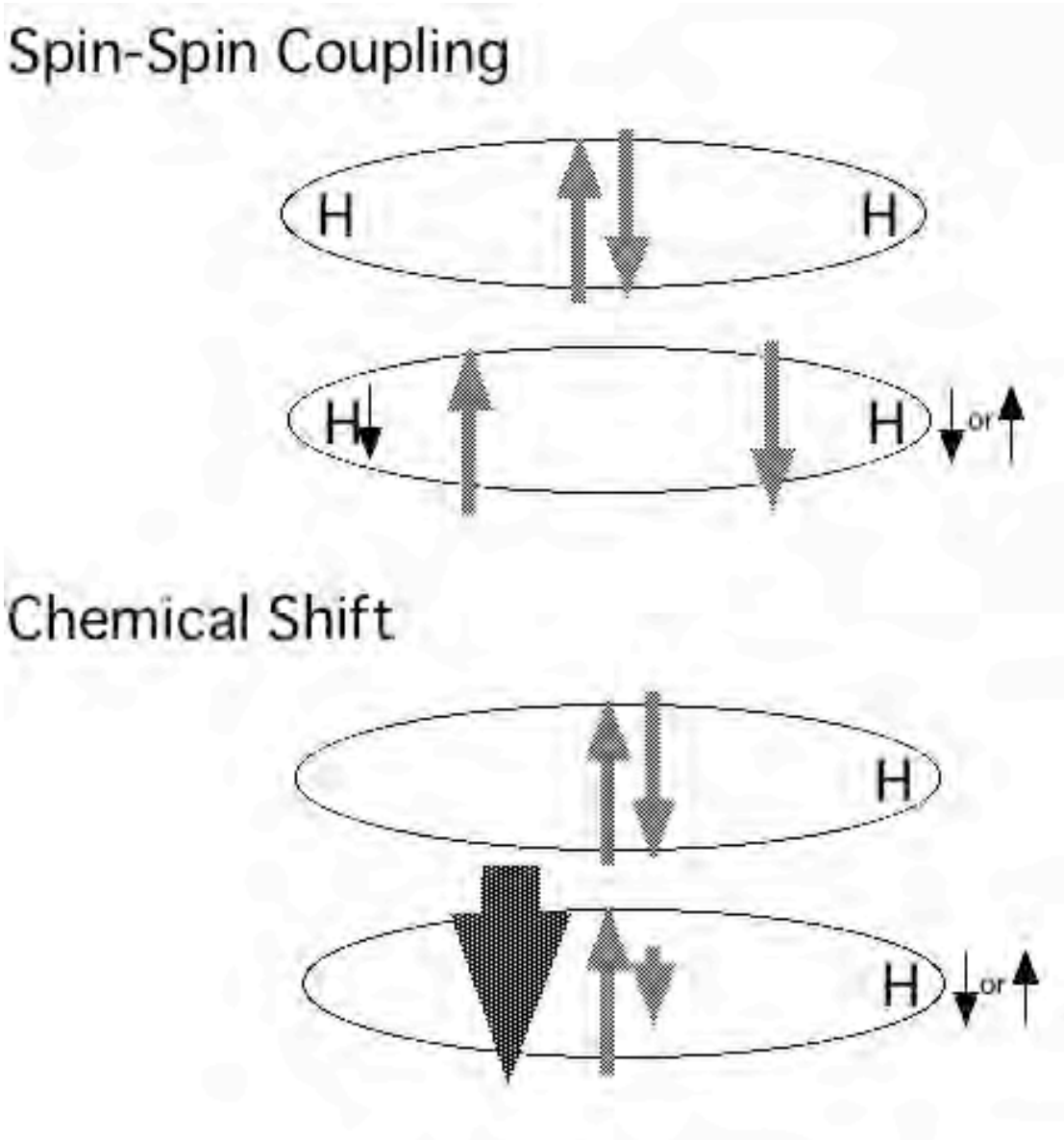
** もう一つ磁気共鳴核があるが，あまり使われないもの（同位体（核スピン（天然同位体比）共鳴周波数））。^{40}K（4（0.012）5.80），^{115}Sn（1/2（0.35）32.86）。

*** 共鳴周波数はＴＭＳの ^{1}H が 100 MHz で共鳴する磁場 2.3487 T における値，天然存在比は％表示である。

1A	2A	3A	4A	5A	6A	7A	8			1B	2B	3B	4B	5B	6B		
H* 1 1/2(99.99) 100.00 2 1(0.02) 15.85																	He 3 1/2 (1.38×10^{-4}) 76.18
Li 6 1(7.42) 14.72 7 3/2(92.6) 38.86	Be 9 3/2(100) 14.05											B 10 3(19.6) 10.74 11 3/2(80.4) 32.07	C 13 1/2(1.11) 25.15	N 14 1(99.6) 7.23 15 1/2(0.37) 10.14	O 17 5/2(0.04) 13.56	F 19 1/2(100) 94.09	Ne 21 3/2(0.26) 7.89
Na 23 3/2(100) 26.45	Mg 25 5/2(10.1) 6.12											Al 27 5/2(100) 26.06	Si 29 1/2(4.70) 19.87	P 31 1/2(100) 40.48	S 33 3/2(0.76) 7.68	Cl 35 3/2(75.5) 9.80 37 3/2(24.5) 8.16	Ar
K** 39 3/2(93.1) 4.67 41 3/2(6.88) 2.56	Ca 43 7/2(0.15) 6.73	Sc 45 7/2(100) 24.29	Ti 47 5/2(7.28) 5.64 49 7/2(5.51) 5.64	V 50 6(0.24) 9.97 51 7/2(99.8) 26.80	Cr 53 3/2(9.55) 5.65	Mn 55 5/2(100) 24.75	Fe 57 1/2(2.19) 8.24	Co 59 7/2(100) 23.73	Ni 61 3/2(1.19) 8.94	Cu 63 3/2(69.1) 26.53 65 3/2(30.9) 28.41	Zn 67 5/2(4.11) 6.26	Ga 69 3/2(60.4) 24.00 71 3/2(39.6) 30.50	Ge 73 9/2(7.76) 8.49	As 75 3/2(100) 17.12	Se 77 1/2(7.58) 19.07	Br 79 3/2(50.5) 25.05 81 3/2(49.5) 27.01	Kr 83 9/2(11.6) 8.85
Rb 85 5/2(72.2) 9.66 87 3/2(27.9) 32.72	Sr 87 9/2(7.02) 4.33	Y 89 1/2(100) 4.90	Zr 91 5/2(11.2) 9.30	Nb 93 9/2(100) 24.48	Mo 95 5/2(15.7) 6.51 97 5/2(9.46) 6.65	Tc 99 9/2(100) 22.51	Ru 99 5/2(12.7) 4.61 101 5/2(17.1) 5.17	Rh 103 1/2(100) 3.19	Pd 105 5/2(22.2) 4.58	Ag 107 1/2(51.8) 4.05 109 1/2(18.2) 4.65	Cd 111 1/2(12.8) 21.20 113 1/2(12.8) 22.18	In 113 9/2(4.28) 21.87 115 9/2(95.7) 21.91	Sn** 117 1/2(7.61) 35.63 119 1/2(8.58) 37.29	Sb 121 5/2(57.2) 23.93 123 7/2(42.8) 12.96	Te 123 1/2(0.89) 26.17 125 1/2(7.0) 31.55	I 127 5/2(100) 20.01	Xe 129 1/2(26.4) 27.66 131 3/2(21.2) 8.20
Cs 133 7/2(100) 13.12	Ba 135 3/2(6.59) 9.93 137 3/2(11.8) 11.11	La 138 5(0.09) 13.19 139 7/2(99.9) 14.18	Hf 177 7/2(18.5) 4.01 179 9/2(13.8) 2.52	Ta 181 7/2(100) 11.99	W 183 1/2(14.8) 4.17	Re 185 5/2(37.1) 22.53 187 5/2(62.9) 22.75	Os 187 1/2(1.64) 2.28 189 3/2(16.1) 7.77	Ir 191 3/2(37.8) 1.72 193 3/2(62.7) 1.87	Pt 195 1/2(33.8) 21.46	Au 197 3/2(100) 1.73	Hg 199 1/2(16.8) 17.91 201 3/2(13.2) 6.61	Tl 203 1/2(29.5) 57.22 205 1/2(70.5) 57.79	Pb 207 1/2(22.6) 20.86	Bi 209 9/2(100) 16.07	Po	At	Rn
Fr	Ra	Ac*															
			Lanthanoid	Ce*	Pr 141 5/2(100) 29.29	Nd 143 7/2(12.2) 5.44 145 7/2(8.3) 3.85	Pm	Sm 147 7/2(15.0) 4.18 149 7/2(13.8) 8.29	Eu 151 5/2(47.8) 24.80 153 5/2(52.2) 10.95	Gd 155 3/2(14.7) 3.82 157 3/2(15.7) 4.78	Tb 159 3/2(100) 22.7	Dy 161 5/2(18.9) 3.8 163 5/2(25.0) 4.58	Ho 165 7/2(100) 20.51	Er 167 7/2(22.9) 2.89	Tm 169 1/2(100) 8.27	Yb 171 1/2(14.3) 17.61 173 5/2(16.1) 4.85	Lu 175 7/2(97.4) 11.41 176 7(2.59) 7.87
			Actinoid	Th	Pa*	U* 235 7/2(0.72) 1.79	Np*	Pu*	Am*	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr

元素記号
質量数　核スピン
（天然同位体比）
共鳴周波数

化学シフトとカップリング



化学シフト

Chemical Shift

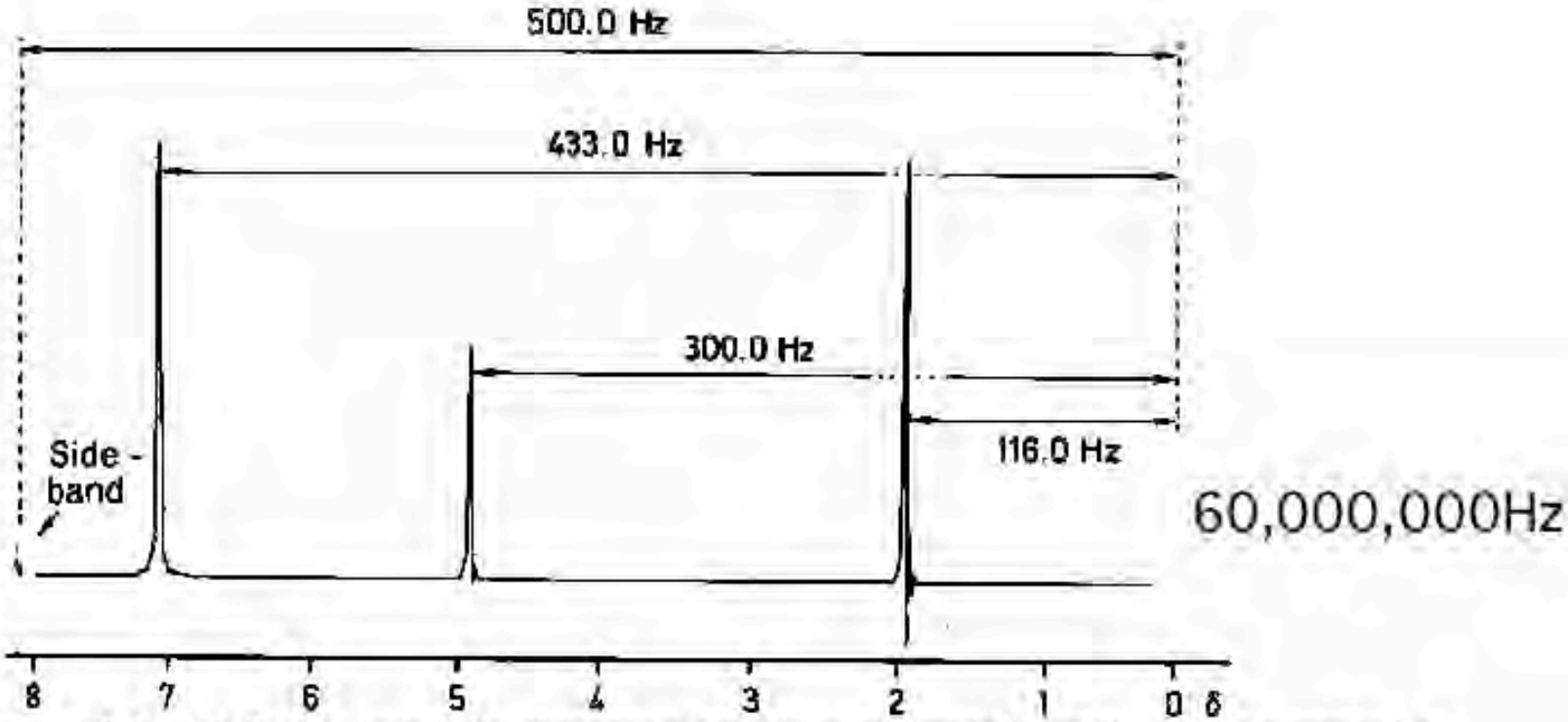
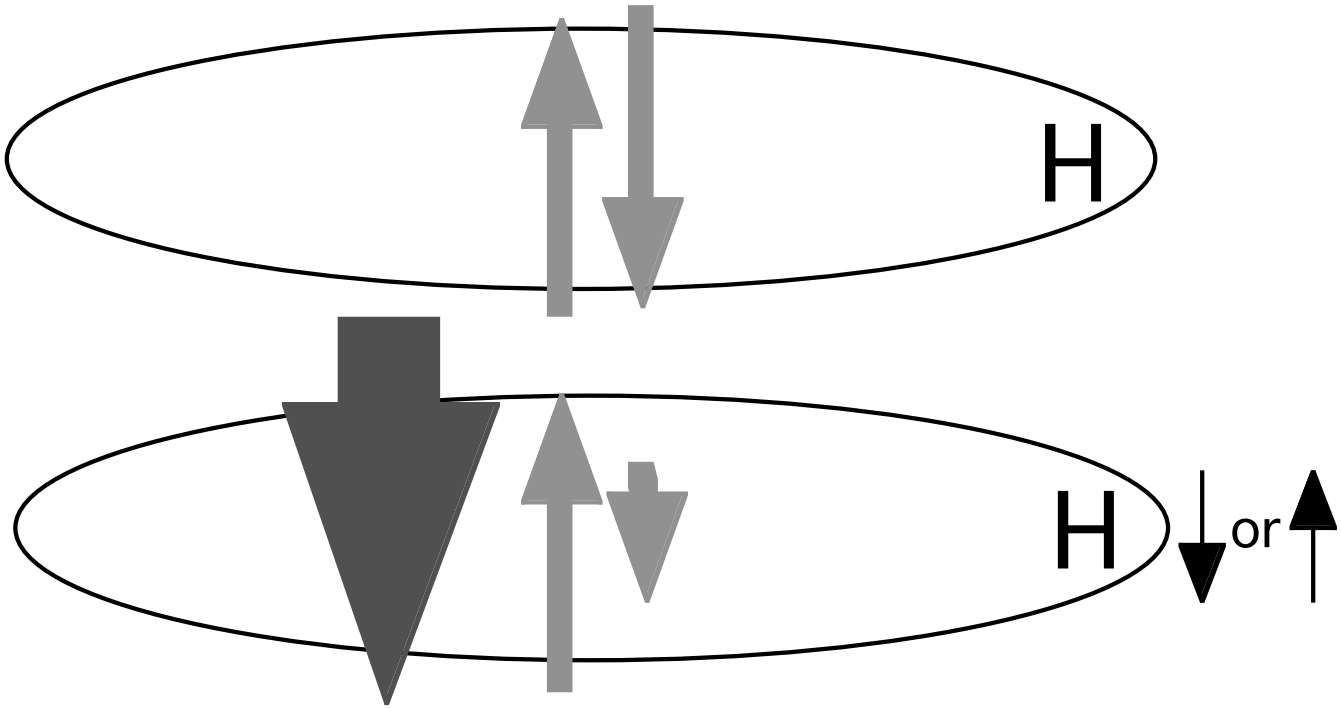


Figure 2.3 (a) Proton magnetic resonance spectrum of benzyl acetate in the presence of tetramethylsilane as an internal standard. (b) Proton magnetic resonance spectrum of benzyl acetate with side band callibration; 60 MHz

化学シフト



化学シフト

電子の量の影響

	CH_3F	CH_3Cl	CH_3Br	CH_3I	CH_3H
$\delta(CH_3)$	4.13	2.84	2.45	1.98	0.13
χ(Pauling)	4.0	3.0	2.8	2.5	2.1

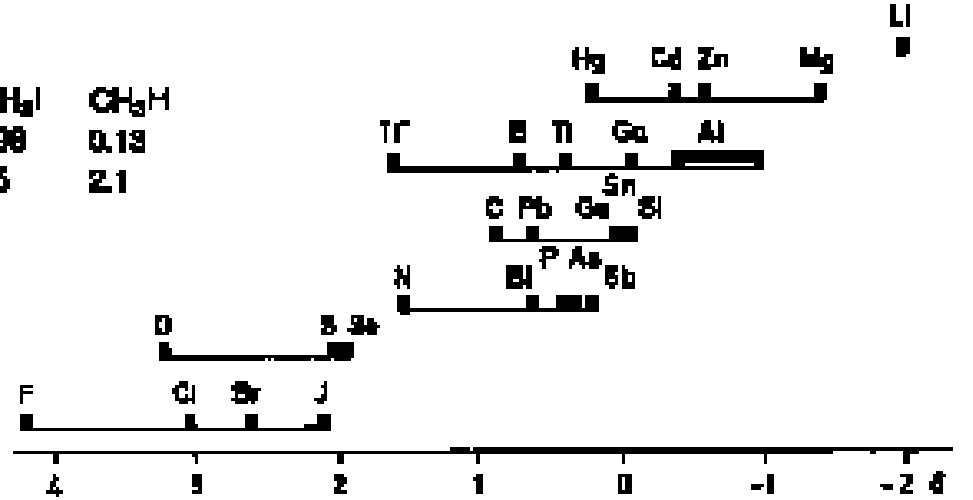


Figure 4.2 Proton resonances of the methyl derivatives of the representative e
Ref. 1)

化学シフト

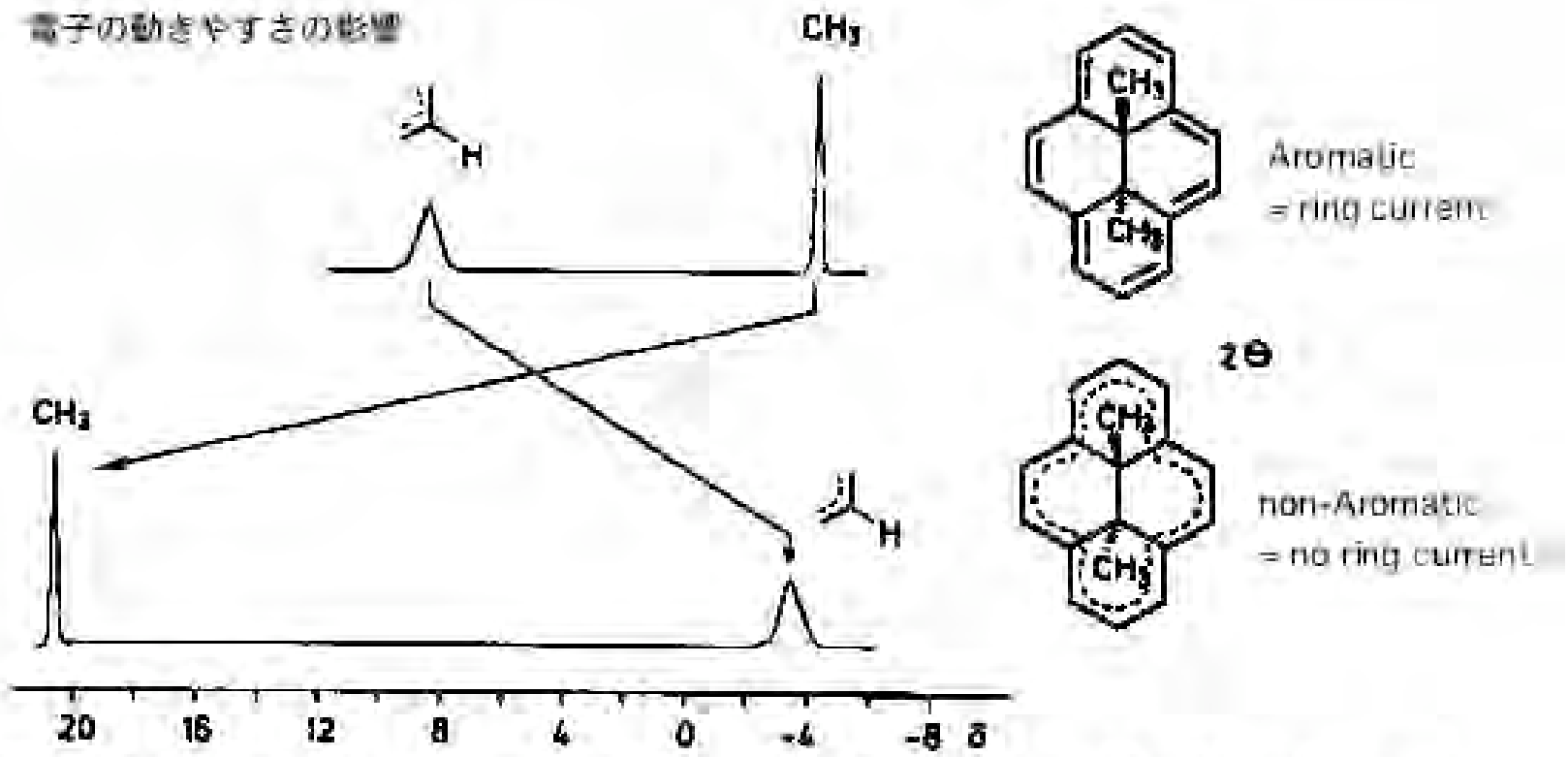
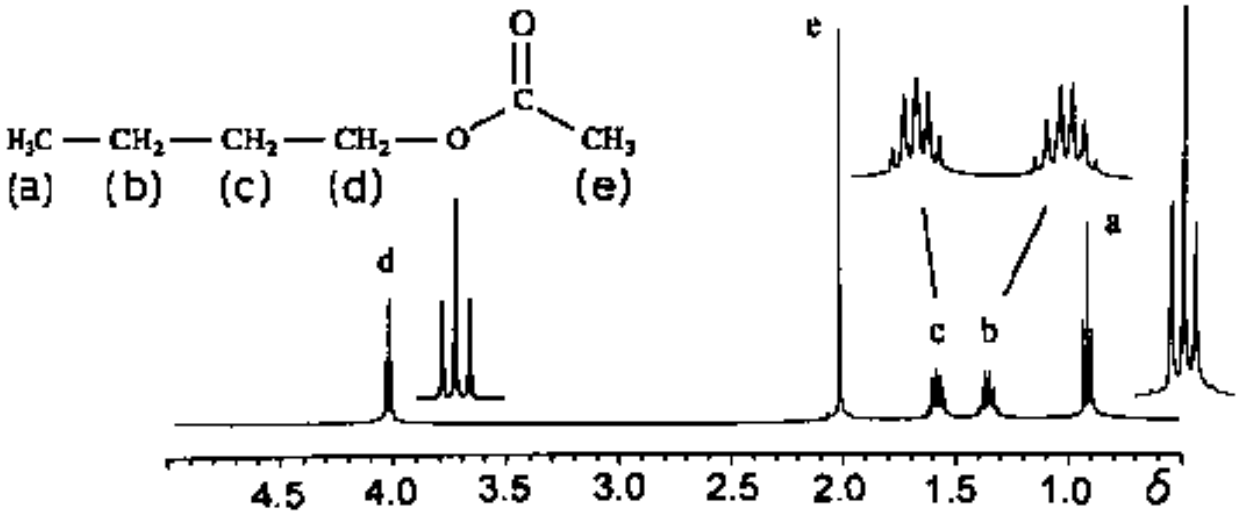
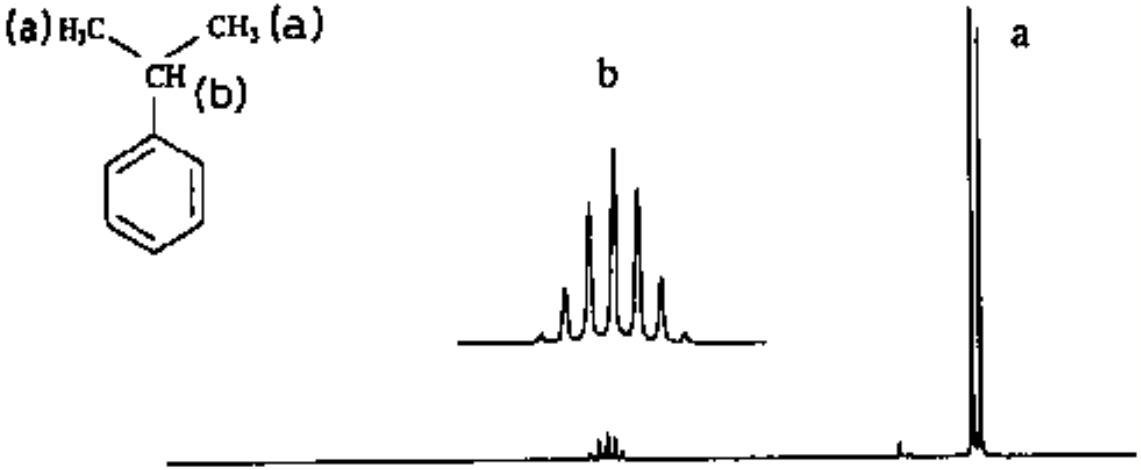


Figure 4.13 Schematic comparison of n.m.r. spectra of the annulenes 25 and 27 with 14 and 16 π-electrons, respectively

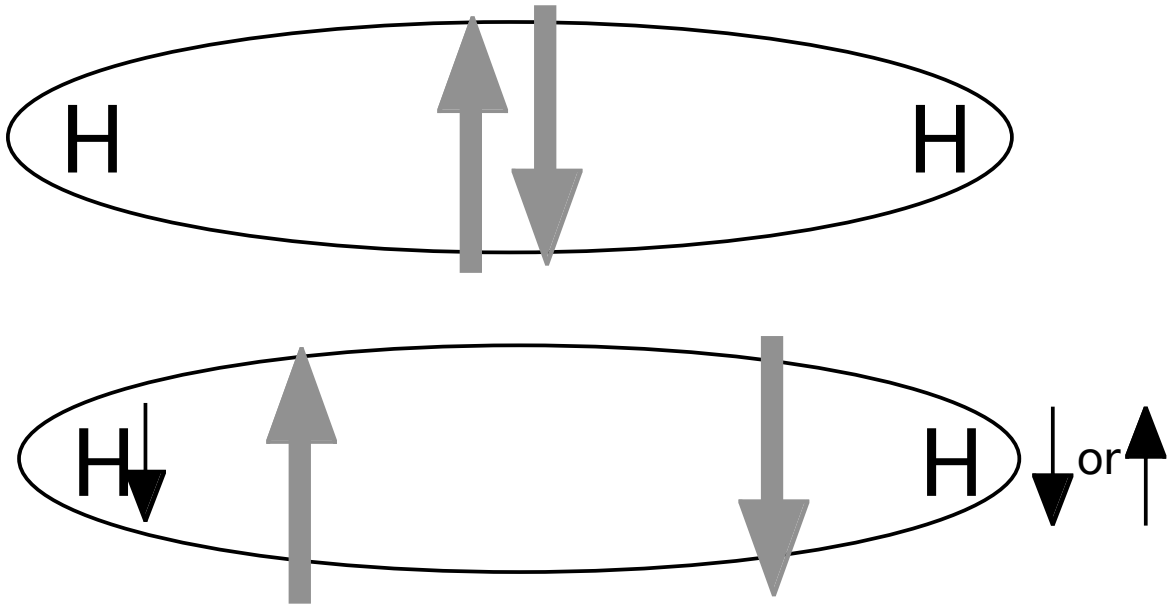
Ｊカップリング


H3C — CH2 — CH2 — CH2 — O — C(=O) — CH3
(a) (b) (c) (d) (e)
d
e
c
b
a
4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 δ


(a) H3C
CH3 (a)
CH (b)
b
a

J カップリング

Spin-Spin Coupling



Ｊカップリング

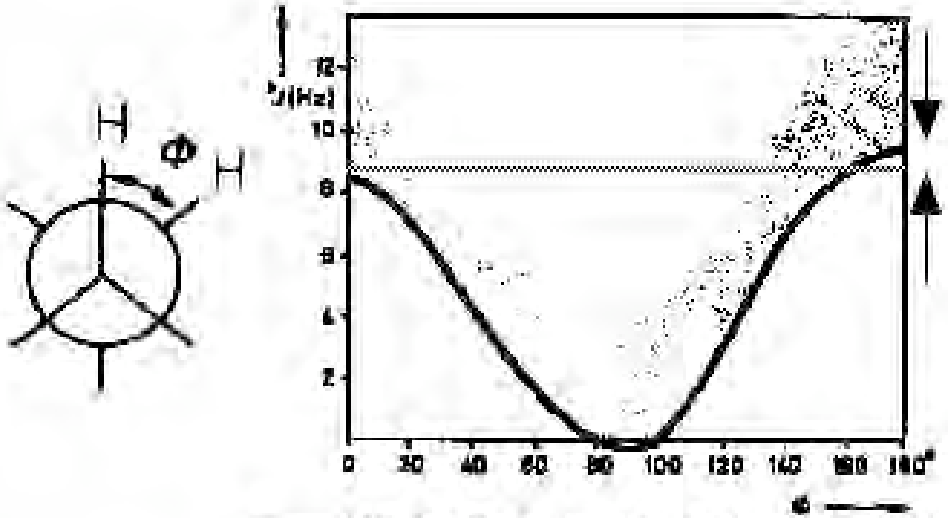


Figure 4.22 The Karplus curve for the dependence of vicinal H – H coupling on the dihedral angle Φ: line, theoretical curve; shaded area, range of empirical results

Q1：90°ではJ=coupling=0となる。何故か？

Q2：0°と180°とではJ=couplingの大きさが異なる。何故か？

分子の構造と軌道の重なりの立場から説明せよ

Ｊカップリング

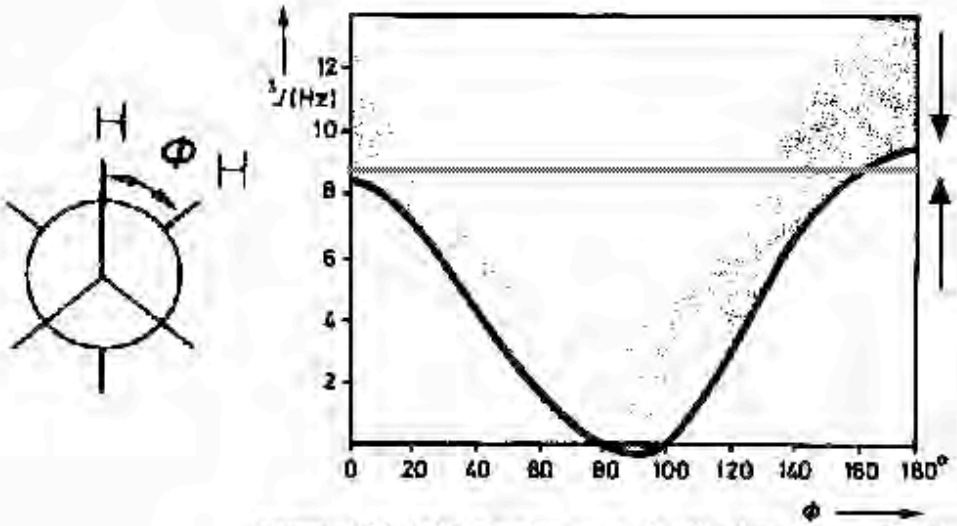
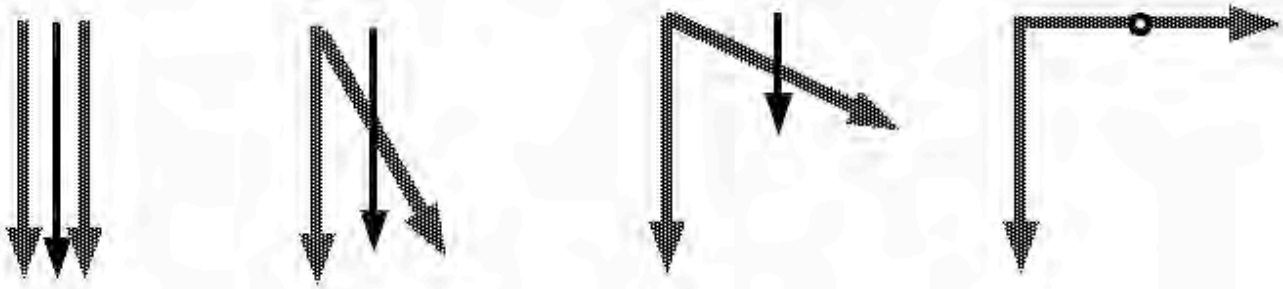


Figure 4.22 The Karplus curve for the dependence of vicinal H – H coupling on the dihedral angle ϕ: line, theoretical curve; shaded area, range of empirical results

Ｑ１：90°ではJ=coupling=0となる。何故か？

Ｑ２：0°と180°とではJ=couplingの大きさが異なる、何故か？

分子の構造と軌道の重なりの立場から説明せよ



Ｊカップリング

Decoupling

Q3：強力な電場をその位置に当てるとJ=coupling=0となる。何故か？

核スピンを飽和させた場合どうなるか？

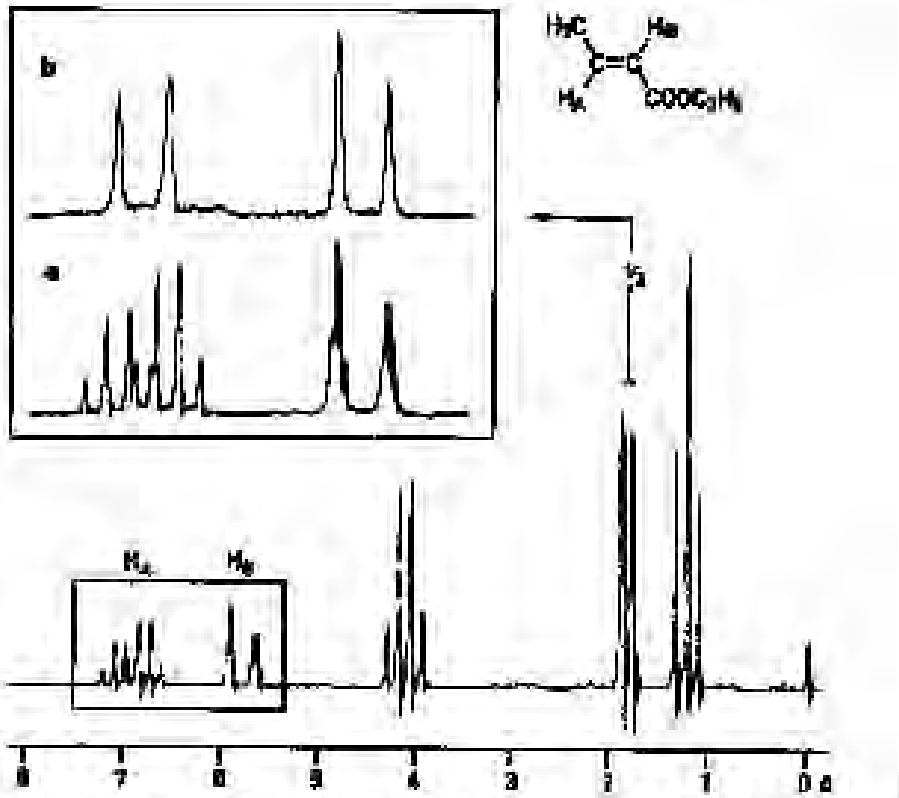
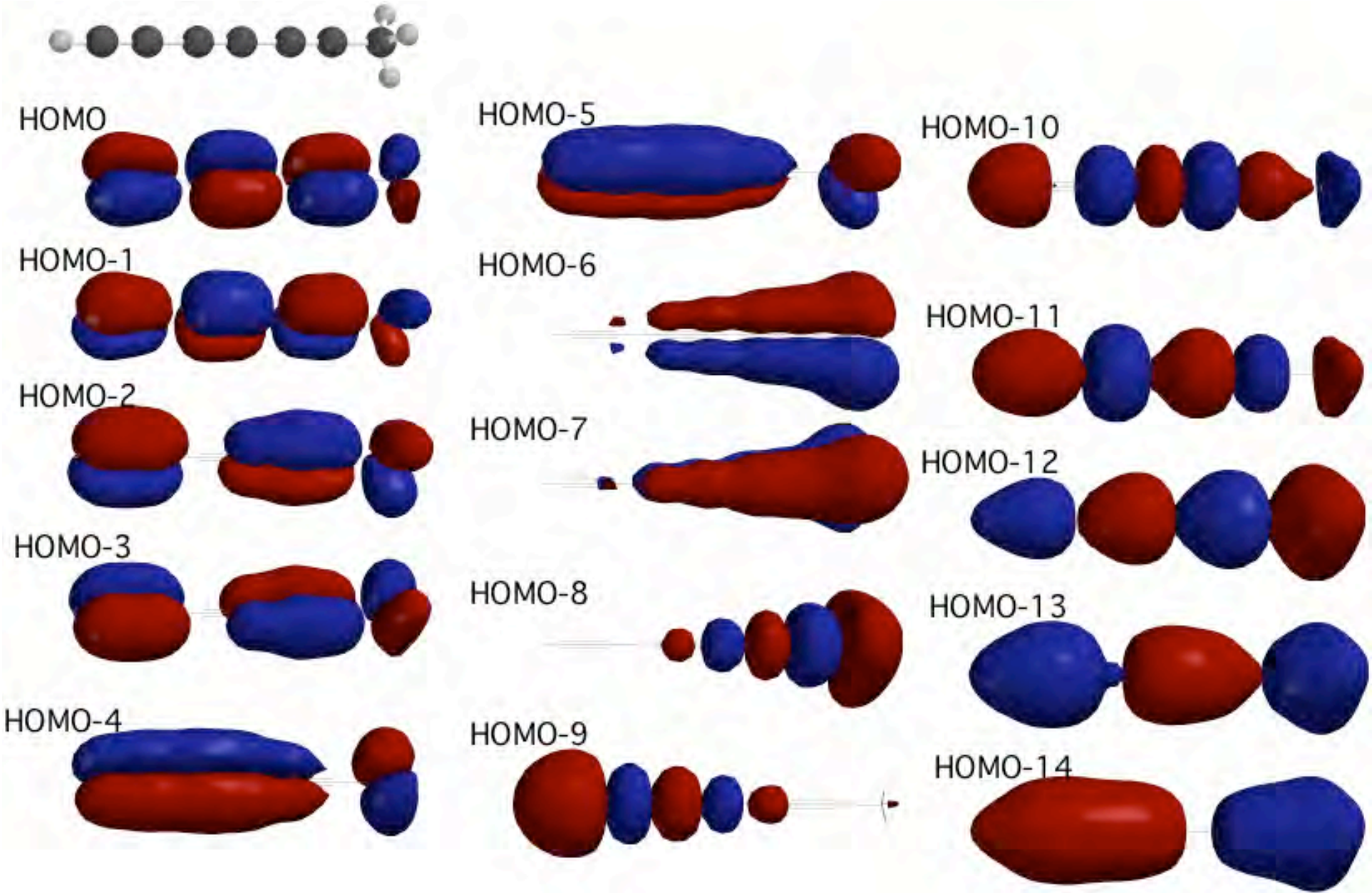


Figure 3.35 Spin–spin decoupling experiment with *trans*-ethylcrotonate; (a) single resonance spectrum of the olefinic protons; (b) double resonance spectrum with $\nu_2 = \nu_{CH_3}$

Ｊカップリング

0.3Hzのカップリング

Ｊカップリング


HOMO
HOMO-1
HOMO-2
HOMO-3
HOMO-4
HOMO-5
HOMO-6
HOMO-7
HOMO-8
HOMO-9
HOMO-10
HOMO-11
HOMO-12
HOMO-13
HOMO-14

積分値

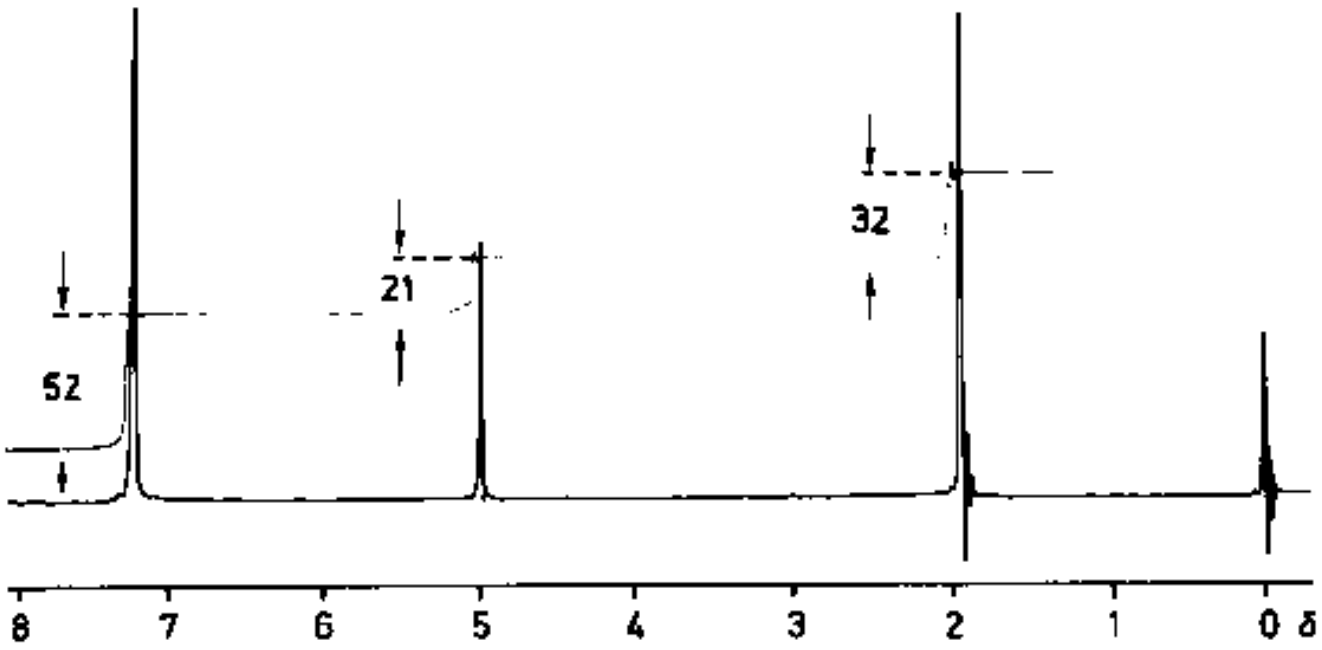


Figure 2.4 Proton magnetic resonance spectrum of benzyl acetate with integration; step heights indicated in millimetres

得られる情報（中級）

- シグナルの幅
  - 緩和時間
  - 化学交換
- 積分強度の異常

緩和時間と分解能　脱気の効果

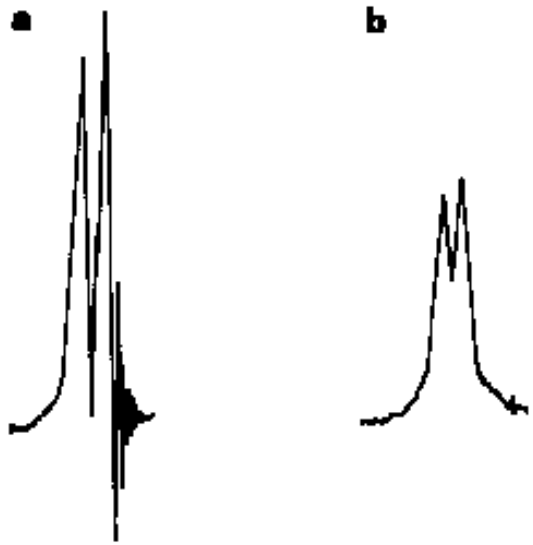
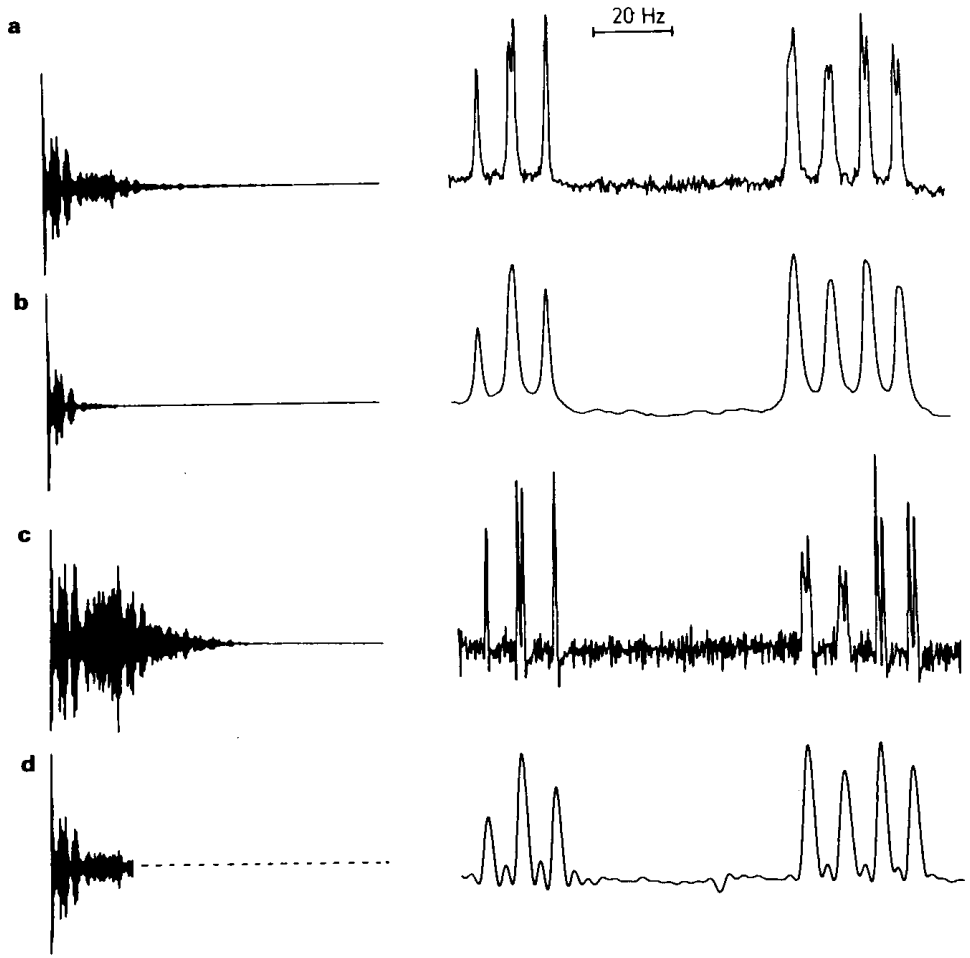


Table 7.1 Longitudinal proton relaxation times T_1 for benzene (s)

Benzene	(degassed) at 20 °C	19.9
Benzene	in CS_2 (11 vol.-%, degassed)	60.0
Benzene	in the presence of air	2.7

FIDと線形

Figure 7.9 Influence of atmospheric oxygen on the shape of the resonance signal: shown are the lines from the spectrum of *o*-dichlorobenzene previously presented in Figure 3.6 (d). (a) A degassed sample; (b) an air-containing sample. Both signals were recorded with the same spectrometer adjustments—only the field homogeneity was optimized



CIDNP (Chemically Induced Dynamic Nuclear Polarization)

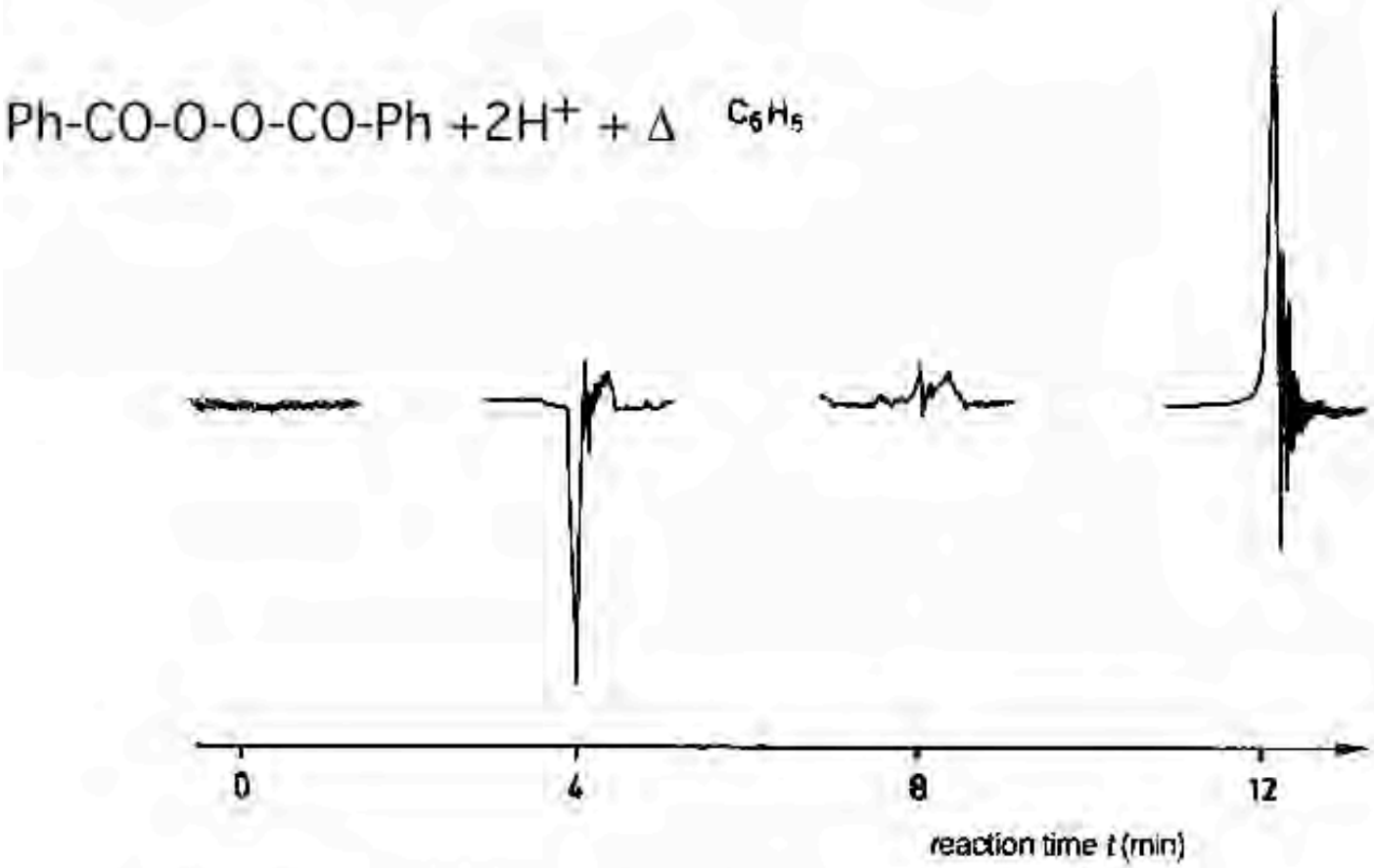
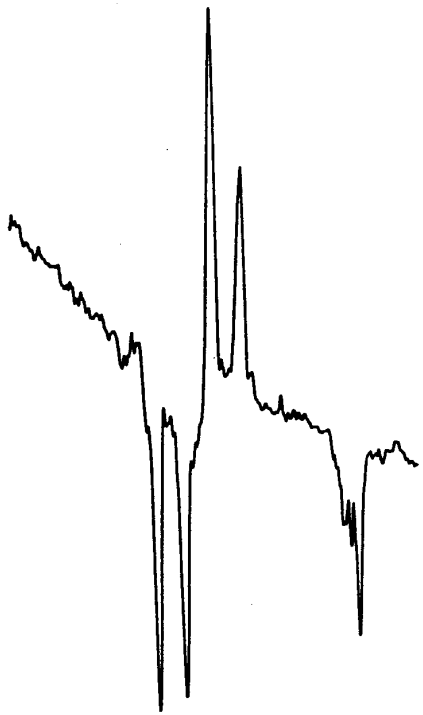


Figure 4 Thermal decomposition of dibenzoyl peroxide

CIDNP(Chemically Induced Dynamic Nuclear Polarization)

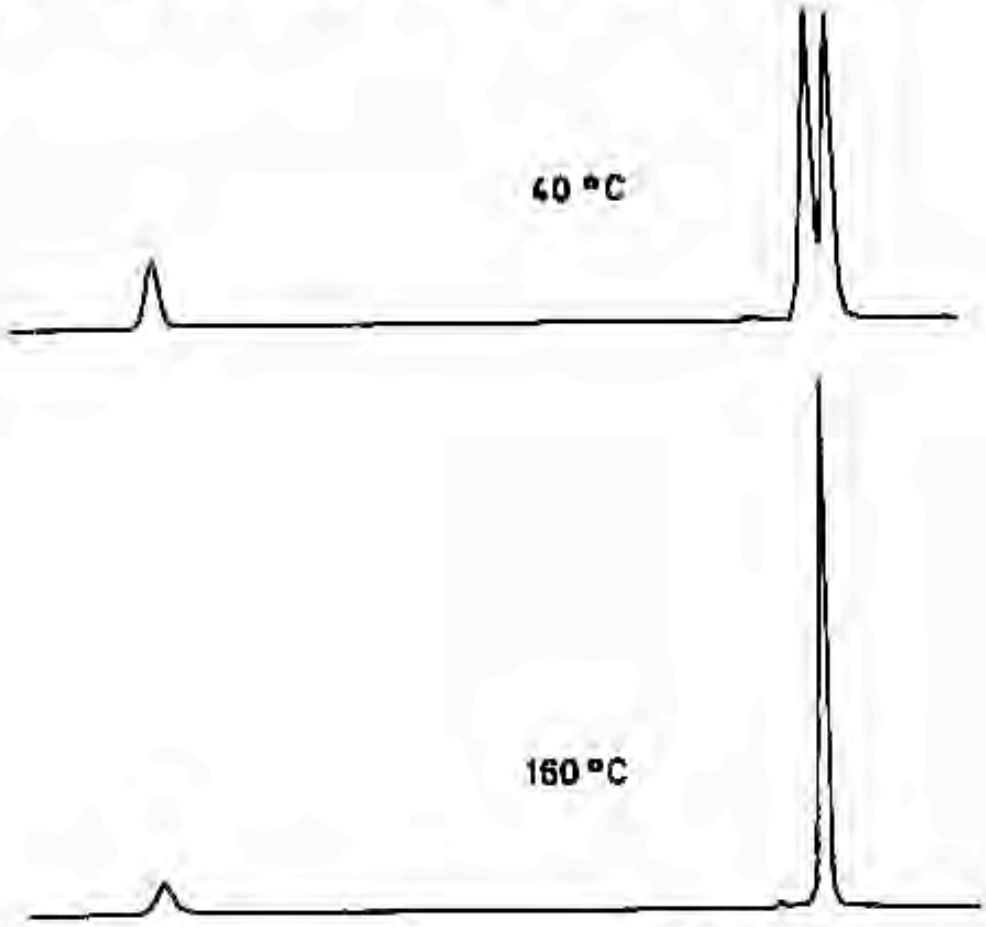
Mg + EtBr/THF

→ EtMgBr



分子運動・化学交換

分子運動とスペクトル



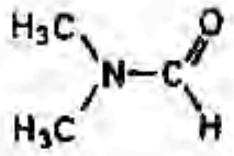


Figure 3 Temperature dependence of the ^{1}H n.m.r. spectrum of *N,N*-dimethyl formamide

測定の実際

測定の依頼は
測定者の立場に立つ

測定の依頼は測定するより難しい

測定の依頼は自分が何をしたいか
明確でなければならない

自分で測定するといい加減になる

測定の依頼は
測定者の立場に立つ

測定者のスキルアップ
測定者とのコミュニケーション

みんなでHappyになろう

測定のコストを意識する

大学ではプロトン測定１本のコストは...(200MHz)

機械3500万/5年、稼働率60%として15分=330円

液体窒素液体ヘリウム空調電気代保守修理費等

１本1,200～1,700円

(依頼の場合の人件費　学生350円　教官850円/15分)

合計　850円　+　人件費　=1,200～1,700円/本

測定のコストを意識する

企業の場合1H-NMR１本　約1万円

19F-NMR1本　約5万円

13C-NMR1本　約5万円

（基本料金 + 測定技術料金 + 秘密保持契約 + 営業経費 + 本社費....）

外注価格（日立共和eng）

http://www.hitachi-kyowa.co.jp/bunseki/kiki/22-nmr-info.html

- 核磁気共鳴分析（ＮＭＲ）
  400MHz(^{1}H)装置
- (1)^{1}H, ^{17}O, ^{19}F：通常測定　1 測定につき　31,500
- (2)^{13}C：通常測定　〃　42,000
- (3)その他核種　〃　別途お見積り
- (4)特殊測定（長時間,2次元,ﾃﾞｶｯﾌﾟﾘﾝｸﾞ等）　〃　別途お見積り
- (5)解析　1 スペクトルにつき　10,500

- 500MHz(^{1}H)装置
- (1)^{1}H, ^{17}O, ^{19}F：通常測定　1 測定につき　36,750
- (2)^{13}C：通常測定　〃　47,250
- (3)その他核種　〃　別途お見積り
- (4)特殊測定（長時間,2次元,ﾃﾞｶｯﾌﾟﾘﾝｸﾞ等）　〃　別途お見積り
- (5)解析　1 スペクトルにつき　10,500

独立行政法人 医薬基盤研究所
National Institute of Biomedical Innovation

区 分	利用形態	利用料金	備考
成果公開	NMR-LC-MS利用	8,000円/1時間 62,000円/1日 62,000円×日数/1回 ※SPE利用の場合は、以下のプラス料金がかかります。 14,000円/1日 1,750円/1時間	原則として 1日は8時間 1回は5日 を限度とする。
	NMR単体利用	6,000円/1時間 51,000円/1日 51,000円×日数/1回	
成果非公開	NMR-LC-MS利用	23,000円/1時間 185,000円/1日 185,000円×日数/1回 ※SPE利用の場合は、以下のプラス料金がかかります。 42,000円/1日 5,250円/1時間	
	NMR単体利用	19,000円/1時間 154,000円/1日 154,000円×日数/1回	

試料の調製（完全依頼？、測定依頼？）

予備知識：

試料関係（由来、化合物名、実験番号、構造式）、

性質（形態、沸点、純度、溶媒、安定性）

測定条件（核種、溶媒、濃度、基準物質）

目的（拡大、面積、シフト試薬、NOE、特殊測定）

・精製法（再結晶溶媒）
・可能性のあるコンタミ（不純物）
は必須

試料管

- 外径5mmの良質なもの、傷、割れ、歪みは不可
- 蓋はしっかりする。
- プローブ内でサンプルをこぼさないようにする。
- Shimコイルがやられてしまう

特殊試料管

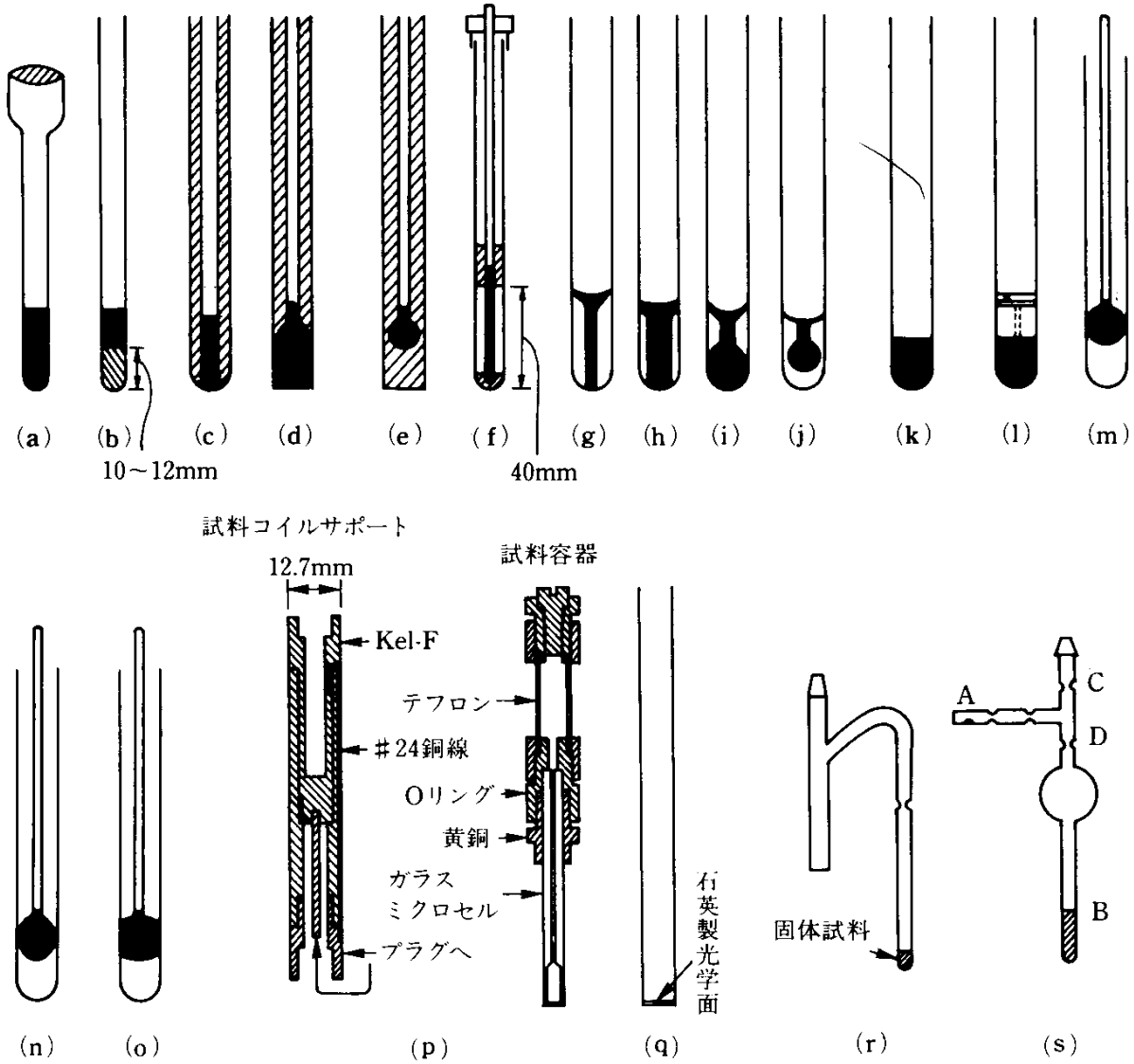


図 3.1　特殊試料管のいろいろ．(a) septum キャップ付き．注射器で空気にさらすことなく試料を注入できる，(b)上げ底セル，(c)厚壁セル，(d)埋込みセミミクロセル，(e)埋め込みセミミミクロセル，(f～j) 二重管セル，(k)メニスカス止めガラス管，(l)メニスカス止めテフロンプラグ(中栓)，(m～o)球形・卵形セル，(p)高圧用試料管，(q)光反応用試料管，(r)固体試料溶解用試料管，(s)カルバニオン測定用試料管

監守者に相談

内部標準

・IUPACのルール

（合理的でないこともある）

ジメチル水銀の例

内部標準

水素の場合

有機溶媒：TMS = 0 ppm

水系：$Me_3Si(CH_2)_3SO_3Na$

内部標準

フッ素の場合

有機溶媒：$CFCl_3$

水系：CF_3CO_2H

C_6F_6は認められていない。本来なら換算が必要

内部標準

まさかとは思いますが…HgのNMRは要注意

内部標準はMe_2Hg…

ダートマス大学の化学教授カレン・ヴェッターハーン (Karen Wetterhahn) は、ラテックス手袋に数滴のジメチル水銀をこぼし、被曝した。5か月以内に水銀中毒の症状を示し、治療が行われたが、数か月後に死亡した。

DIMETHYLMERCURY

and Mercury poisoning

Simon Cotton
Uppingham School, Rutland, UK

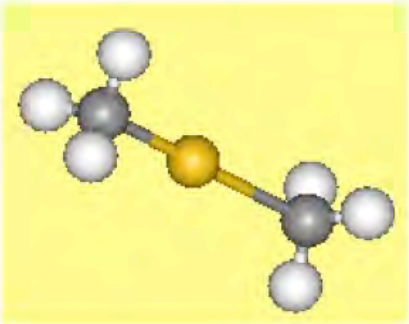
Also available: Chime Enhanced, VRML, Jmol and Chemsymphony versions.

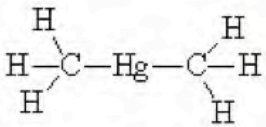
The Karen Wetterhahn story

Picture from The Scientist Library

Karen Wetterhahn was an internationally respected Professor of Chemistry, an expert researcher in the field of the effects of heavy metals upon living systems, especially in their role in causing cancer. By an exquisite irony, she became a victim of a heavy metal poison.

The Albert Bradley Third Century Professor in the Sciences at Dartmouth College, New Hampshire, Wetterhahn was doing something few professors do - working at the lab bench - on August 14th 1996. She was studying the way mercury ions interacted with DNA repair proteins, and was using $[Hg(CH_3)_2]$ as a standard reference material for ^{199}Hg NMR measurements.





監守者に相談

濃度

- 高粘度では半値幅が増大
- 化学交換による化学シフトの以上

- 無限希釈を理想とする

液量

- 少ない
  - 磁場の均一性を保てない
  - ロックがかかりにくい
- 多い
  - 重溶媒がもったいない

重溶媒

表3.2　測定の目的・条件とそれに適した溶媒

測定の目的・条件	溶　　媒
1.一般的な測定（標準的な化学シフトを得る目的のとき）	$CDCl_3$, D_2O
2.溶解度	$CDCl_3$, CD_2Cl_2, $(CD_3)_2SO$, $(CD_3)_2CO$, C_5D_5N, 重ジオキサン，重ジメチルホルムアミド(DMF), CD_3CN, 重テトラヒドロフラン(THF), CD_3OD, CD_3NO_2, D_2O, D_2SO_4, CD_3COOD, CF_3COOD, etc.
3.溶媒効果の小さいもの	C_6D_{12}, CCl_4
4.芳香族溶媒効果の利用	
a.　C=O, S=O, N→O 化合物等	C_6D_6, C_6F_6
b.　OH化合物等	C_5D_5N
5.特殊な溶媒効果の利用（プロトン付加，重水素効果等）	$CD_3OH(D)$, $CD_3COOH(D)$ $CF_3COOH(D)$〔NaOD, DCl, D_2SO_4をD_2O, CD_3ODなどに加えることもよくおこなわれる〕
6.温度可変NMR用	
a.　高温測定用	重トルエン(^1H NMR), $CCl_2=CCl-CCl=CCl_2$ オルトジクロロベンゼン(ODCB), DMF-d_7 $(Cl_3C)_2CO$
b.　低温用	フレオン12, 11, 22, TMS, CS_2(アミン類には不可), $CDCl_3$, CD_2Cl_2, $(CD_3)_2CO$, CD_3OD, SO_2
7.特殊な溶媒	D_2SO_4, SO_2, $AsCl_3$, $SbCl_3$

ろ過

- 固形物が入っていると、磁場の均一性が保てない
  - ロックがかかりにくい
  - シム合せが難しい

  - 使用後の復帰が難しくなる！

脱気

- 酸素が入っていると緩和が早い
  - メリット
    - 積算回数を稼げる
    - 積分値の信頼性向上
  - デメリット
    - 線幅広がる
    - カップリングの信頼性低下

不純物

- 水
- 原料
- 溶媒
- シリカゲル
- グリース
- 可塑剤
- …

J. Org. Chem. 1997, 62, 7512−7515

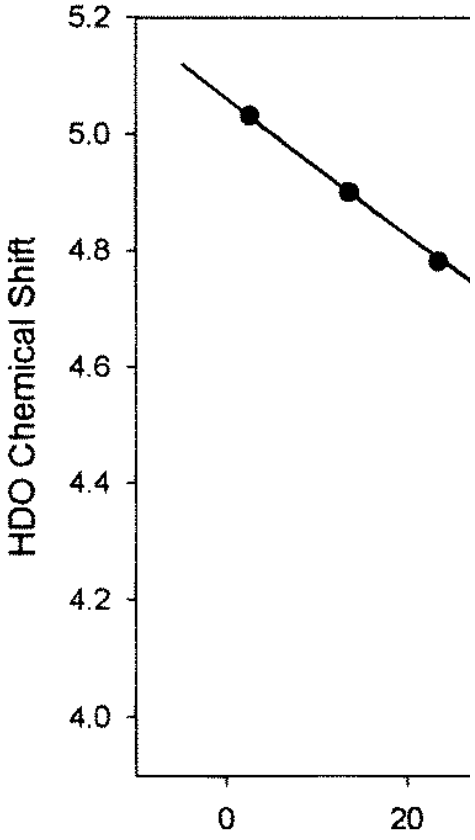
NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities

Hugo E. Gottlieb,* Vadim Kotlyar, and Abraham Nudelman*

Department of Chemistry, Bar-Ilan University, Ramat-Gan 52900, Israel

Received June 27, 1997

In the course of the routine use of NMR as an aid for organic chemistry, a day-to-day problem is the identification of signals deriving from common contaminants (water, solvents, stabilizers, oils) in less-than-analytically-pure samples. This data may be available in the literature, but the time involved in searching for it may be considerable. Another issue is the concentration dependence of chemical shifts (especially ^{1}H); results



JOCで最もDown Loadされている論文

Table 1. ^1H NMR Data

	proton	mult	$CDCl_3$	$(CD_3)_2CO$	$(CD_3)_2SO$	C_6D_6	CD_3CN	CD_3OD	D_2O
solvent residual peak			7.26	2.05	2.50	7.16	1.94	3.31	4.79
H_2O		s	1.56	2.84[a]	3.33[a]	0.40	2.13	4.87	
acetic acid	CH_3	s	2.10	1.96	1.91	1.55	1.96	1.99	2.08
acetone	CH_3	s	2.17	2.09	2.09	1.55	2.08	2.15	2.22
acetonitrile	CH_3	s	2.10	2.05	2.07	1.55	1.96	2.03	2.06
benzene	CH	s	7.36	7.36	7.37	7.15	7.37	7.33	
tert-butyl alcohol	CH_3	s	1.28	1.18	1.11	1.05	1.16	1.40	1.24
	OH[c]	s			4.19	1.55	2.18		
tert-butyl methyl ether	CCH_3	s	1.19	1.13	1.11	1.07	1.14	1.15	1.21
	OCH_3	s	3.22	3.13	3.08	3.04	3.13	3.20	3.22
BHT[b]	ArH	s	6.98	6.96	6.87	7.05	6.97	6.92	
	OH[c]	s	5.01		6.65	4.79	5.20		
	$ArCH_3$	s	2.27	2.22	2.18	2.24	2.22	2.21	
	$ArC(CH_3)_3$	s	1.43	1.41	1.36	1.38	1.39	1.40	
chloroform	CH	s	7.26	8.02	8.32	6.15	7.58	7.90	
cyclohexane	CH_2	s	1.43	1.43	1.40	1.40	1.44	1.45	
1,2-dichloroethane	CH_2	s	3.73	3.87	3.90	2.90	3.81	3.78	
dichloromethane	CH_2	s	5.30	5.63	5.76	4.27	5.44	5.49	
diethyl ether	CH_3	t, 7	1.21	1.11	1.09	1.11	1.12	1.18	1.17
	CH_2	q, 7	3.48	3.41	3.38	3.26	3.42	3.49	3.56
diglyme	CH_2	m	3.65	3.56	3.51	3.46	3.53	3.61	3.67
	CH_2	m	3.57	3.47	3.38	3.34	3.45	3.58	3.61
	OCH_3	s	3.39	3.28	3.24	3.11	3.29	3.35	3.37
1,2-dimethoxyethane	CH_3	s	3.40	3.28	3.24	3.12	3.28	3.35	3.37
	CH_2	s	3.55	3.46	3.43	3.33	3.45	3.52	3.60
dimethylacetamide	CH_3CO	s	2.09	1.97	1.96	1.60	1.97	2.07	2.08
	NCH_3	s	3.02	3.00	2.94	2.57	2.96	3.31	3.06
	NCH_3	s	2.94	2.83	2.78	2.05	2.83	2.92	2.90
dimethylformamide	CH	s	8.02	7.96	7.95	7.63	7.92	7.97	7.92
	CH_3	s	2.96	2.94	2.89	2.36	2.89	2.99	3.01
	CH_3	s	2.88	2.78	2.73	1.86	2.77	2.86	2.85
dimethyl sulfoxide	CH_3	s	2.62	2.52	2.54	1.68	2.50	2.65	2.71

J. Org. Chem. 1997, 62, 7512−7515

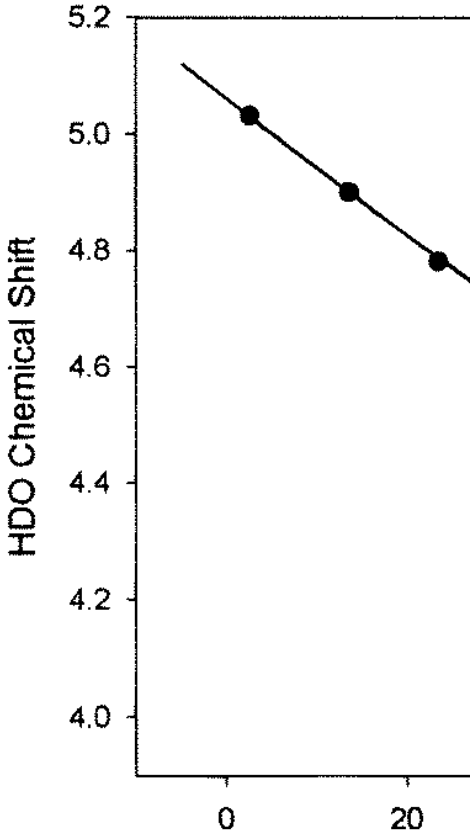
NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities

Hugo E. Gottlieb,* Vadim Kotlyar, and Abraham Nudelman*

Department of Chemistry, Bar-Ilan University, Ramat-Gan 52900, Israel

Received June 27, 1997

In the course of the routine use of NMR as an aid for organic chemistry, a day-to-day problem is the identification of signals deriving from common contaminants (water, solvents, stabilizers, oils) in less-than-analytically-pure samples. This data may be available in the literature, but the time involved in searching for it may be considerable. Another issue is the concentration dependence of chemical shifts (especially ^{1}H); results



JOCで最もDown Loadされている論文

NMR測定をルーチンにしない

NMR測定はルーチンにすると
「最低限の」測定しかできない。

NMR測定は測定者の技術でもっと
上を狙える。

よりよい測定はより多くの情報を
与える

NMR測定をルーチンにしない

目指せ「磁場の達人」

使用後の復帰が自力でできるのなら、使い道は広がります
測定でわからないことは監守者に相談すること

本日のアイテム

- 測定の実際
- FT-NMRのきも
- なぜ高磁場のNMRを目指すのか
- 新しい磁気共鳴

FT-NMRのきも

美しいスペクトルを取るために…
目的に合ったスペクトルを取るために…

今、測定しないと次はない！

- もはや試料がない
- 試料が分解してしまった

- 時間との戦い→今ない時間が後であるか？
- あとで必要なときにやればいい、の誘惑

→後悔しない測定を、一期一会

NMRの調整どころ

- 試料の調製
- 分光器の調製
  - 安定性（stability）
  - 分解能（resolution）
  - 感度（sensitivity）

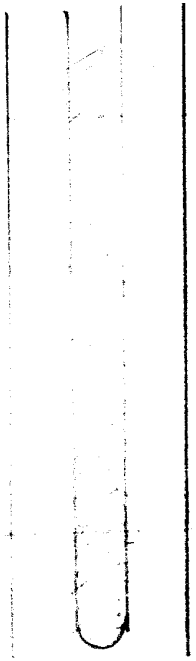
NMRの難しさ

- エネルギー差が小さい
- ボルツマン分布の差が小さい
- 緩和時間が比較的長い（^{13}C, etc.）
- 天然同位体比が少ない（^{13}C, ^{15}N, ^{17}O）
- 高い測定精度要求　0.01 ppm = 1億分の1

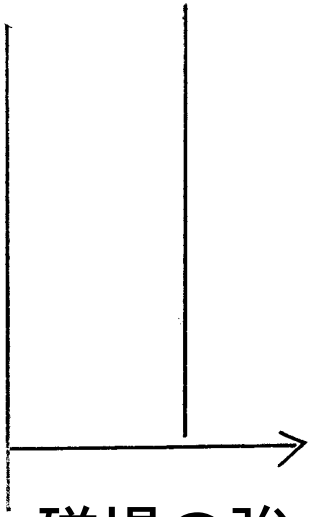
Shim

測定範囲は
広いほうが
サンプル量
多い

短いほうが
磁場を均一
に保ち易い

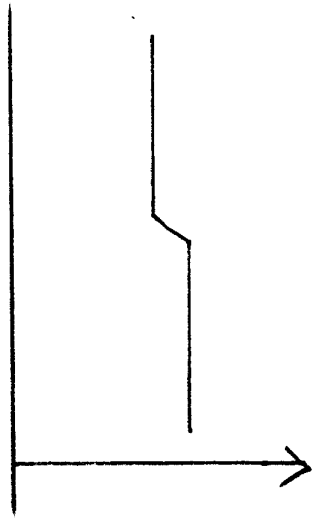


均一

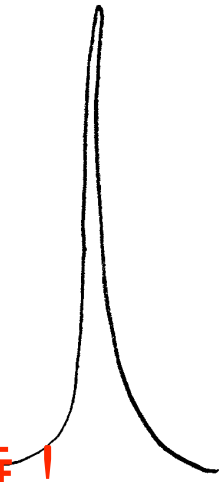


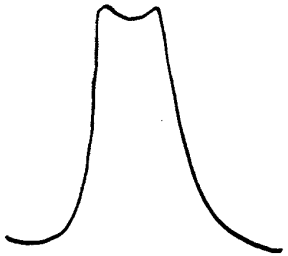
磁場の強さ

不均一



磁場の強さ





0.01 ppm = 1/100,000,000

しかもこの状態を測定期間中保持！

Shim

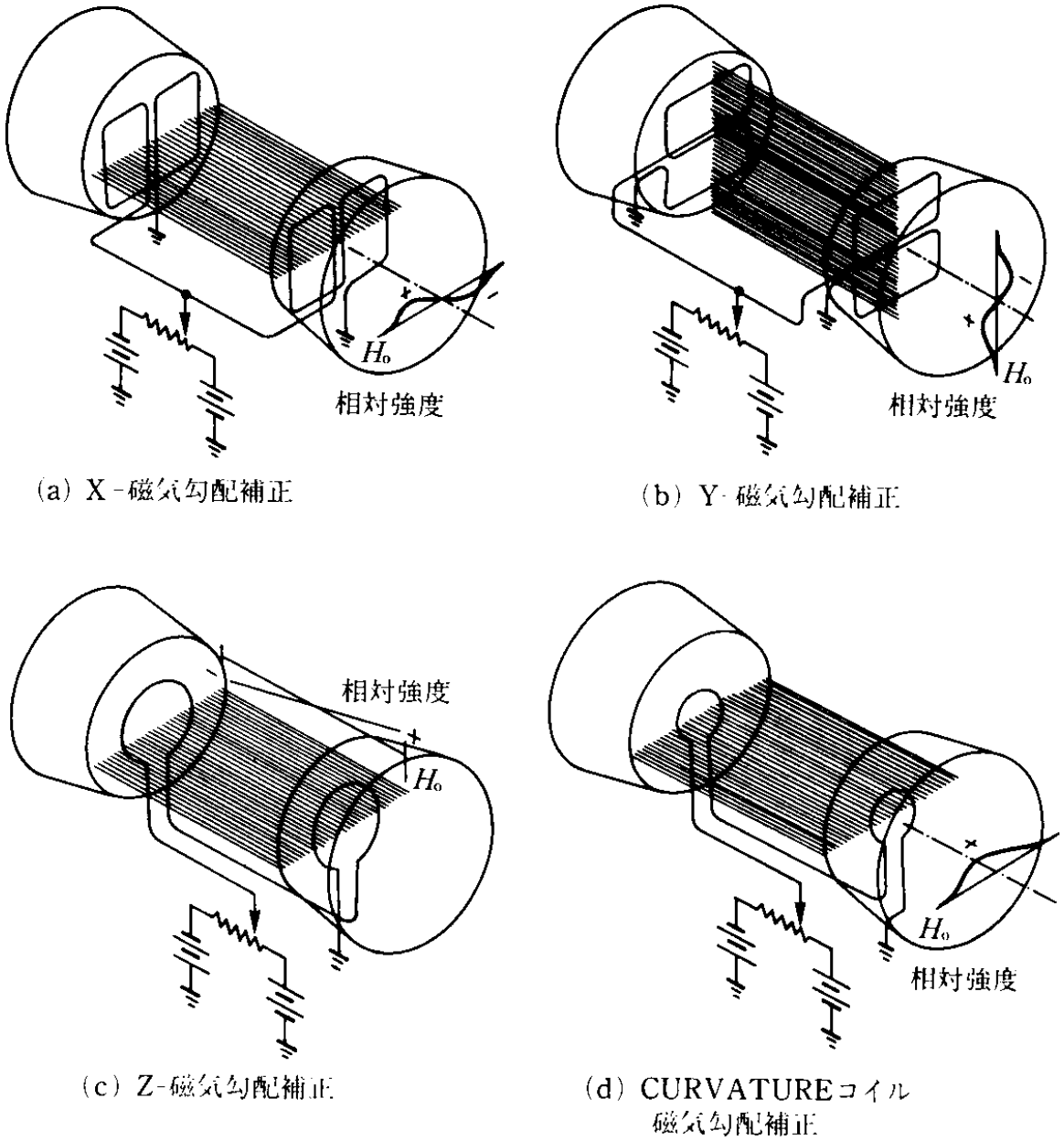


図4.1　シムコイルでつくられる補正用磁場［F. A. Bovey, *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, p. 36, Academic Press (1969).］

Shim

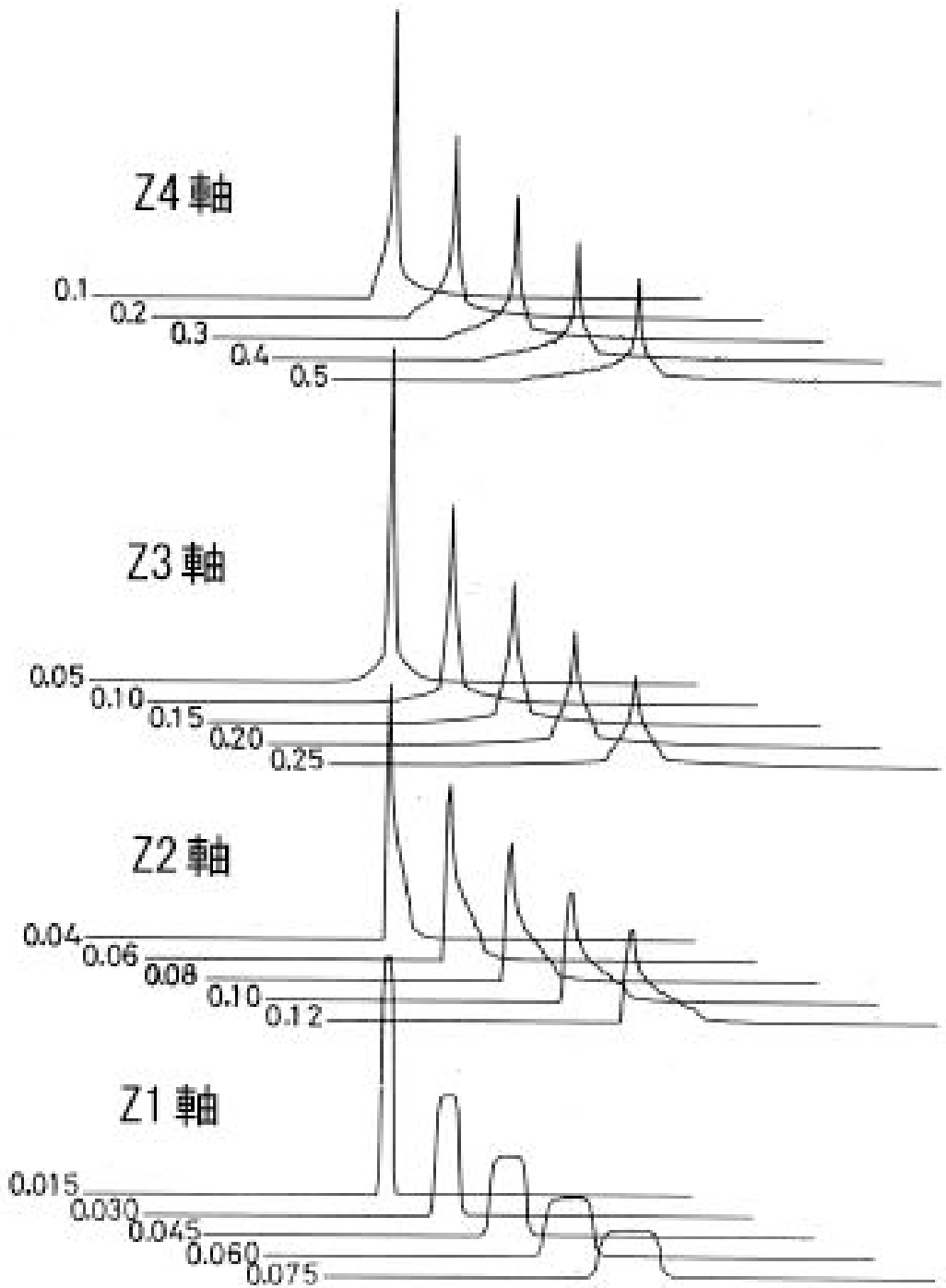
わっかるかな？
わかんねーだろうな

おれもわかんねえ

Table 2.1 NMR Shims

Shim name	Function
Z^0	1 – main field
Z^1	Z
Z^2	$2Z^2 - (X^2 + Y^2)$
Z^3	$Z[2Z^2 - 3(X^2 + Y^2)]$
Z^4	$8Z^2[Z^2 - (X^2 + Y^2)] + 3(X^2 + Y^2)^2$
Z^5	$48Z^3[Z^2 - 5(X^2 + Y^2)] + 90Z(X^2 + Y^2)^2$
X	X
Y	Y
ZX	ZX
ZY	ZY
XY	XY
$X^2 - Y^2$	$X^2 - Y^2$
Z^2X	$X[4Z^2 - (X^2 + Y^2)]$
Z^2Y	$Y[4Z^2 - (X^2 + Y^2)]$
ZXY	ZXY
$Z(X^2 - Y^2)$	$Z(X^2 - Y^2)$
X^3	$X(X^2 - 3Y^2)$
Y^3	$Y(3X^2 - Y^2)$

Shim


Z4 軸
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
Z3 軸
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
Z2 軸
0.04
0.06
0.08
0.10
0.12
Z1 軸
0.015
0.030
0.045
0.060
0.075

Shim

調製基準は
エチル基の
カルテット
４本の間が
Base Line
レベルに
なる

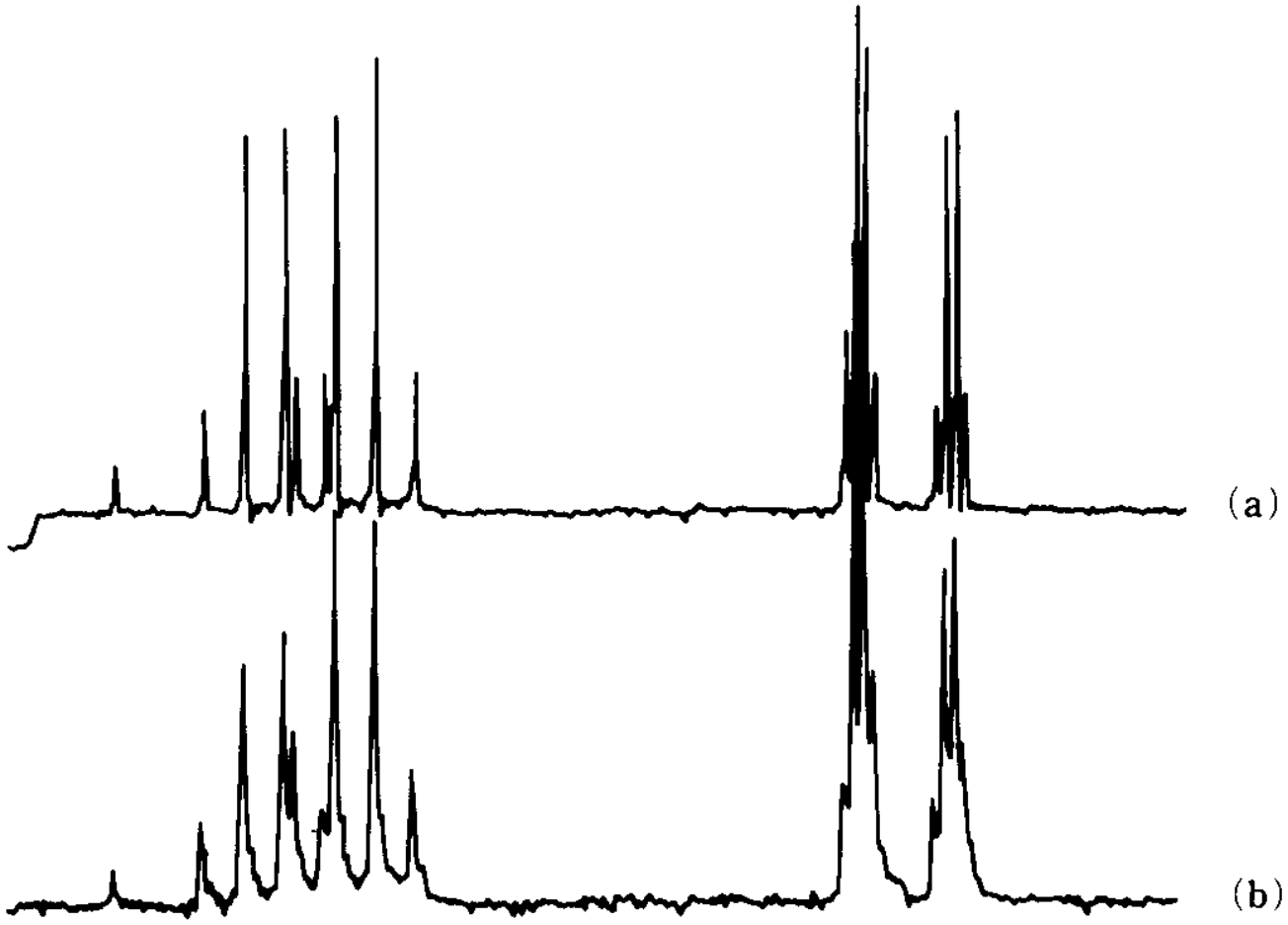


図 4.2　自動シム制御装置の効果. $CH_3CH=CHCOOCH_3$ の二重結合部のプロトンスペクトル. (a) SHIMPLEX により自動的に分解能をあげたスペクトル, (b) Y, C シムを故意にずらして分解能を悪くしたスペクトル

Spin

サテライトの
高さは主な
ピークの
1/40以下

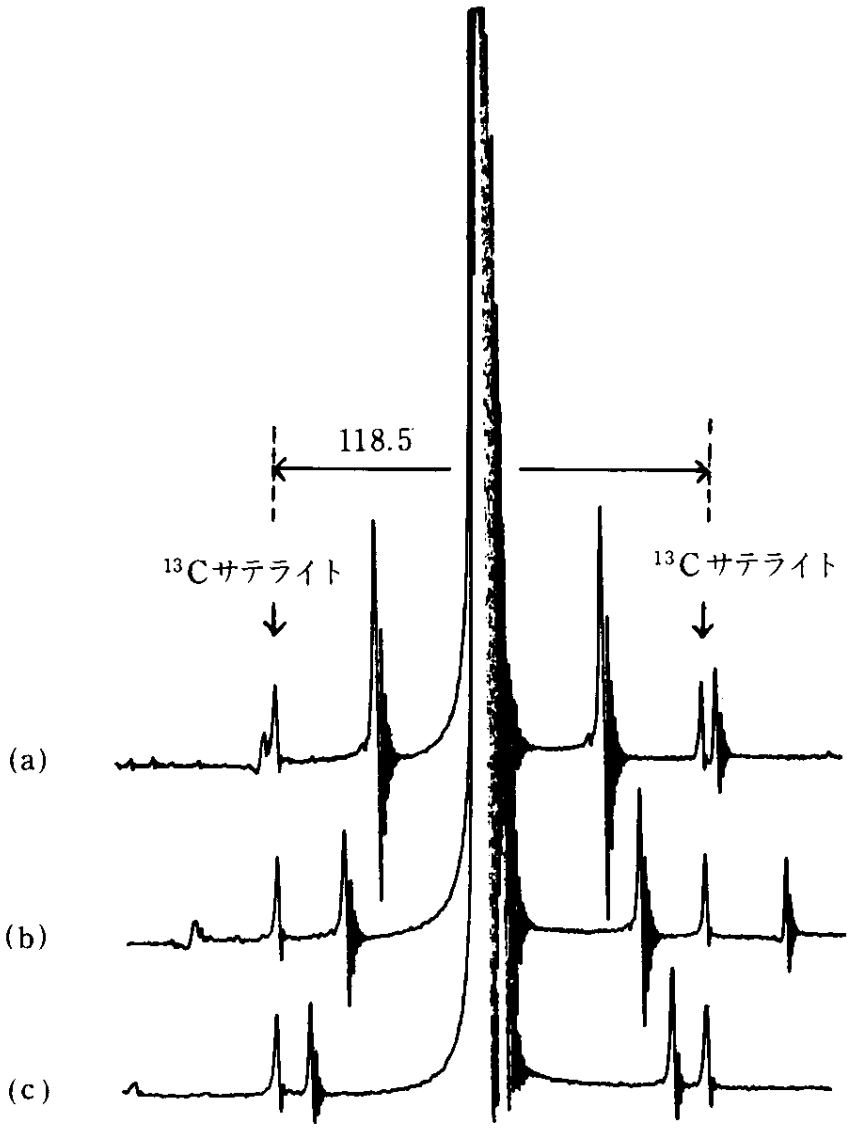


図 4.4　TMS シグナルのサイドバンド．(a) 30rps, (b) 40rps, (c) 50rps．移動しないピークは ^{13}C サテライト，すなわち ^{13}C 核によるスピン分裂したシグナル

S/N比

積算回数で調整
S/N > 50

S/Nを2倍にするには積算回数を4倍にする
（2乗倍にする）

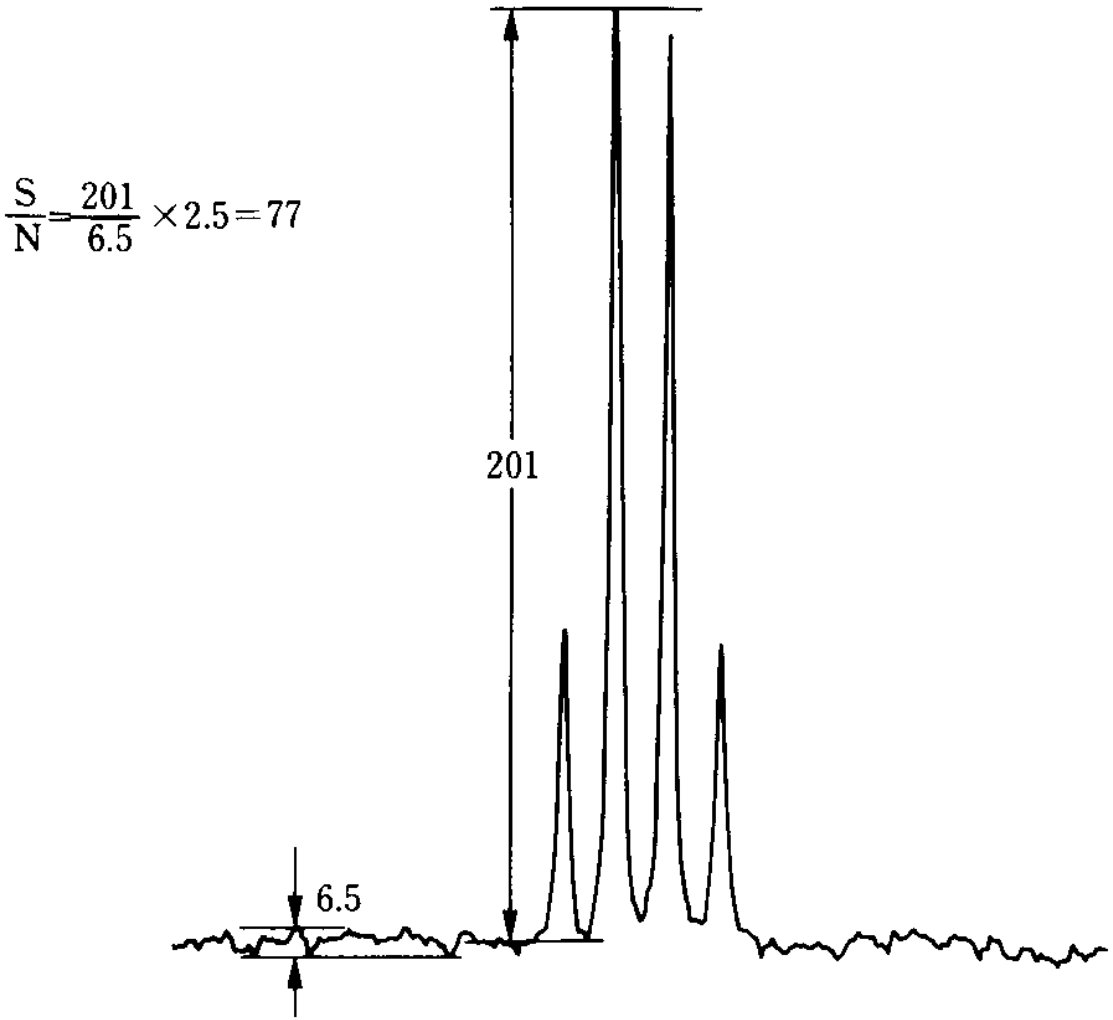


図 4.6　感度のチェック．1％エチルベンゼン（CCl_4溶液のCH_2部分）．外部ロック測定．装置はJEOL MH-100［日本電子株式会社提供］

FT NMRのTime Table

いっぱい倒すと1回の強度大、
次の積算までの待ち時間大→積算回数が減る

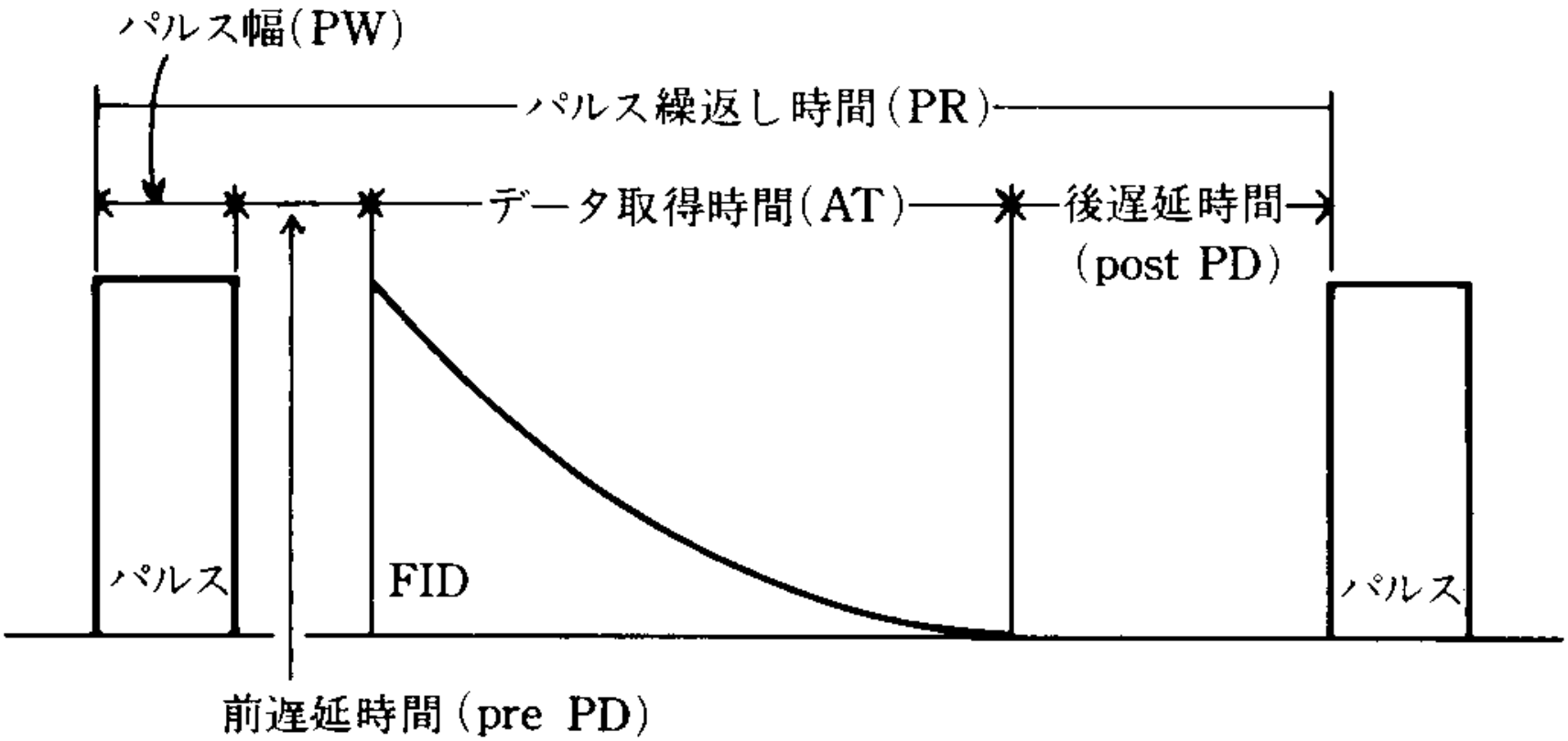


図 4.12　FT NMR の時間割

FT NMRの倒し方と回復時間

いっぱい倒すと1回の強度大、
次の積算までの待ち時間大→積算回数が減る

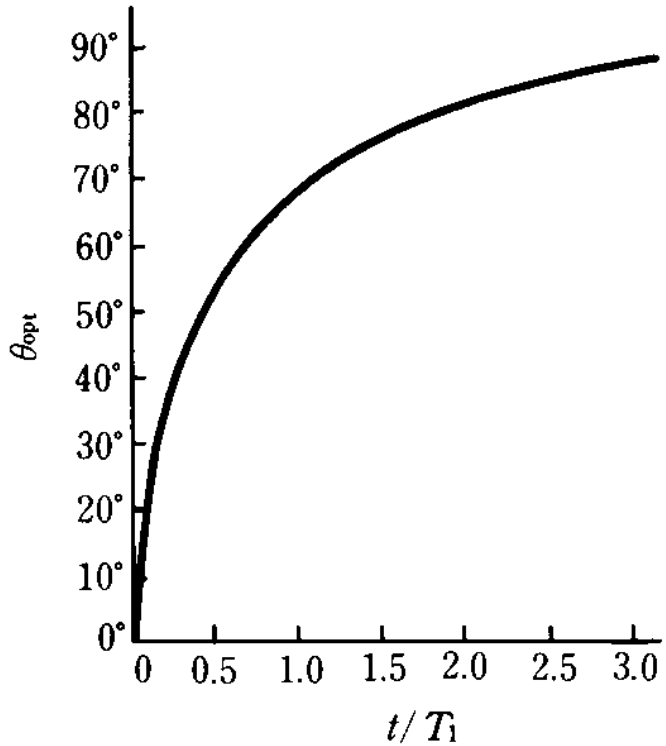


図 4.13　磁化の回復（99.5％）に要する時間 T と最適パルス角 θ_{opt} との関係.

緩和時間はややこしい！

縦緩和や横緩和への影響因子

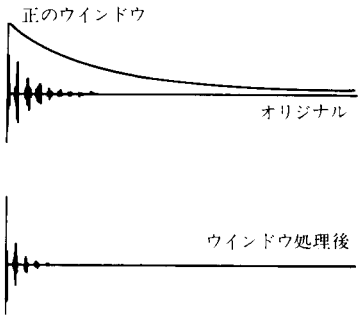
- 双極子ー双極子緩和
- 常磁性不純物緩和、酸素・鉄
- スピンー回転緩和
- Etc.

でもこれを使うともっと情報が取れる

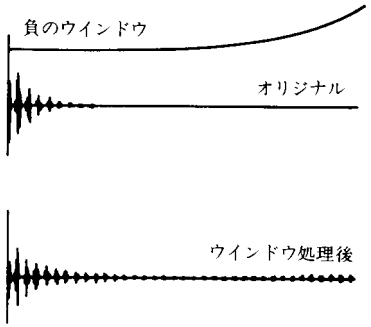
FIDの加工

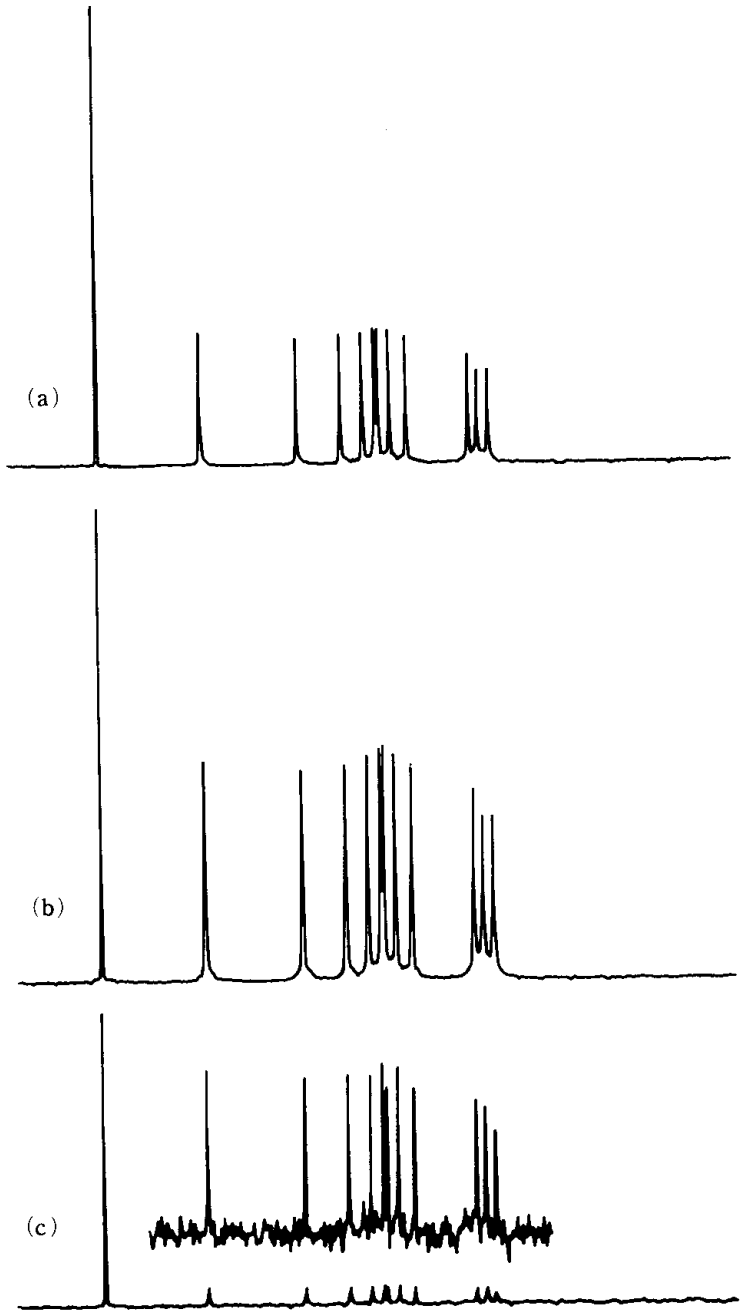
ウインドウ処理

S/N比の向上
分解能の低下



S/N比の低下
分解能の向上





デジタル分解能の問題

- データーポイント数は３２Ｋ
- ^{1}Hは15-20 ppmを測定

  →1点0.0005 ppm

  →600 MHzなら0.30 Hz,

  300 MHzなら0.15 Hz

(ただし、最近はデジタルポイント数が増えたので、300MHz以外は気にしなくてもよいレベルになった。)

＊磁場が強いと分解能は下がる！

デジタル分解能の問題

- データーポイント数は３２Ｋ
- ^{19}Fは250 ppmを測定

  →1点0.008 ppm

  →600 MHzなら4.7 Hz,

  300 MHzなら2.3 Hz

(ただし、最近はデジタルポイント数が増えたので、300MHz以外は気にしなくてもよいレベルになった。)

- Ｊ値の有効数字は....

高磁場のNMRは必ずしも有利ではない

本日のアイテム

- 測定の実際
- FT-NMRのきも
- なぜ高磁場のNMRを目指すのか
- 新しい磁気共鳴

皆が高周波数のNMRを求める理由

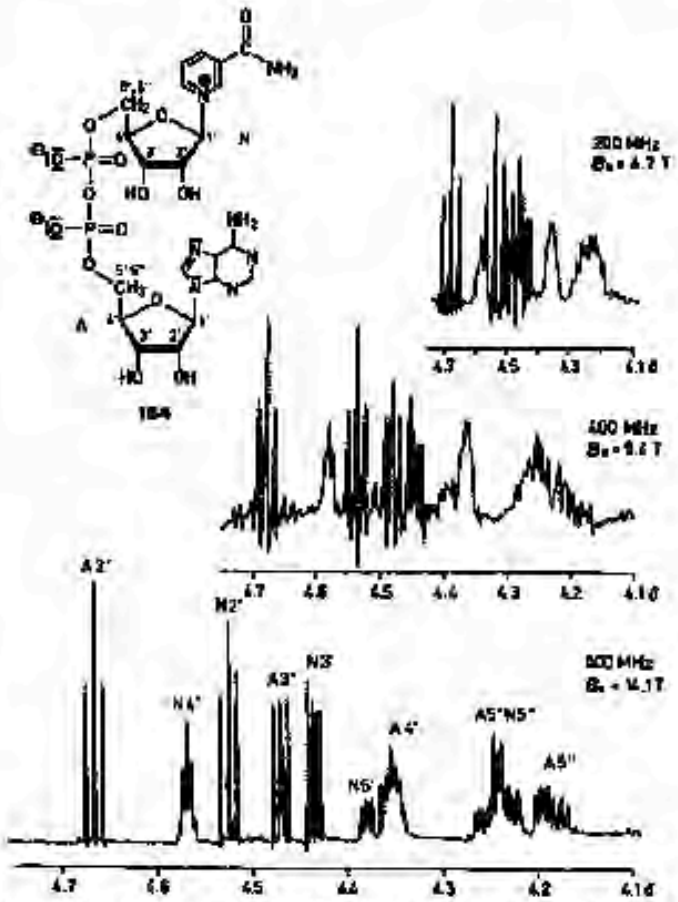


Figure 10.3 ^{1}H n.m.r. spectrum NAD^+ (184) in the high field region of the ribose protons at three different field strengths and ^{1}H frequencies. Because of the more favourable Hz/ppm ratio, the resolution increases with increasing field strength and facilitates spectral analysis

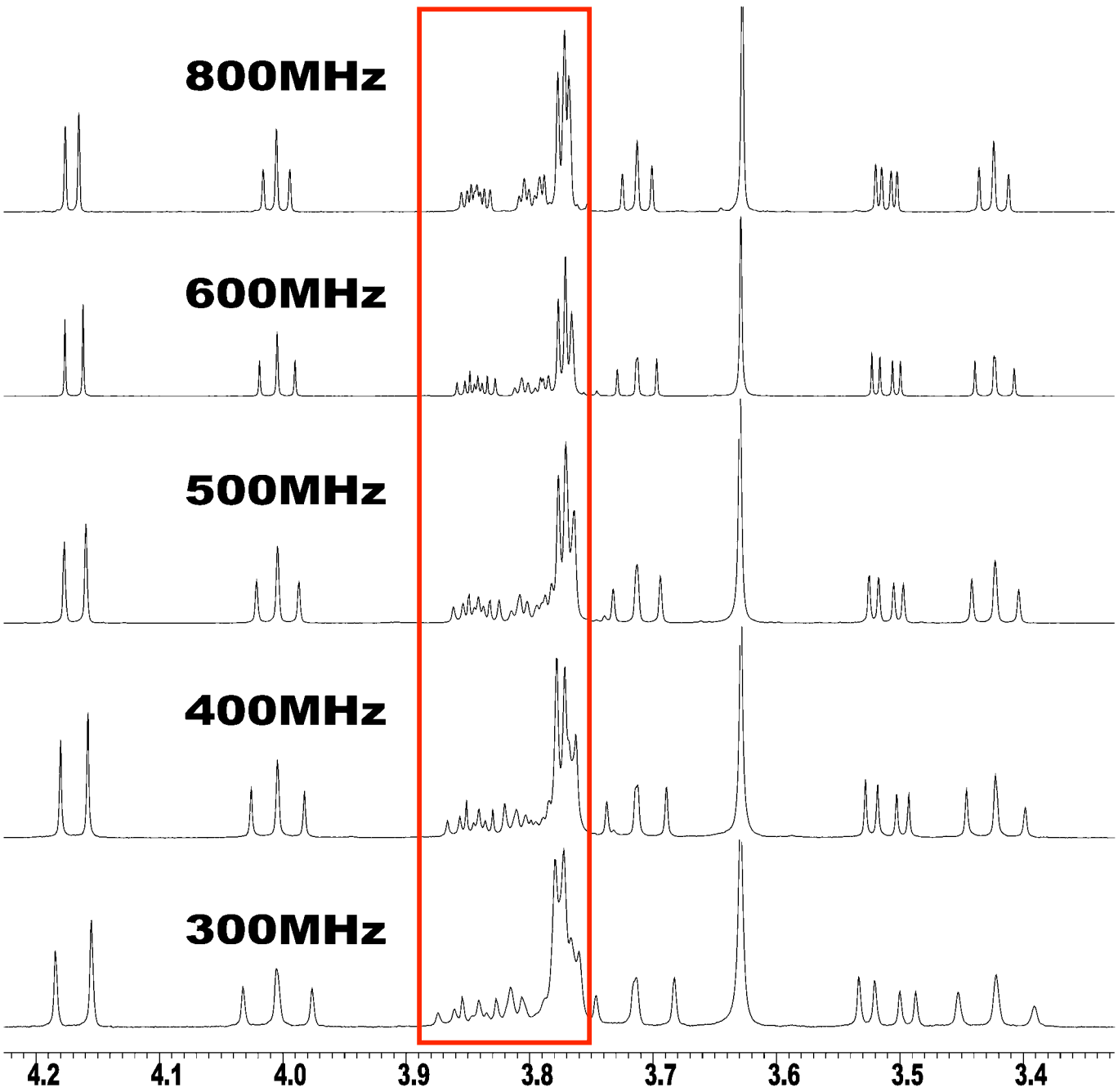
200MHz

400MHz

600MHz

メリット
- 重なりがない
- カップリングがずれない
- S/N比の向上

デメリット
- 高い
- 強磁場
- 管理が大変



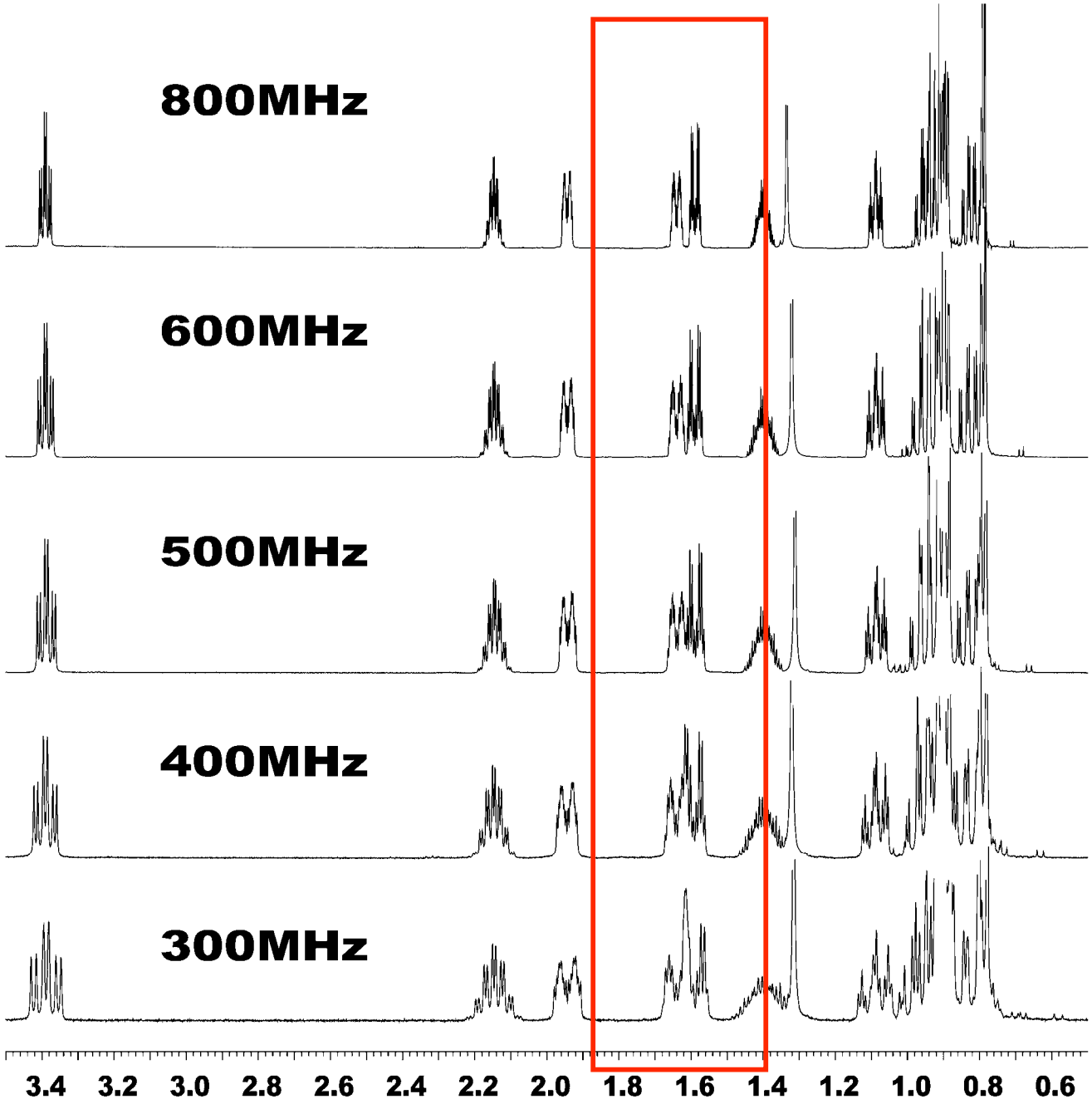
JEOL

Sample:
sucrose

solvent:
D2O

Scans:
8scans

Concentration:
4mg/0.6ml



JEOL

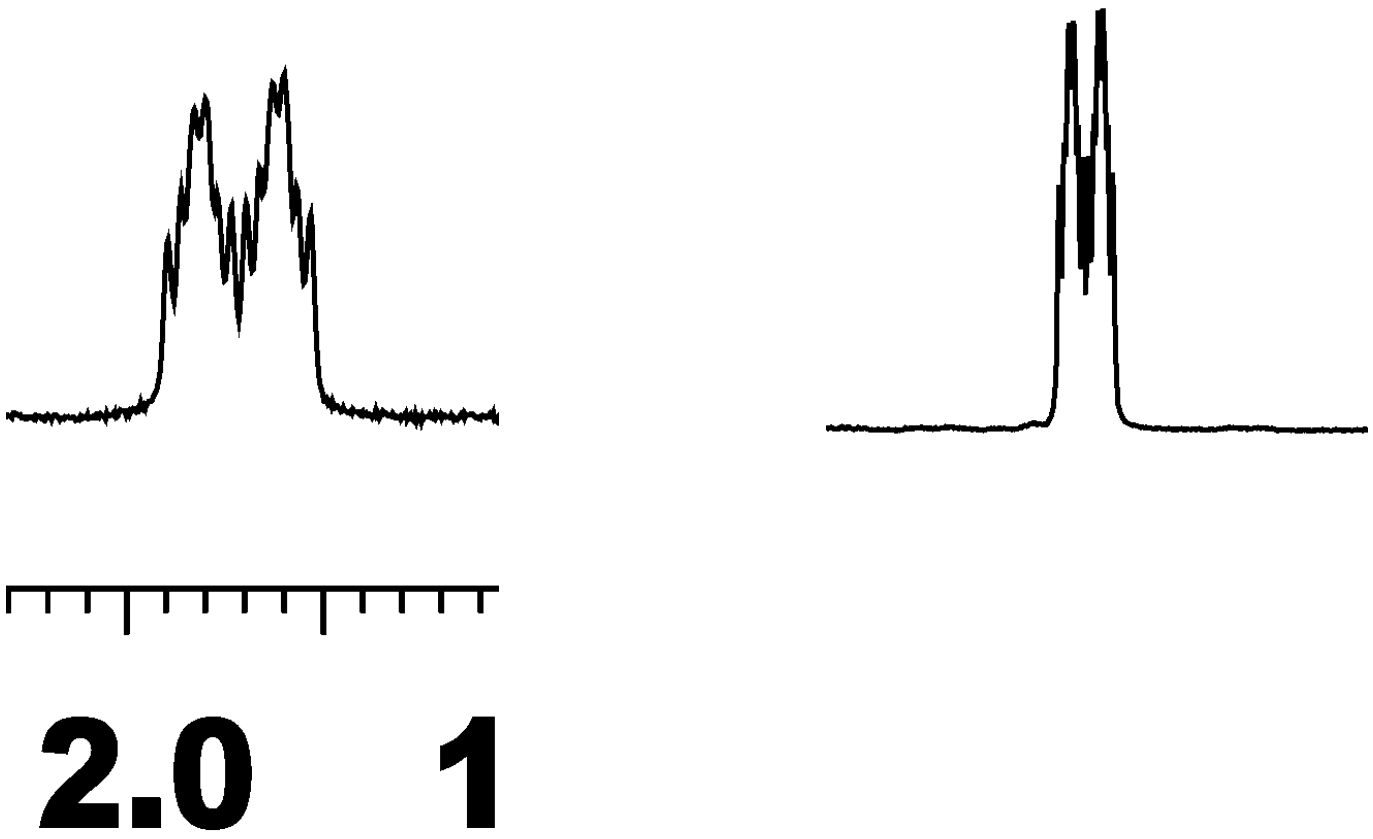
Sample:
DL-Menthol

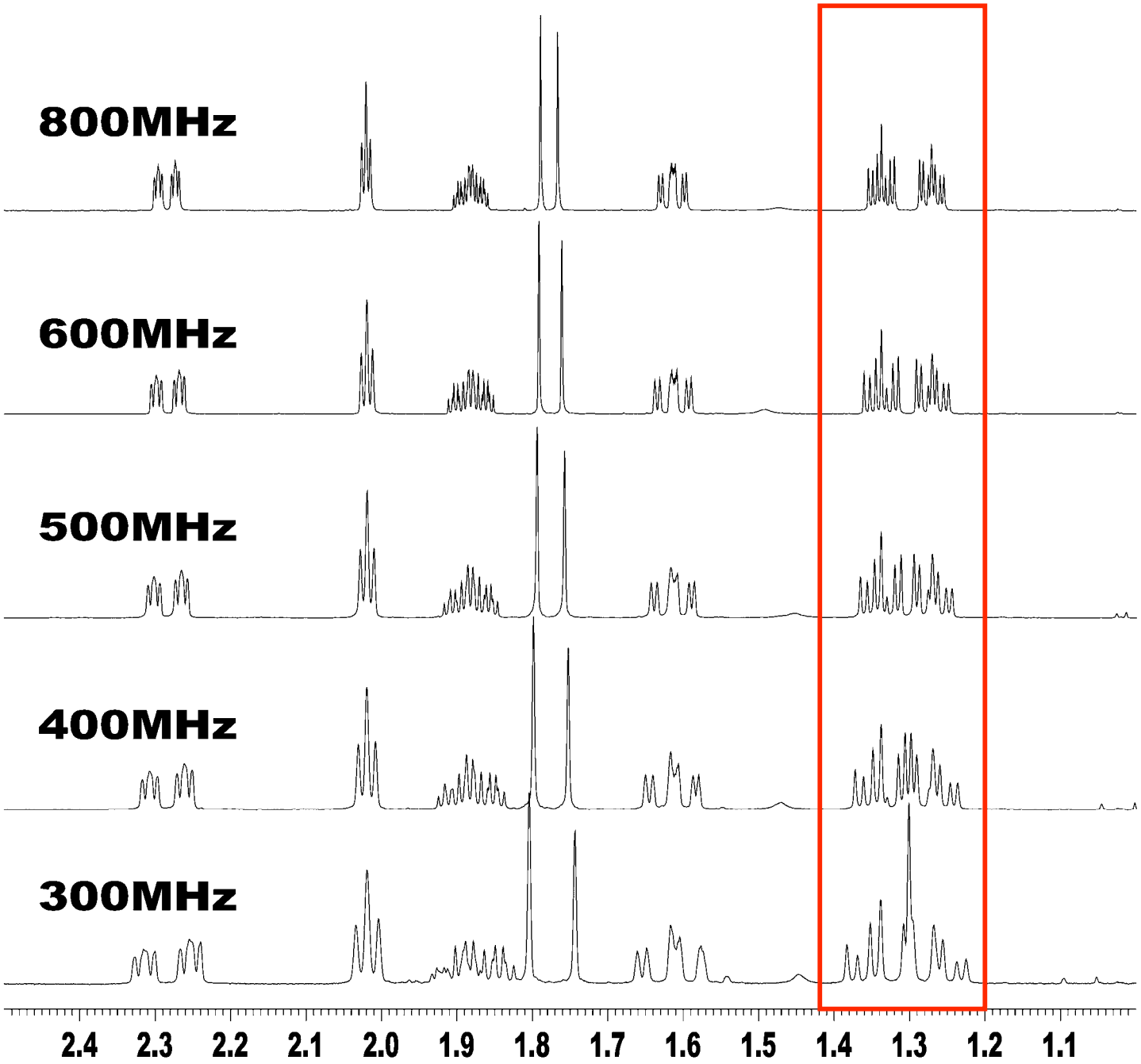
solvent:
CDCl3

Scans:
8scans

Concentration:
5mg/0.6ml

300 MHz vs 800 MHz





JEOL

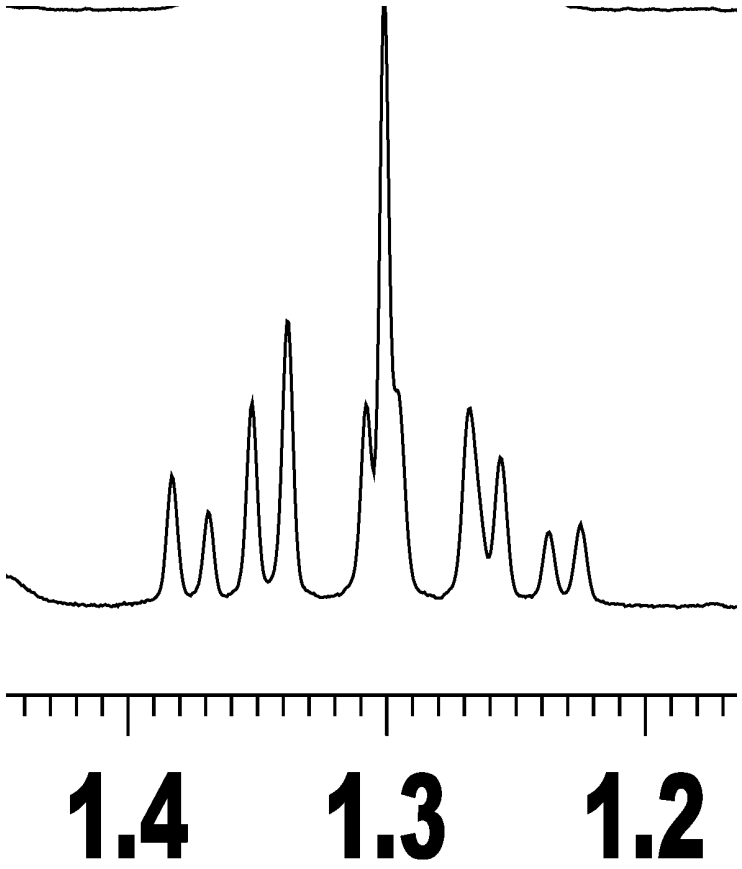
Sample:
Camphor

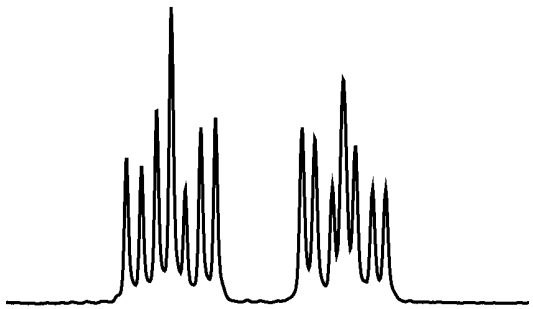
solvent:
CDCl3

Scans:
8scans

Concentration:
5mg/0.6ml

300 MHz vs 800 MHz





高磁場装置のメリット

- スペクトルの分離がよい
  →解析が容易、J値が正確
- S/N比が向上、磁場の強さの二乗倍
  →積算回数が少なくて済む
  →少量のサンプルで測定できる

デメリット

- 装置の管理

  →高価格

  →メンテの大変さ　液体窒素ヘリウム

  →超強磁場　遮蔽、健康影響？

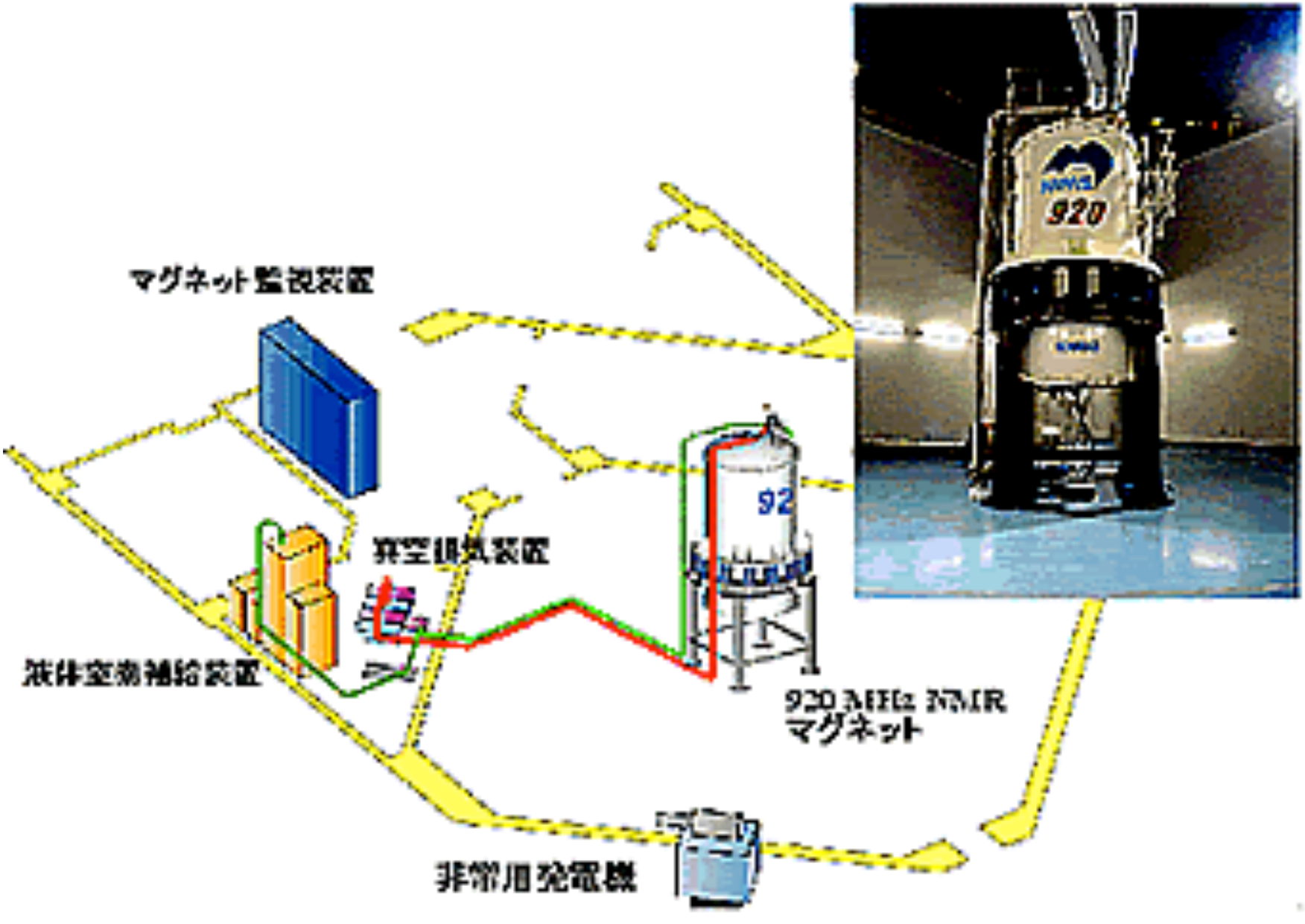
- *J*へのデジタル分解能問題

  （600 MHzマシンで^{19}FでJ値の有効数字を0.0 Hzにするためには、0.00017 ppmの精度、1.5 Mpのデーター取得が必要。）

結論

- 高磁場NMRは適材適所で使うべし
- 生体分子の分析や少量物質の分析には強力な武器
- 簡単な物質の合成にはover spec.

920 MHz NMR (JEOL)



900 MHz NMR (Varian)

900 MHz NMR (Bruker)

900 MHzは
300 MHzの
20倍の価格

価格：
AVANCE300
¥56,000,000

AVANCE900
¥1,170,000,000
（標準システム）

本日のアイテム

- 測定の実際
- FT-NMRのきも
- なぜ高磁場のNMRを目指すのか
- 新しい磁気共鳴
  - INEPTとDEPT
  - DOSY
  - COSY
  - NOESY
  - 2D INADEQUATE

FT NMRのTime Table

いっぱい倒すと1回の強度大、
次の積算までの待ち時間大→積算回数が減る

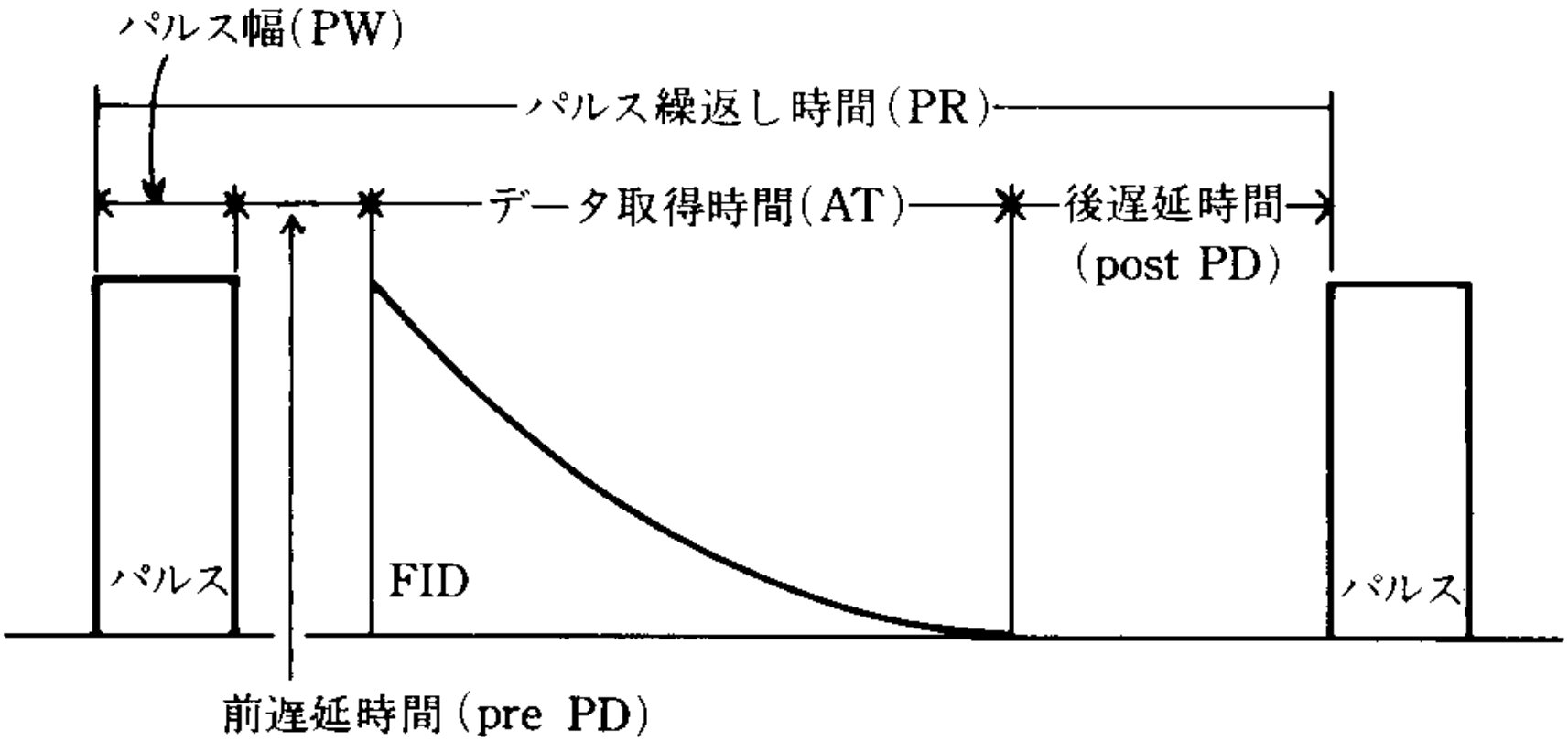


図 4.12　FT NMR の時間割

FT NMRの倒し方と回復時間

濃いサンプルなら倒し(パルス幅)を大きく、
　　積算回数は少なめでDTを長めに
薄いサンプルなら倒しを小さく、
　　積算回数を稼ぐ。

Totalで最大のS/Nを目指す。

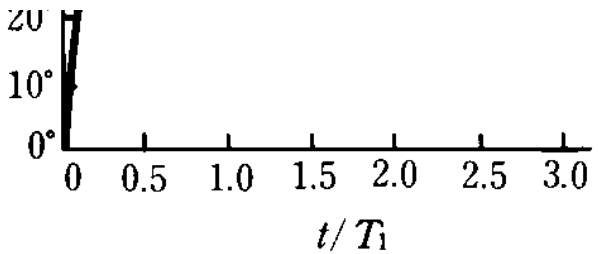


図 4.13　磁化の回復（99.5％）に要する時間 T と最適パルス角 θ_{opt} との関係.

緩和時間はややこしい！

縦緩和や横緩和への影響因子

- 双極子ー双極子緩和
- 常磁性不純物緩和、酸素・鉄
- スピンー回転緩和
- Etc.

でもこれを使うともっと情報が取れる

基本事項の確認

- 緩和
- NOE
- *J* coupling

INEPT とDEPT

- INEPTは当初、プロトンの分極を13Cへ移すことにより、感度の向上を目指すものであった。
- INEPTにおいて、炭素に結合している水素数により分極が逆転する。
- これを改良し炭素についている水素の数を決定できるようにしたのがDEPT

緩和時間はややこしい！

縦緩和や横緩和への影響因子

- 双極子ー双極子緩和
- 常磁性不純物緩和、酸素・鉄
- スピンー回転緩和
- Etc.

でもこれを使うともっと情報が取れる

INEPT

Insensitive

Nuclei

Enhancement by

Polarization

Transfer

の略、水素の分極を^{13}Cに送り込む。

→S/N比が良くなる。

→水素のつき方が判る

INEPTの原理

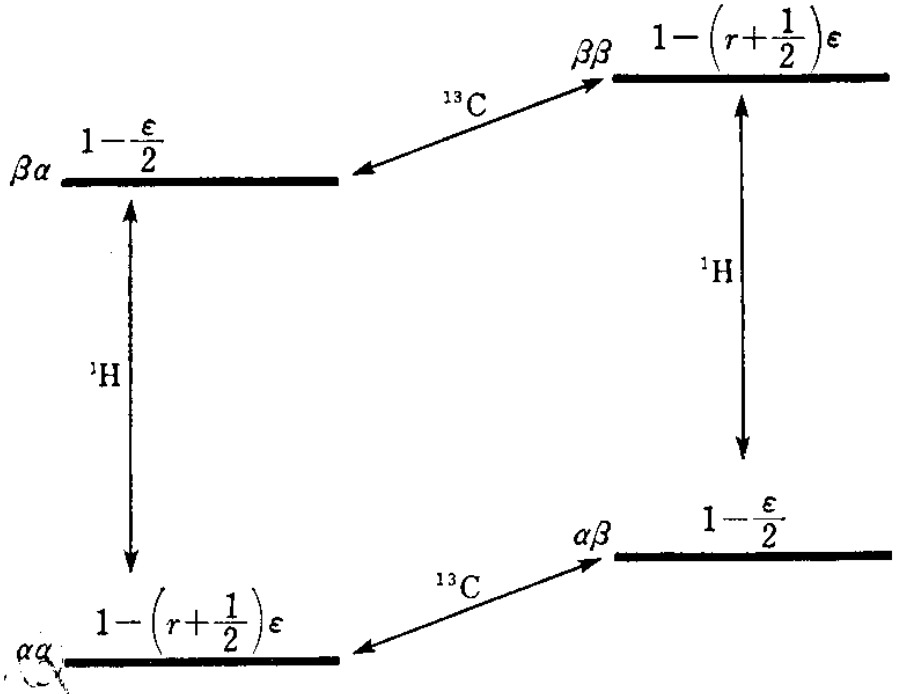
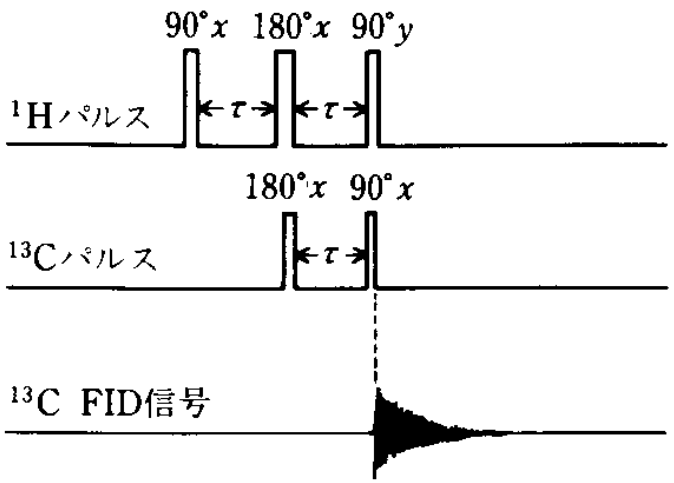
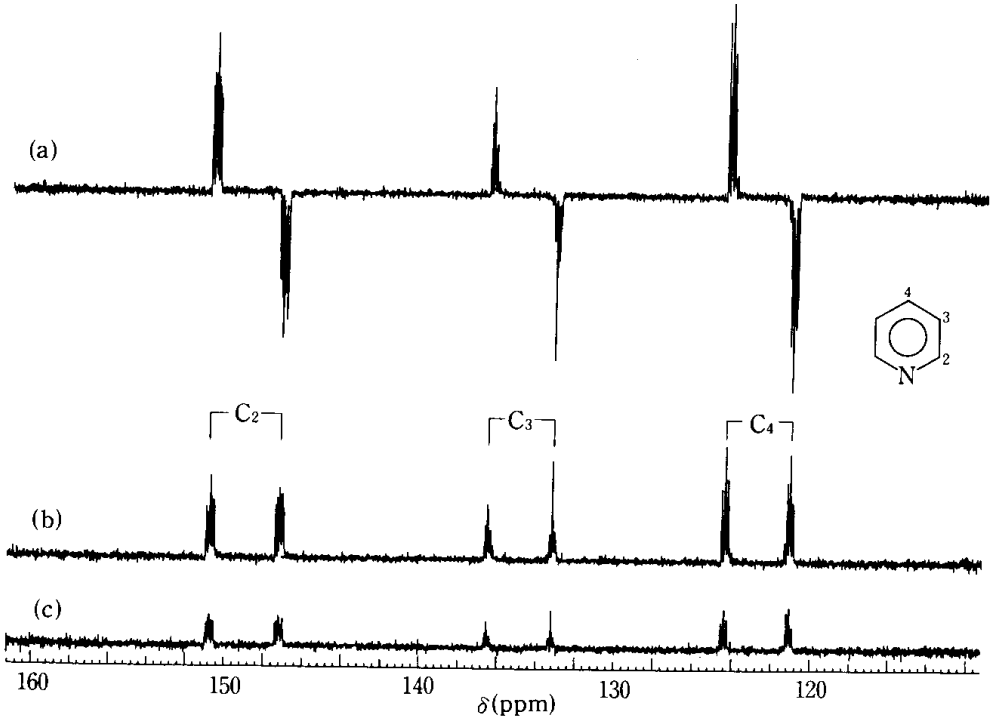


図 3　CH 2スピン系のエネルギー準位．$\varepsilon=\gamma_C\hbar H_0/kT$，$r=\gamma_H/\gamma_C$.

INEPT－強度増大法

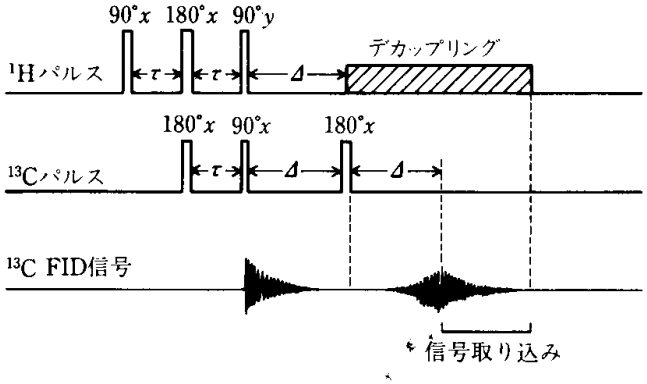




^{13}Cのみ

図6.22　感度増大のためのINEPT測定例，ピリジンの^{13}C NMR，50MHz，(a) INEPT法，$\tau \approx 1/(4J_{CH})$（図6.21(a)参照），(b)デカップリング効果を消去したNOE測定（5.2.4項参照），(c)プロトン非照射条件でのスペクトル．(a)，(b)，(c)ともに測定時間は同一．［日本電子株式会社提供］

INEPT一結合水素判別



^{13}Cのみ

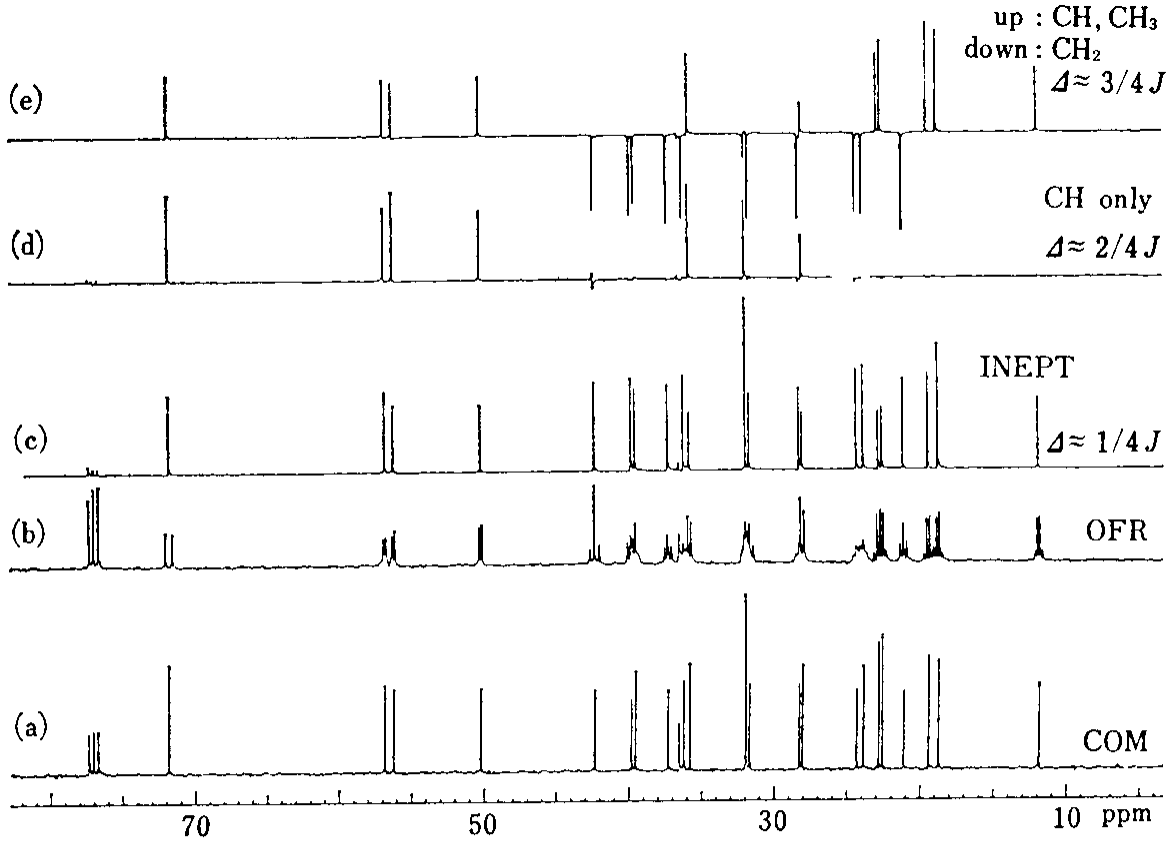
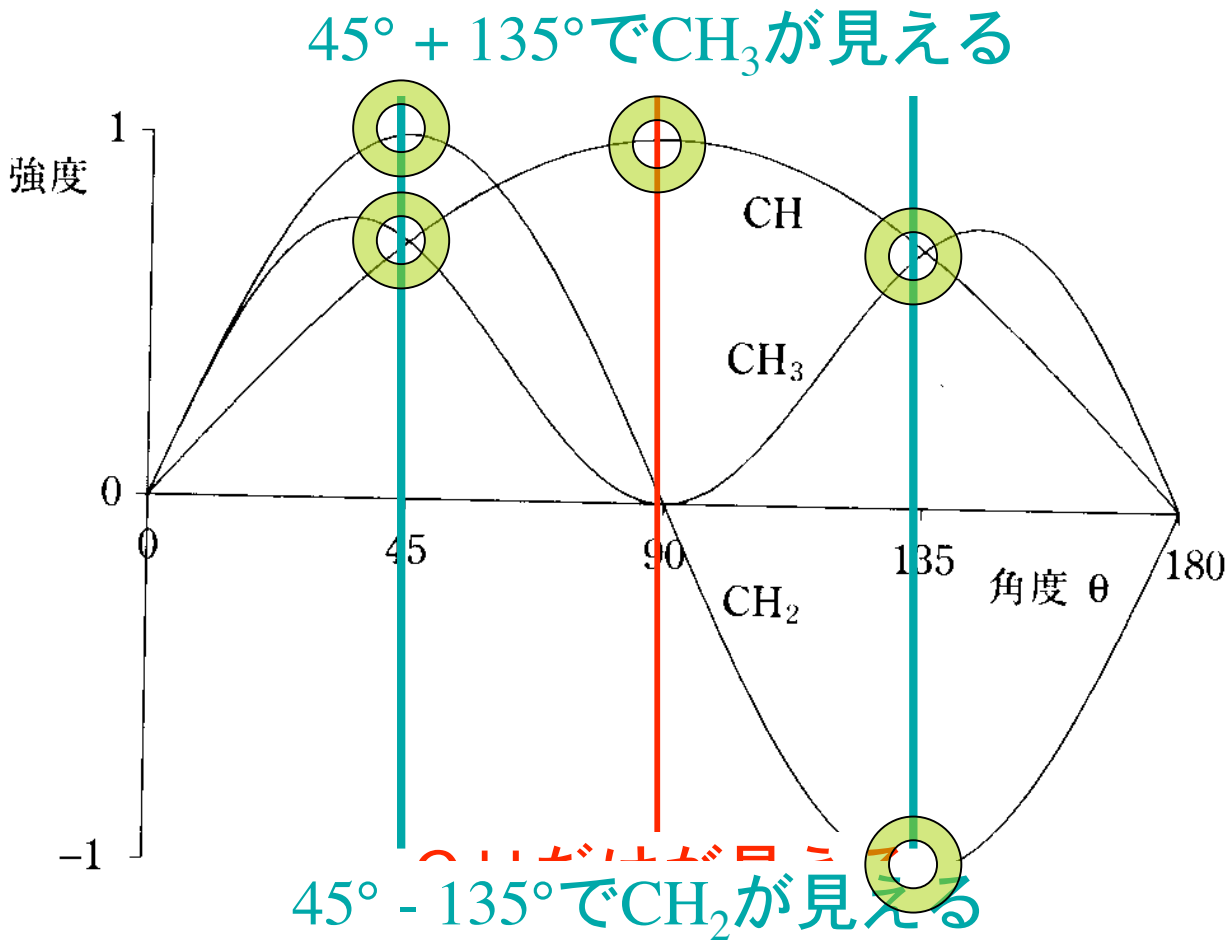


図 6 コレステロールの INEPT スペクトル．(a) 完全デカップル通常スペクトル，(b) オフレゾナンススペクトル，(c) INEPT，$\Delta=1/4J$，(d) INEPT，$\Delta=1/2J$，(e) INEPT，$\Delta=3/4J$.

INEPT－結合水素判別

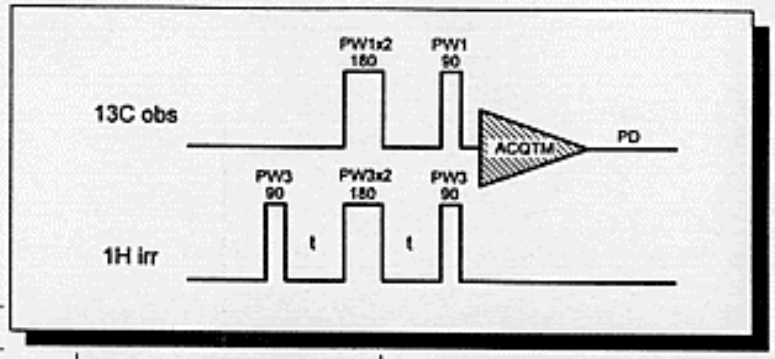


交換時間の長さで、13Cの強度は変わる

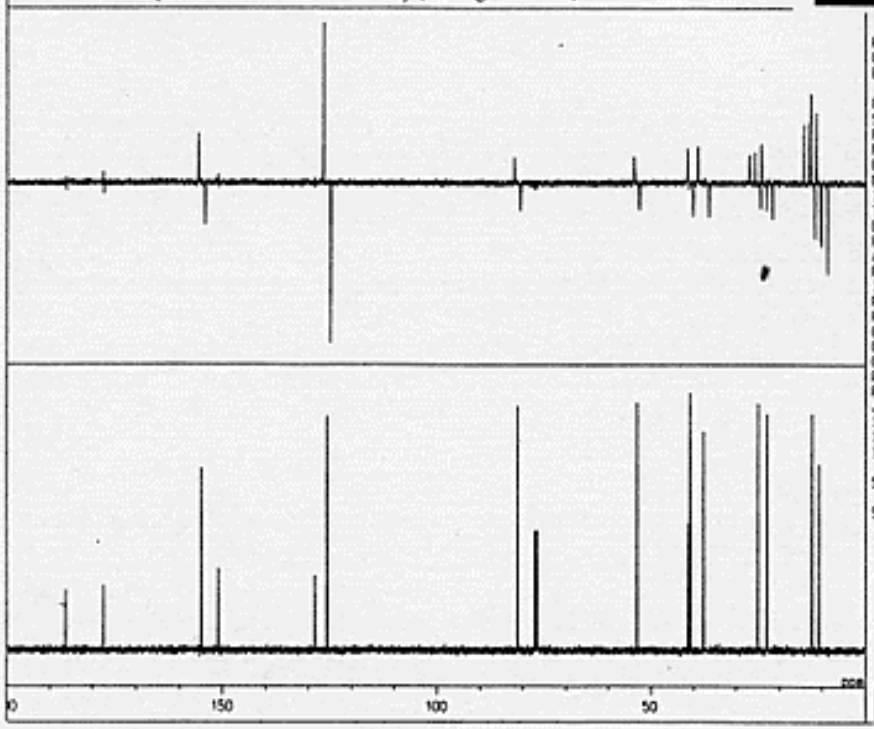
INEPT

2-3 $J_{C,H}$ Measurement Using INEPT (inept_nondecoup)

The sensitivity is drastically enhanced in this method. The spectrum obtained in this method has better S/N than in the "noe" method and is easy to analyze because coupled signals give pairs of signals in the opposite directions, upward and downward. Signals of the quaternary carbons are eliminated.



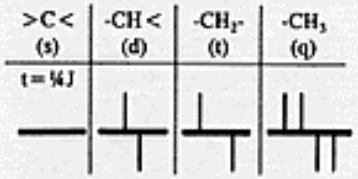
2-3/ Sample: α-Santonin in $CDCl_3$ (50 mg/0.55 ml)



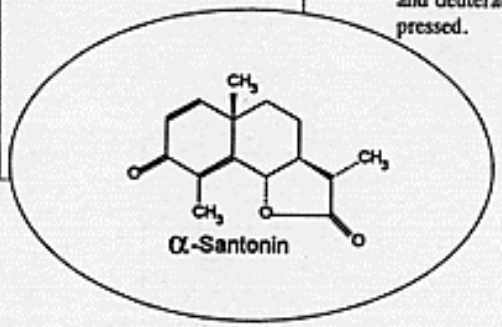

```
FileName      : ksantonon.mdata
Comment       : 50mg/0.55ml  Santonin
EXMODE        : inept_nondecoup

POINT         :      65536 points
SAMPO         :      32768 points
FREQU         :    27100.3 Hz
FILTR         :      13550 Hz
DELAY         :       14.8 usec
DEADT         :       17.9 usec
INTVL         :       36.9 usec
TIMES         :        128 times
DUMMY         :          4 times
PD            :     1.5000 sec
ACQTM         :  1209.1203 msec
PREDL         :   10.00000 msec
INTMT         :   10.0000 msec
RESOL         :       0.41 Hz
PWT           :       8.50 usec
OBNUC         : 13C
OBFRQ         :     100.40 MHz
OBSET         :  135500.00 Hz
RGAIN         :         30
PW3           :      12.50 usec
JCNST         :     135.00 Hz
IFNUC         : 1H
IFFRQ         :     399.65 MHz
IFSET         :  134500.00 Hz

SCANS         :         67 times

SLVNT         : CDCL3
```

Standard signal patterns for different atomic groups and their features respect to measurement conditions are shown below:

inept_nondecoupl



- Effective only when $t = \frac{1}{4}J$.
- The pulses can be repeated in a cycle corresponding to the ^1H relaxation time.
- Signals of the quaternary carbons and deuterated solvent are suppressed.



DEPT

INEPTの改良版

さらに改良したものが
多数ある

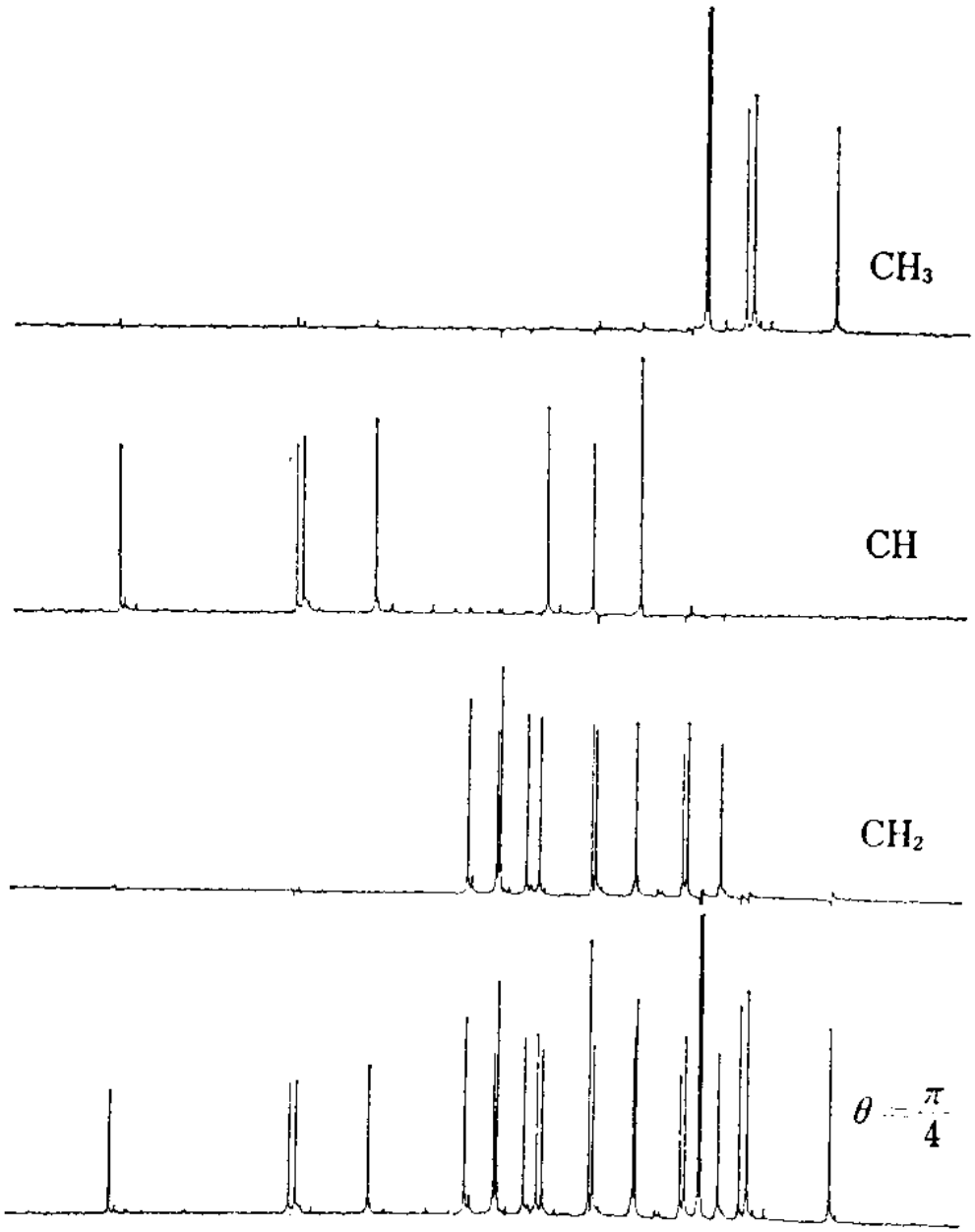
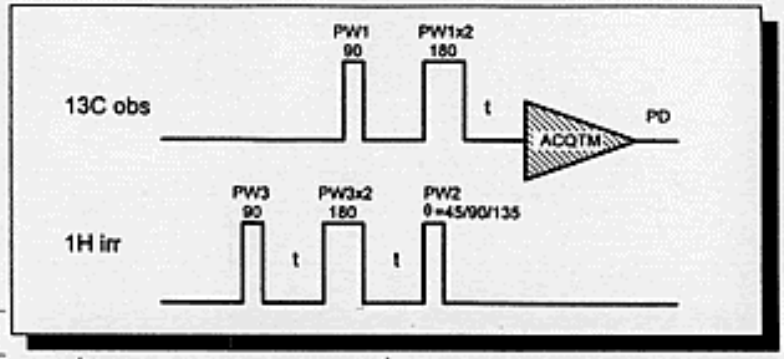


図 8　コレステロールの DEPT スペクトル．CH, CH_2, CH_3 部分スペクトルの編集[20]．

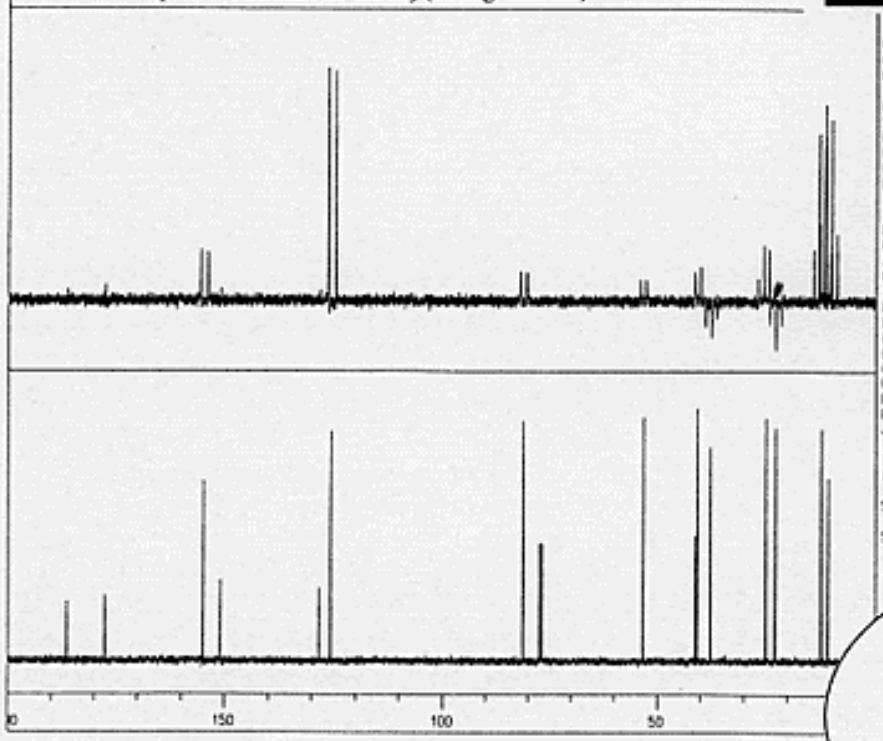
DEPT

2-4 $J_{C\text{-}H}$ Measurement Using DEPT (dept_nondecoup)

The sensitivity is drastically enhanced in this method. The spectrum obtained in this method has better S/N than in the "noe" method and is easy to distinguish different atomic groups because each atomic group has an inherent phase character. Signals of the quaternary carbons are eliminated.



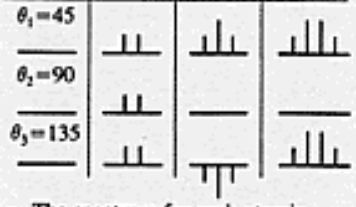
2-4/ Sample: α-Santonin in $CDCl_3$ (50 mg/0.55 ml)



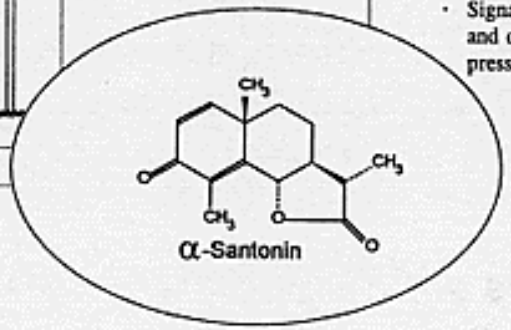

```
FileName      : kssndepnon135.nmdata
Comment       : 50mg/0.55ml Santonin
EXMODE        : dept_nondecoup

POINT         :      65536 points
SAMPO         :      32768 points
FREQU         :    27100.3 Hz
FILTR         :      13550 Hz
DELAY         :       14.8 usec
DEADT         :       17.9 usec
INTVL         :       36.9 usec
TIMES         :        128 times
DUMMY         :          4 times
PD            :     1.5000 sec
ACQTM         :  1200.1393 msec
PREDL         :   10.00000 msec
INTWT         :    10.0000 msec
RESOL         :       0.41 Hz
PW1           :       8.50 usec
DBNUC         : 13C
DBFRQ         :     100.40 MHz
DBSET         :  135500.00 Hz
RGAIN         :         30
PW2           :      18.75 usec
PW3           :      12.50 usec
JCNST         :     135.00 Hz
DRNUC         : 1H
DRFRQ         :     399.65 MHz
DRSET         :  134500.00 Hz

SCANS         :        128 times

SLVNT         : CDCL3
```

Standard signal patterns for different atomic groups and their features respect to measurement conditions are shown below:

dept_nondecoup



- The spectrum for each atomic group can be edited from the spectra for $\theta_1 \sim \theta_2$.
- Signals of the quaternary carbons and deuterated solvent are suppressed.



本日のアイテム

・新しい磁気共鳴

- INEPTとDEPT
- DOSY
- COSY
- NOESY
- 2D INADEQUATE

緩和時間はややこしい！

縦緩和や横緩和への影響因子

- 双極子ー双極子緩和
- 常磁性不純物緩和、酸素・鉄
- スピンー回転緩和
- Etc.

でもこれを使うともっと情報が取れる

緩和時間はややこしい！

縦緩和や横緩和への影響因子

- 双極子ー双極子緩和
- 常磁性不純物緩和、酸素・鉄
- スピンー回転(拡散)緩和
- Etc.

でもこれを使うともっと情報が取れる

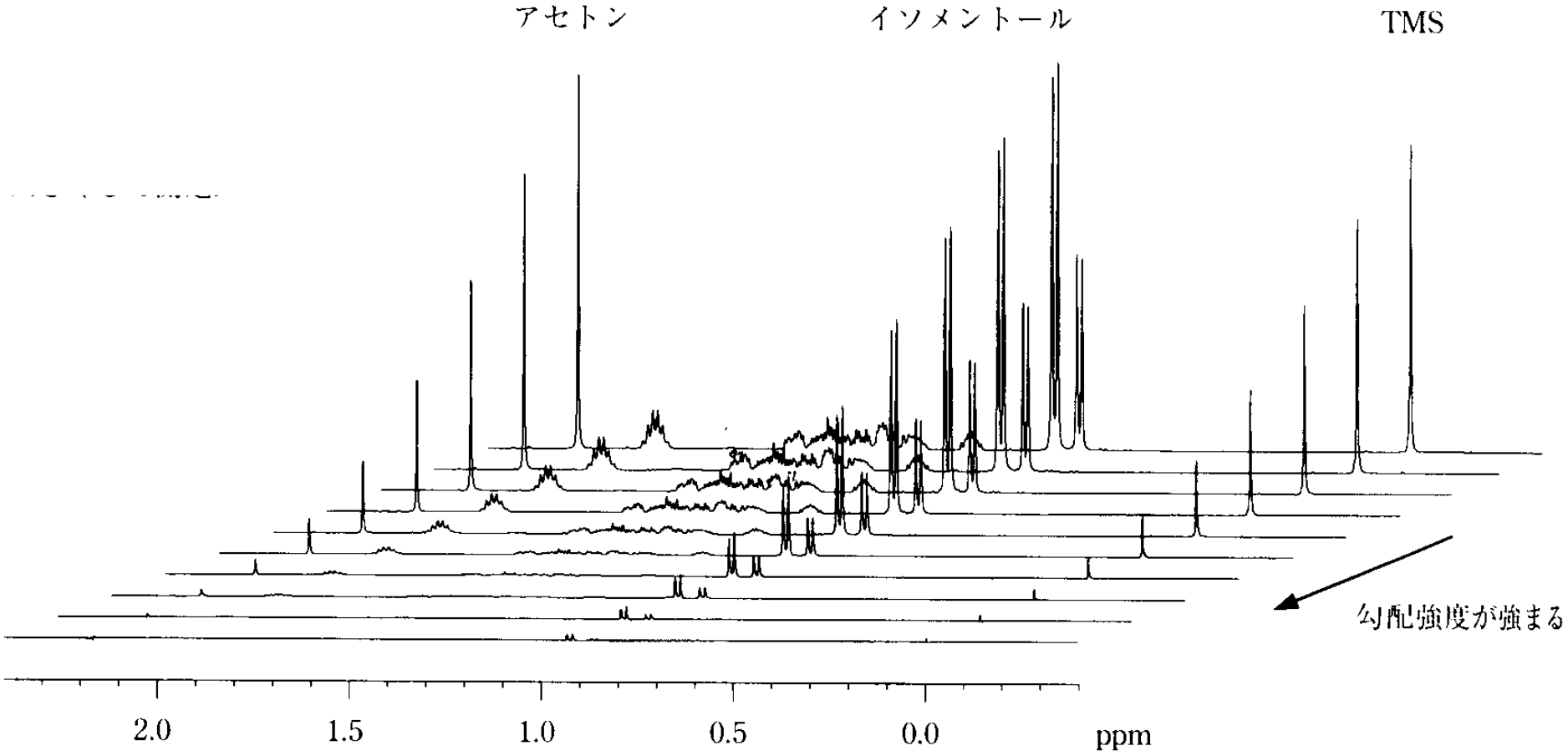
スピン一回転(拡散)緩和

- 小さな分子ほど拡散しやすい
- 小さな分子ほど回転しやすい

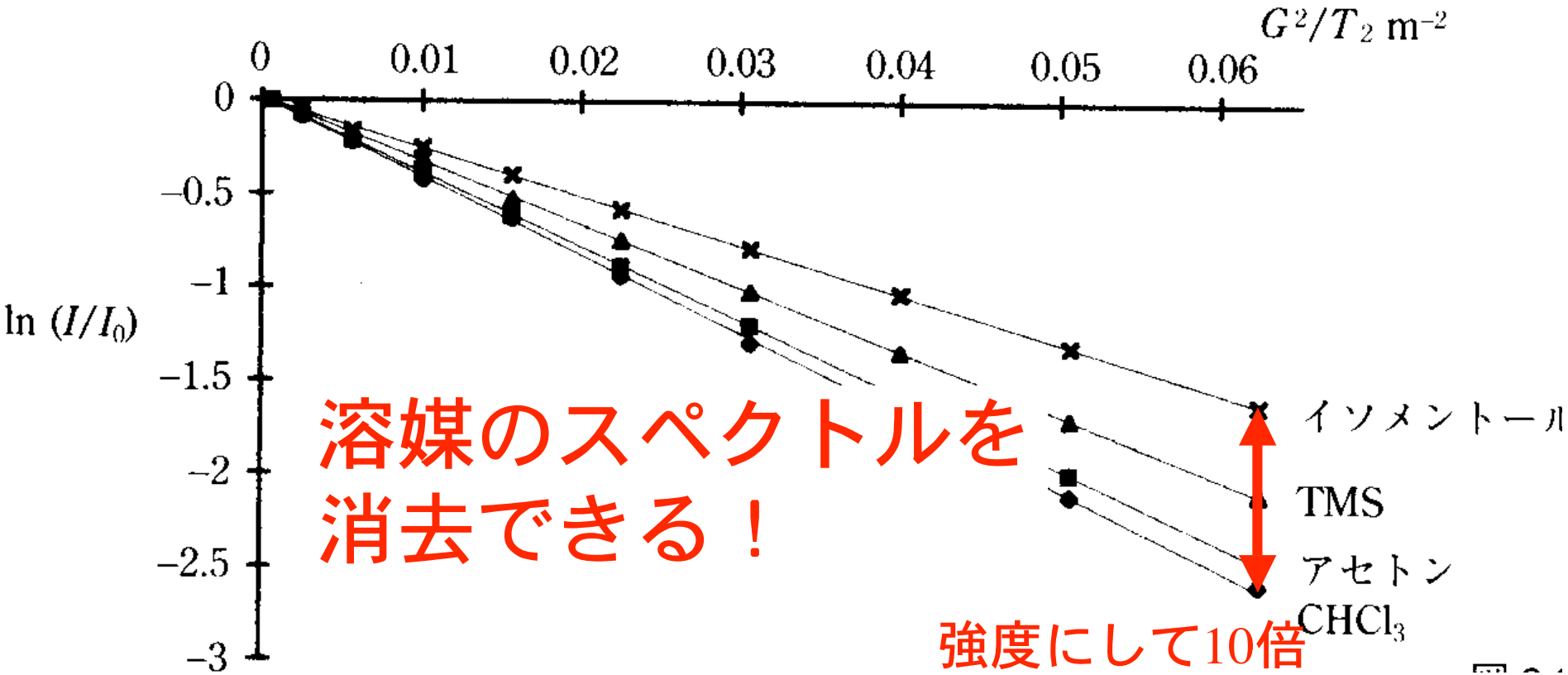
- →小さな分子ほど緩和しやすい。

(ピークが小さくなる)

DOSY



DOSY


G^2/T_2 m^{-2}
0
0.01
0.02
0.03
0.04
0.05
0.06
0
−0.5
−1
−1.5
−2
−2.5
−3
ln (I/I_0)
イソメントール
TMS
アセトン
$CHCl_3$
溶媒のスペクトルを
消去できる！
強度にして10倍

さて、できるから、やっていいのか？。

　それが、研究の本質にかかわるのなら、データーのメーキングになる恐れもある。

　純度の議論が必要なのに溶媒のピークを消すことは許されない。

自己責任で！

本日のアイテム

・新しい磁気共鳴

- INEPTとDEPT
- DOSY
- COSY
- NOESY
- 2D INADEQUATE

COSY

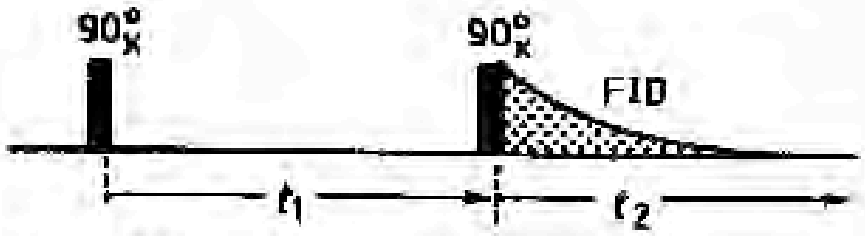
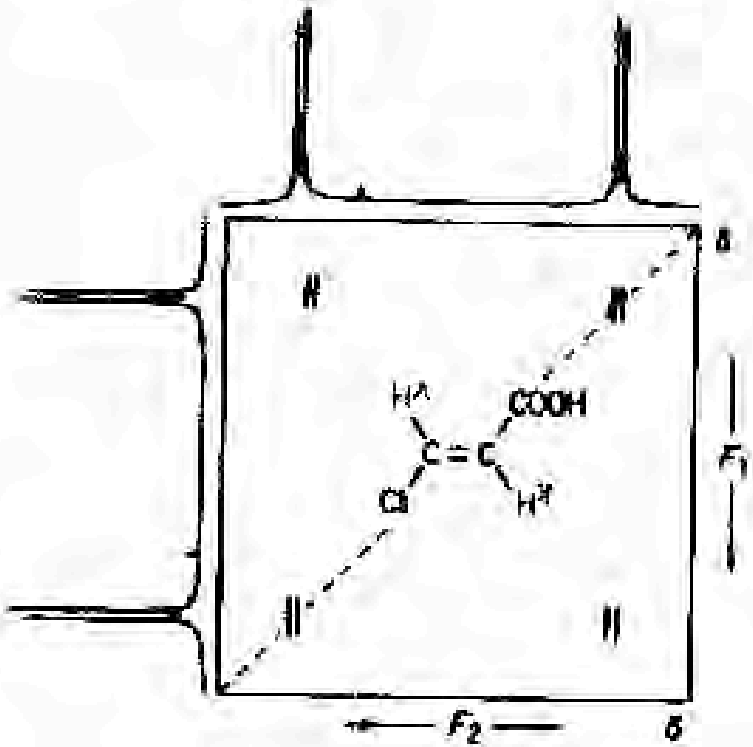


Figure 8.12 Pulse sequence for a COSY spectrum



フーリエ変換は
時間を周波数に変換

t1 to F1
t2 to F2

COSY

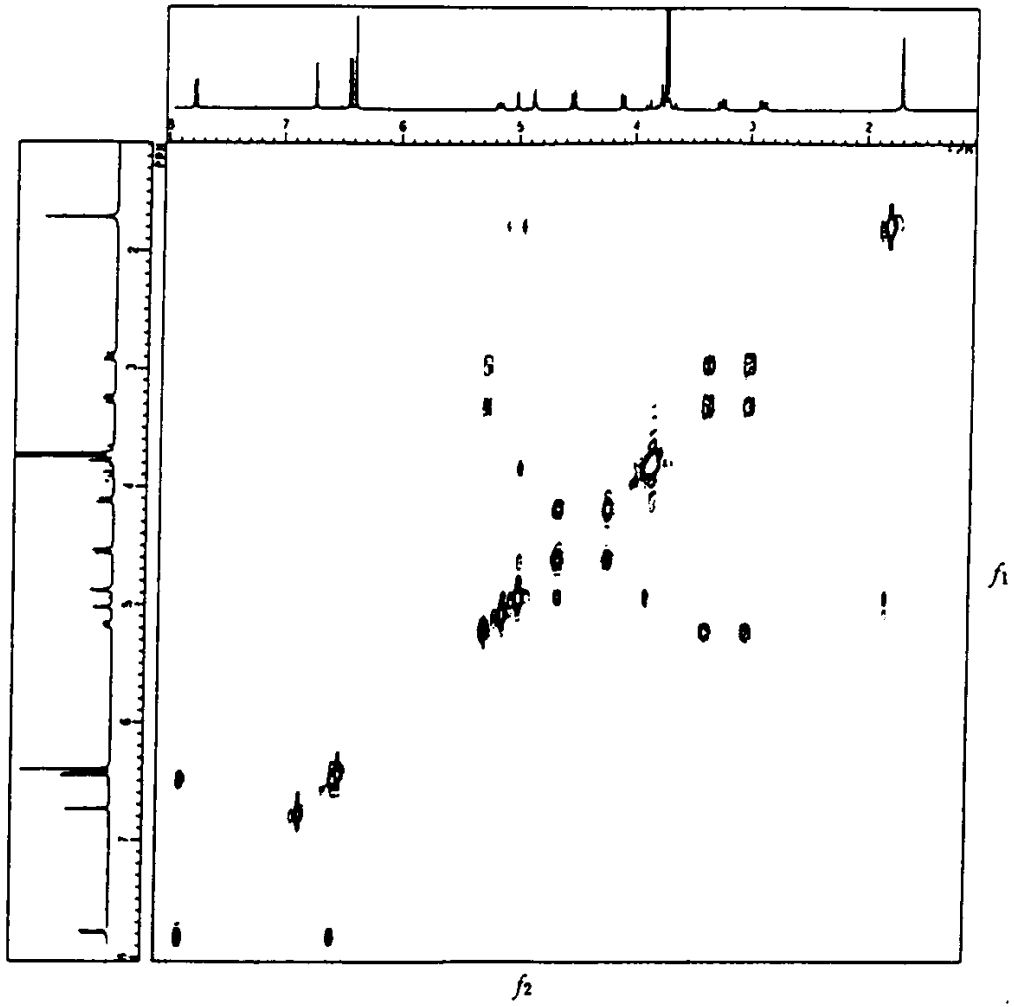
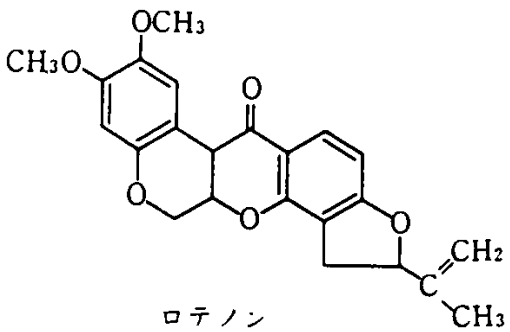
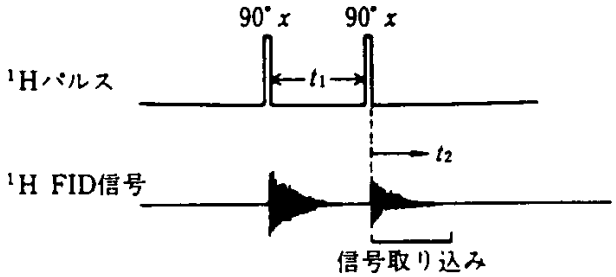


図 6.33　J 相関 ^{1}H-^{1}H 2 次元 NMR (COSY スペクトルのcounter plot)，ロテノン，400MHz．f_1，f_2．［日本電子株式会社提供］



ロテノン

(c)　δ_H/δ_H 相関 (J_{HH} を介して)

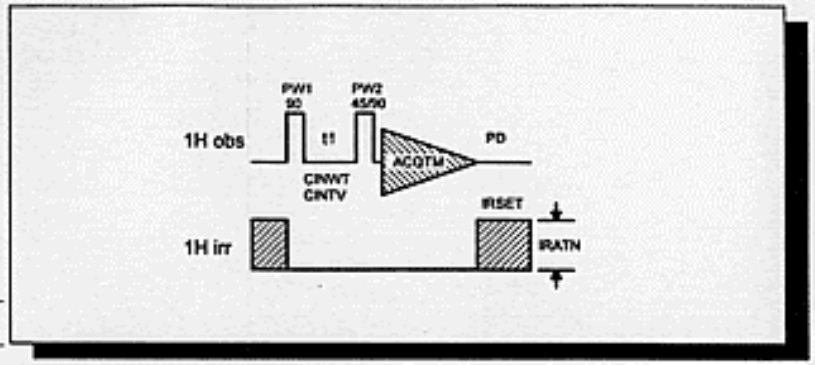


COSY

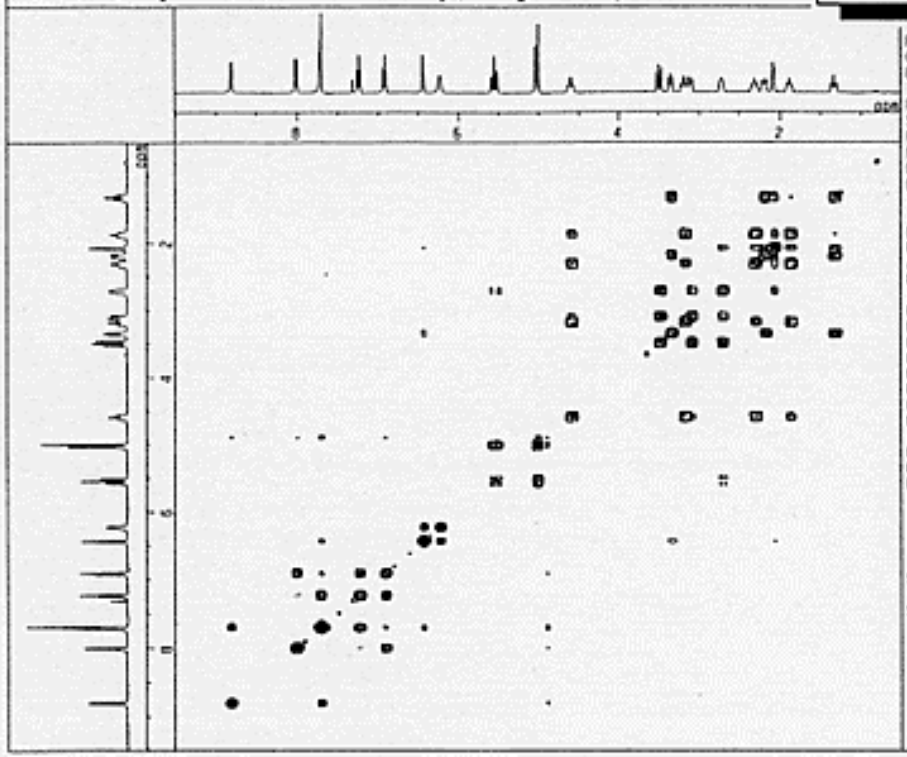
CHAPTER 3 ^{1}H OBSERVATION 2D NMR

3-1-1 Homonuclear Shift Correlation (cosy)

Correlations between the J-coupled signals are observed. The spin coupling network of ^{1}H nuclei in a molecule can be clarified by this experiment. By adjusting parameters, small long-range couplings can also be observed.

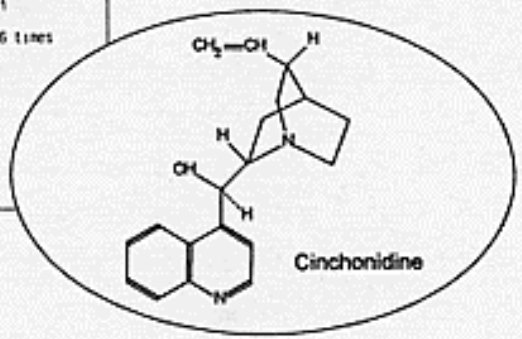


3-1-1/ Sample: Cinchonidine in $CDCl_3$ (25 mg/0.55 ml)



FileName	:	kcincosy2.nmdata
Comment	:	25mg/0.5ml Cinconidine
EXMODE	:	cosy
POINT	:	512 points
SAMPO	:	512 points
FREQU	:	4000.0 Hz
FILTR	:	2000 Hz
DELAY	:	100.0 usec
DEADT	:	144.3 usec
INTVL	:	250.0 usec
TIMES	:	16 times
DUMMY	:	16 times
PD	:	1.0000 sec
ACQTM	:	128.0000 msec
PRECL	:	10.00000 msec
INEWT	:	10.0000 msec
RESOL	:	7.81 Hz
PW1	:	11.50 usec
OBNUC	:	1H
OBFRQ	:	399.65 MHz
OBSET	:	134443.40 Hz
RGAIN	:	15
CLFRQ	:	4000.0 Hz
CLPNT	:	512 points
TODAT	:	512 points
CINWT	:	5.00 usec
CINTV	:	250.0 usec
PW2	:	11.50 usec
IFNUC	:	1H
IFFRQ	:	399.65 MHz
IFSET	:	134500.00 Hz
IRATN	:	511
SCANS	:	16 times
SLVNT	:	CDCL3

Correlation signals appear as cross peaks at coordinates (δ_A,δ_X) and (δ_X,δ_A), where δ_A and δ_X are chemical shifts of the nuclei A and X between which J-coupling is present.



Both f_2 and f_1 axes represent the ^{1}H chemical shift.

本日のアイテム

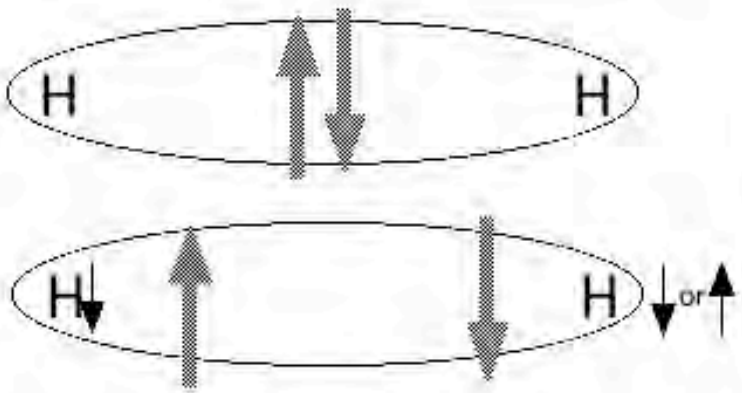
・新しい磁気共鳴

- INEPTとDEPT
- DOSY
- COSY
- NOESY
- 2D INADEQUATE

NOE

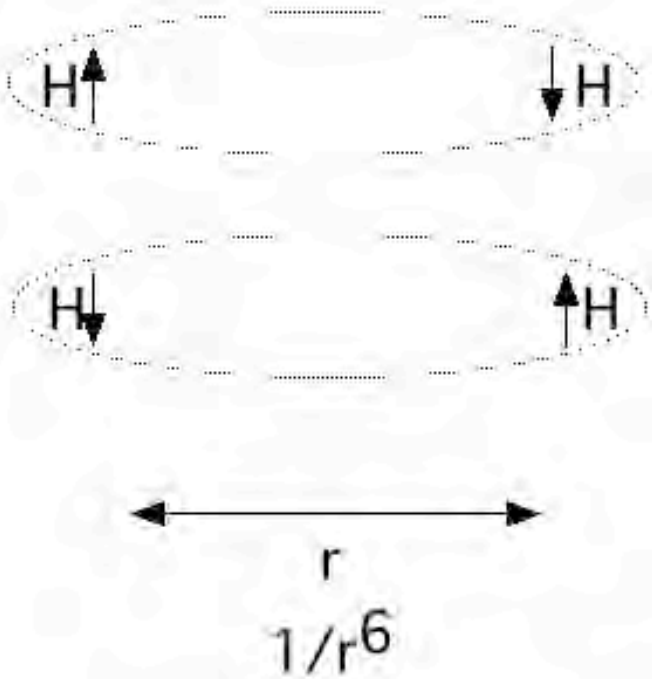
NOE 何故起こる？

Spin-spin coupling

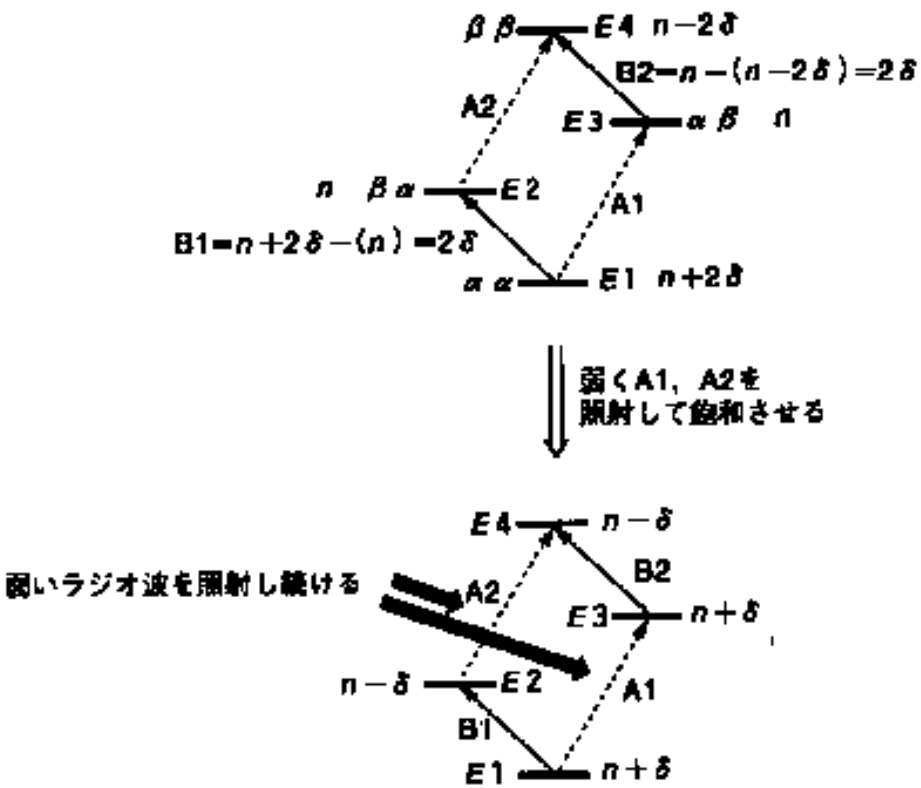


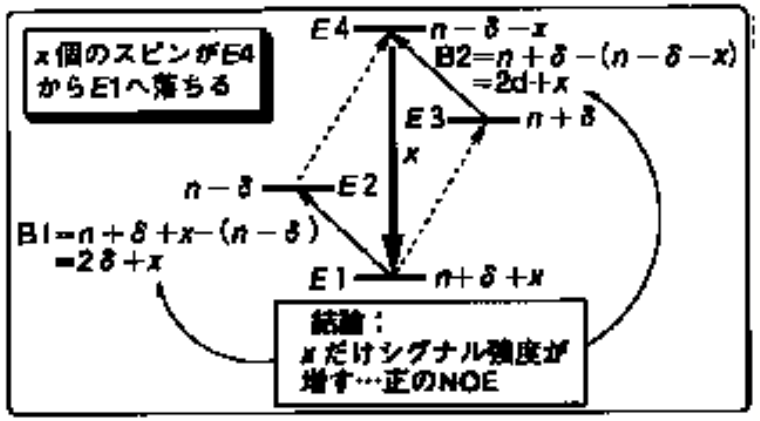
not the matter of distance

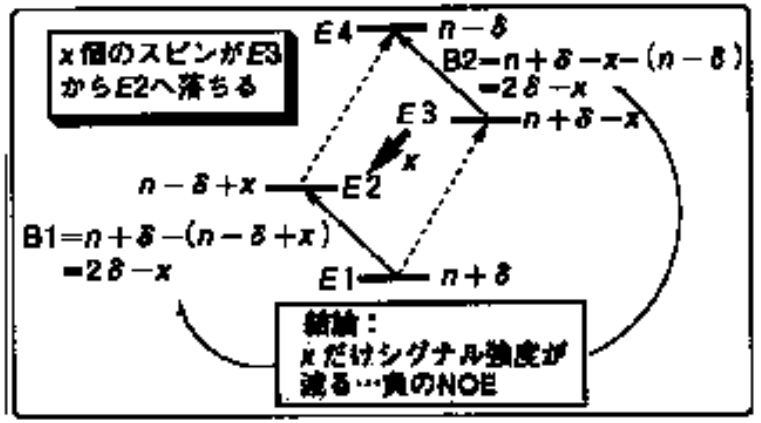
NOE



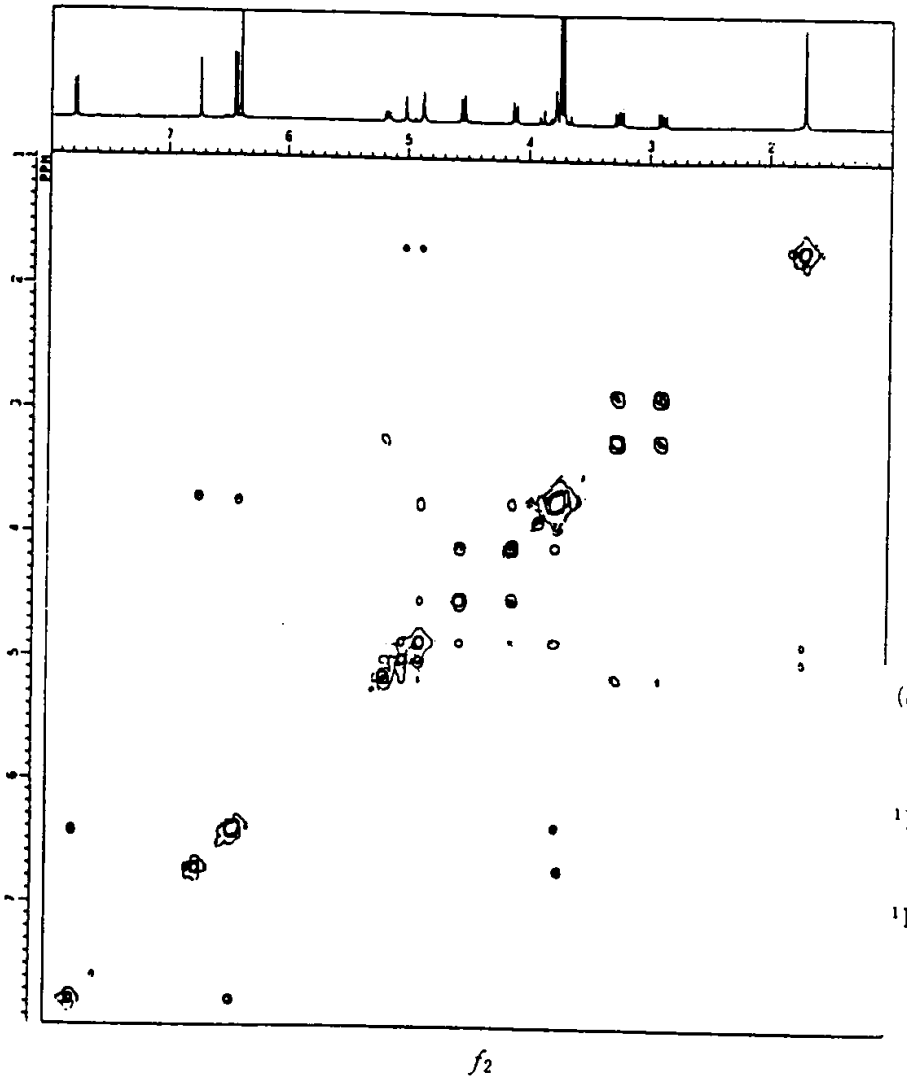
NOE

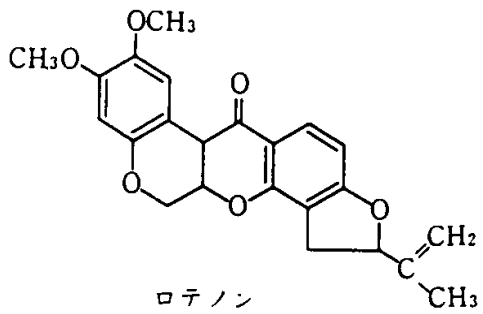

β β E4 n−2δ
B2=n−(n−2δ)=2δ
A2
E3 α β n
n β α E2
A1
B1=n+2δ−(n)=2δ
α α E1 n+2δ
弱くA1，A2を
照射して飽和させる
E4 n−δ
B2
弱いラジオ波を照射し続ける
A2
E3 n+δ
n−δ E2
A1
B1
E1 n+δ


x個のスピンがE4
からE1へ落ちる
E4 n−δ−x
B2=n+δ−(n−δ−x)
=2d+x
E3 n+δ
x
n−δ E2
B1=n+δ+x−(n−δ)
=2δ+x
E1 n+δ+x
結論：
xだけシグナル強度が
増す…正のNOE


x個のスピンがE3
からE2へ落ちる
E4 n−δ
B2=n+δ−x−(n−δ)
=2δ−x
E3 n+δ−x
x
n−δ+x E2
B1=n+δ−(n−δ+x)
=2δ−x
E1 n+δ
結論：
xだけシグナル強度が
減る…負のNOE

NOESY





ロテノン

(e) δ_H/δ_H 相関（NOEを介して）

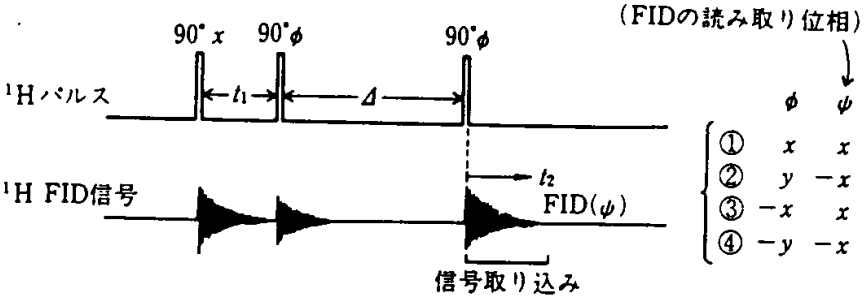
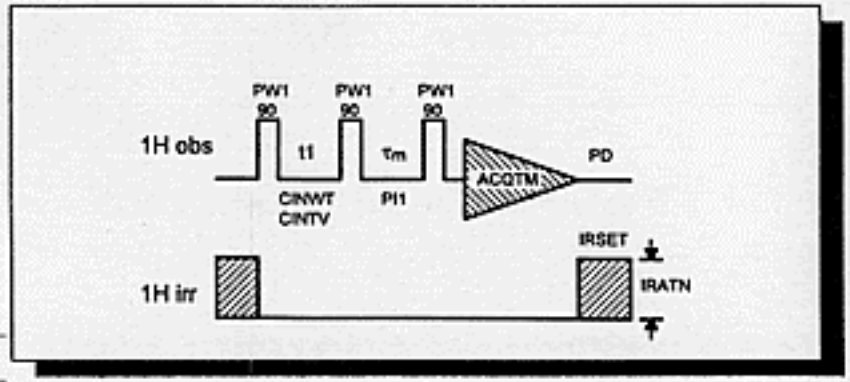


図 6.34 NOE 相関 ^{1}H-^{1}H 2 次元 NMR(NOESY スペクトルの counter plot)，ロテノン，400MHz. f_1, f_2 : δ_H. [日本電子株式会社提供]

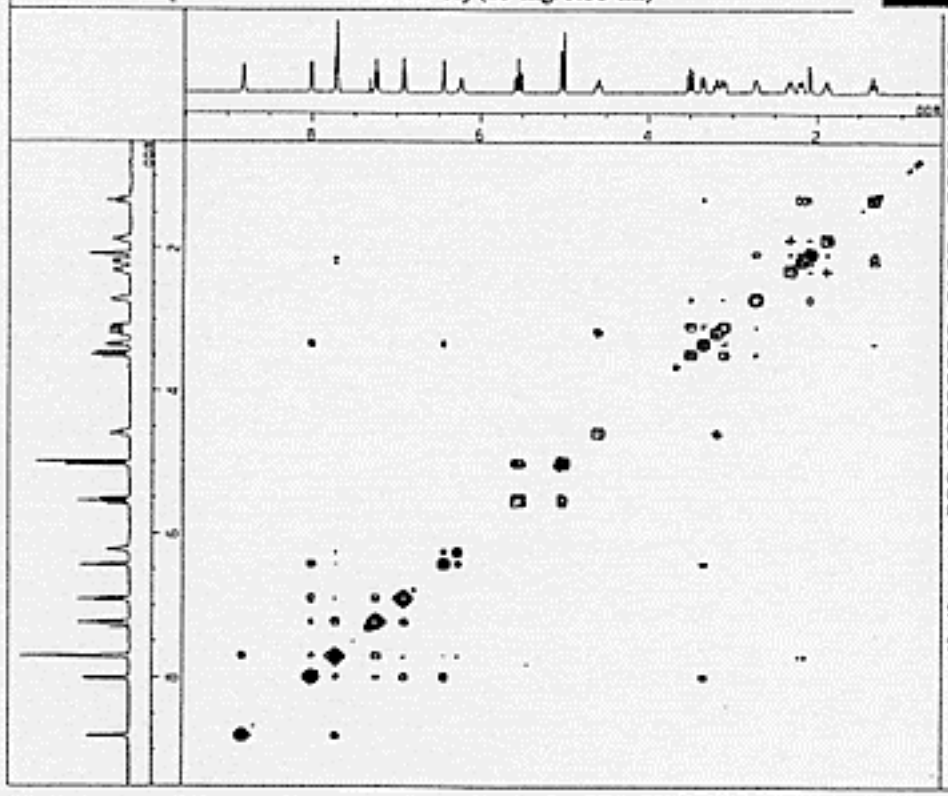
NOESY

3-2-1 Homonuclear NOE Correlation (noesy)

The correlation signals due to NOE and chemical exchange are observed. By observing NOE, information on nuclei spatially close can be obtained. The method is useful in analysis of three-dimensional structures of compounds.

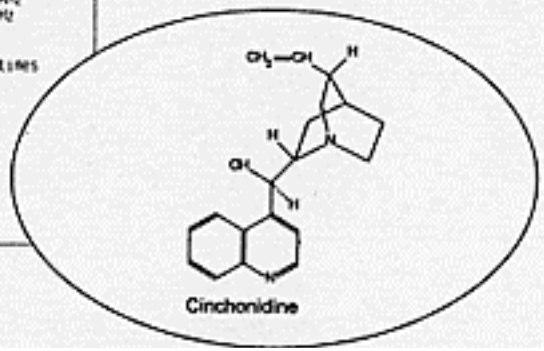


3-2-1/ Sample: Cinchonidine in $CDCl_3$ (25 mg/0.55 ml)



FileName	:	kcindesy.nmdata
Comment	:	25mg/0.55ml Cinchonidin
EXMODE	:	noesy
PDENT	:	512 points
SWHFQ	:	512 points
FREQU	:	4000.0 Hz
FILTR	:	2000 Hz
DELAY	:	100.0 usec
DEADT	:	144.3 usec
INTVL	:	250.0 usec
TIMES	:	16 times
DUMMY	:	16 times
PD	:	2.0000 sec
ACQTM	:	128.0000 msec
PREDL	:	10.00000 msec
INIWT	:	10.0000 msec
RESOL	:	15.61 Hz
PW1	:	11.50 usec
OBNUC	:	1H
OBFRQ	:	399.65 MHz
OBSET	:	134443.40 Hz
RGAIN	:	15
CLFRQ	:	4000.0 Hz
CLPNT	:	512 points
TODAT	:	512 points
CINWT	:	5.00 usec
CINTV	:	250.0 usec
PI1	:	500.000 msec
IRNUC	:	1H
IRFRQ	:	399.65 MHz
IRSET	:	134500.00 Hz
IRATN	:	511
SCANS	:	16 times
SLVNT	:	CDCL3

Correlation signals appear as cross peaks along perpendicular lines at the corresponding signal positions on the f_2 and f_1 axes. Since the correlation signals due to J-coupling also appear, use data of cosy, etc. together to distinguish them.



Both the f_2 and f_1 axes represent the ^1H chemical shift.

本日のアイテム

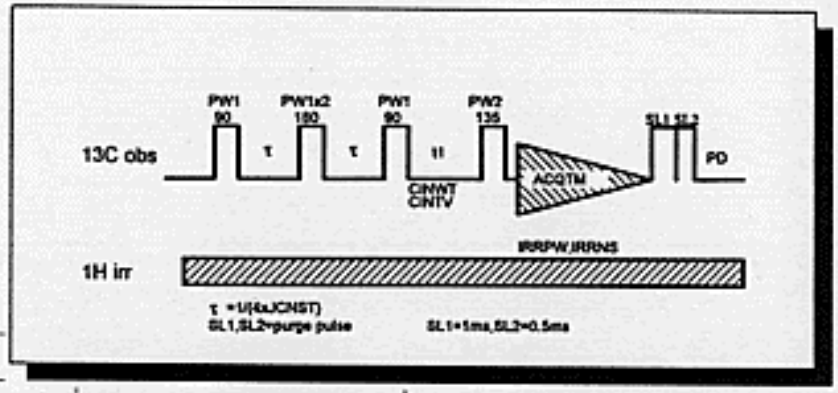
・新しい磁気共鳴

- INEPTとDEPT
- DOSY
- COSY
- NOESY
- 2D INADEQUATE

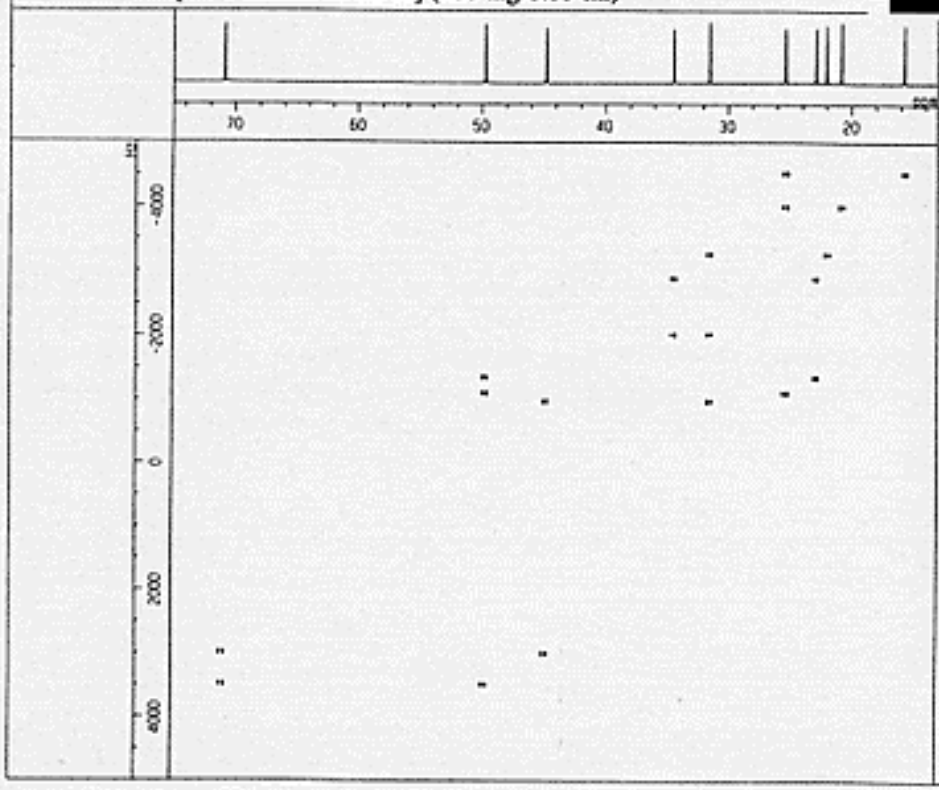
2D-INADEQUATE

4-3 INADEQUATE

Linkage between the ^{13}C and ^{13}C nuclei is observed. Signals of ^{13}C nuclei bonded with ^{12}C nuclei are eliminated. The method is useful for clarifiying carbon skeletons of compounds.

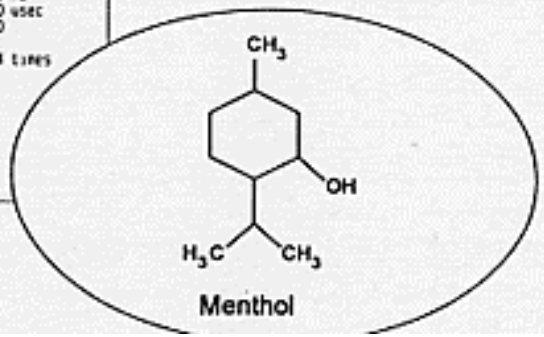


4-3-1/ Sample: Menthol in $CDCl_3$ (200 mg/0.55 ml)



FileName	kae2dina.nmdata
Comment	200mg/0.55ml menthol
EXMODE	inadequate
POINT	2048 points
SAMPO	2048 points
FREQU	10000.0 Hz
FILTR	5000 Hz
DELAY	40.0 usec
DEADT	55.7 usec
INTVL	100.0 usec
TIMES	64 times
DUMMY	64 times
PD	2.9488 sec
ACQTM	102.4000 msec
PREDL	10.00000 msec
INIWT	10.0000 msec
RESOL	4.88 Hz
Pw1	8.50 usec
OBNUC	13C
OBFRQ	100.40 MHz
OBSET	129707.45 Hz
RGAIN	25
CLFRQ	20000.0 Hz
CLPNT	512 points
TODAT	512 points
CINWT	5.00 usec
CINTV	50.0 usec
Pw2	12.75 usec
JCNST	35.00 Hz
IRNUC	1H
IRFRQ	399.65 MHz
IRSET	134500.00 Hz
IRRPW	50.0 usec
IRNS	0
SCANS	64 times
SLVNT	CDCL3

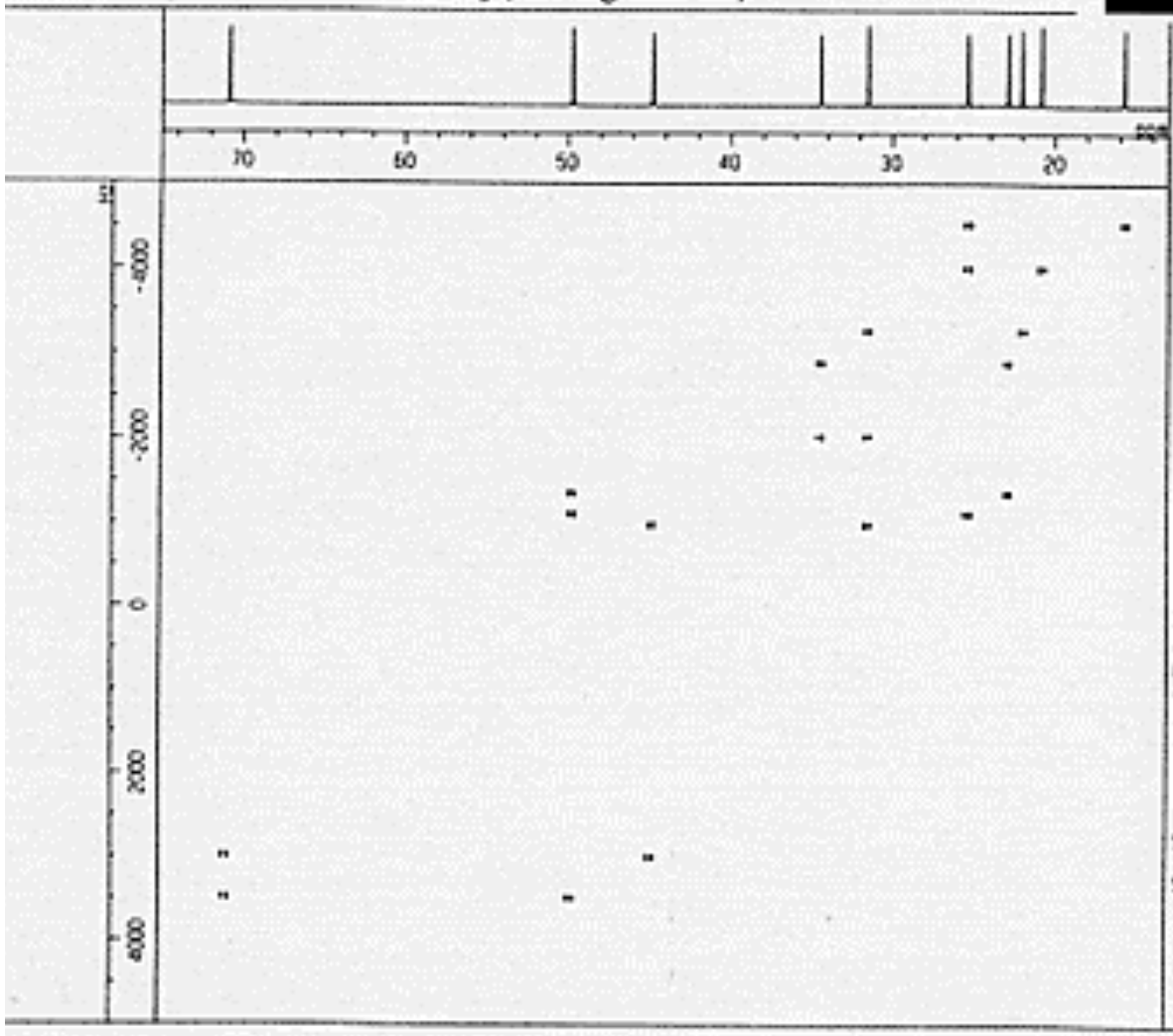
The f_2 axis represents the ^{13}C chemical shift and the f_1 axis the double-quantum frequency of a two-^{13}C spin system. Correlation signals are observed at equal distances to the left and right sides from a straight line drawn from the right top to the left bottom with a gradient of about 63.4°.



2D-INADEQUATE

- ^{13}C-^{13}C の相関から、炭素骨格の構造決定
- 確率的にめちゃ低い⇔ノイズ少ない

-3-1/ Sample: Menthol in $CDCl_3$ (200 mg/0.55 ml)



1H irr

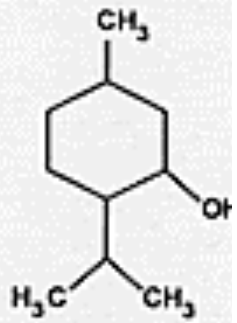
IRRPW,IRRNS

τ = 1/(4xJCNST)
SL1,SL2=purge pulse

SL1=1ms,SL2=0.5ms

FileName	:	kae2sina.nmdata
Comment	:	200mg/0.55ml menthol
EXMODE	:	inadequate
POINT	:	2048 points
SAMPO	:	2048 points
FREQU	:	10000.0 Hz
FILTR	:	5000 Hz
DELAY	:	40.0 usec
DEAD1	:	55.7 usec
INTVL	:	100.0 usec
TIMES	:	64 times
DUMMY	:	64 times
PD	:	2.9488 sec
ACQTM	:	102.4000 msec
PREDL	:	10.00000 msec
INIWT	:	10.0000 msec
RESOL	:	4.88 Hz
PW1	:	8.50 usec
OBNUC	:	13C
OBFRQ	:	100.40 MHz
OBSET	:	129707.45 Hz
RGAIN	:	25
CLFRQ	:	20000.0 Hz
CLPNT	:	512 points
TODAT	:	512 points
CINWT	:	5.00 usec
CINTV	:	50.0 usec
PW2	:	12.75 usec
JCNST	:	35.00 Hz
IRNUC	:	1H
IRFRQ	:	399.65 MHz
IRSET	:	134500.00 Hz
IRRPW	:	50.0 usec
IRNS	:	0
SCANS	:	64 times
SLVNT	:	CDCL3

The f_1 axis repre
cal shift and the
quantum frequen
system. Correla
observed at equa
and right sides fr
drawn from the
bottom with a gr
63.4°.



Menthol

FT-NMR

- 多次元化することにより構造解析容易。
- 見えないものが見えるようになった。
- 装置の変更は小、プログラムの多様化
  - →同じ装置で多機能化

大学院SC-NMR使用上の注意

- 装置の操作が簡単になったので、
  マナーが主な試験の不合格理由！
- 数年前にあった実例
  - 試験中にコンピューターがフリーズ！
  - 受験者「すいません、コンピューターの故障です」
  - 試験官「で、どうする？」
  - 受験者「試験続行できないから、先生、直して下さい。」
  - 試験官『OUT!』
  - 受験者「え、なにそれ？」「やってられないよー」

大学院SC-NMR使用上の注意

- 装置はデリケートだから丁寧に扱う
- 小さな異常でも看過しない
- 室温に注意
- 異常を発見したらすぐに教員→監守者へ
- 指定のサンプルチューブ以外の使用禁止
- トラブッたらすぐに連絡（誰に？）
- 部屋の整理整頓、ゴミに注意

大学院SC-NMR使用上の注意

- 責任がもてない時間の使用禁止
  （担当教員帰宅後の修士学生は原則使用禁止）
  夜中に監守者を呼びださない！
- 終夜測定の開始は１９時以降
  できれば２１時以降
- 混んでいる機械の長時間占拠は迷惑
- 予約は必要十分な時間
  – 使い終わったら次の人に連絡！

大学院SC-NMR使用上の注意

- 責任がもてない時間の使用禁止
（担当教員帰宅後の修士学生は使用禁止）
夜中に監守者を呼びださない！
監守者の召還は、教員しか行わない

平日9:00-17:00は砂月先生、松本先生
それ以外（土日休日、夜間）は学部の監守者

大学院SC-NMR使用上の注意

- 使った後は復帰
（復帰できない者は使用禁止、資格剥奪）

同様に部屋を乱雑に使う者は警告３回で剥奪

必ず標準サンプルを測定する！
（そのために必要な測定時間の確保）

- アルバトロス予約は正しい手順で
（同研究室が3回/年飛ばしたらアク禁）

大学院SC-NMR使用上の注意

- 使った後は復帰
（復帰できない者は使用禁止、資格剥奪）

同様に部屋を乱雑に使う者は警告３回で剥奪

必ず標準サンプルの測定！

教員は、熟知していることが大前提

不要なオートチューンは行わない→壊れる！

大学院SC-NMR使用上の注意

- 使った後は復帰
（復帰できない者は使用禁止、資格剥奪）

同様に部屋を乱雑に使う者は警告３回で剥奪

装置をルーチンで使わない。操作の目的の理解を試験では求める。
それが理解できていないものは不合格

不要なオートチューンは行わない→壊れる！

試験に落ちる原因

- この講習会の内容を憶えていない
  （試験時に口頭試問があります）
- 試験中の装置のフリーズで試験官にヘルプを求める
- 退出時にスリッパを片付けない
- 操作は完璧でもマナー違反は資格を与えません。
- マナー違反警告３回で資格剥奪です。

Must!

測定終了後は標準サンプルを測定し、Shimなどがあっていることを確認する。

「時間がない」は許されない！

これが守られていない場合は、資格剥奪します！

大学院SC-NMR使用上の注意

- 常識力で、みんなでhappyになろう。
- ルールを守ってみんなでhappyになろう。
- ルールやマナーを守れないものは使用をやめてもらう