N-ヘテロ芳香族の電子的性状 (第27報¹⁾) 2, 4, および 6 位フッ素置換
ピリミジン誘導体の ¹⁹F 核磁気共鳴スペクトル

岡野定輔, 高館 明

東北大学医学部薬学科²⁾

Electronic Properties of N-Heteroaromatics. XXVII.¹⁾ ¹⁹F Nuclear Magnetic
Resonance Spectra of 2, 4, and 6-Fluorosubstituted Pyrimidine Derivatives

TEISUKE OKANO and AKIRA TAKADATE

Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine²⁾

(Received March 14, 1968)

Fluorine nuclear magnetic resonance (NMR) spectra of the following derivatives of pyrimidine (Py) at 60 Mcps in dimethyl sulfoxide, with trifluoroacetic acid as internal standard, have been obtained and examined: 2,4,6-trifluoro-Py (I), 4-amino-2,6-difluoro-Py (II), 4-amino-2,6-difluoro-5-methyl-Py (III), 4-amino-2-fluoro-6-methyl-Py (IV), 4-amino-2-fluoro-5,6-dimethyl-Py (V), 6-fluoro-4-hydroxy-5-methyl-Py (VI), 4-amino-6-fluoro-5-methyl-Py (VII), 2-amino-4-fluoro-6-methyl-Py (VIII), 2-amino-4,6-difluoro-Py (IX), 2-amino-4,6-difluoro-5-methyl-Py (X), 6-fluoro-4-hydroxy-2-methyl-Py (XI), 4-amino-6-fluoro-2-methyl-Py (XII), 6-fluoro-4-hydroxy-2,5-dimethyl-Py (XIII), 4-amino-6-fluoro-2,5-dimethyl-Py (XIV), 4,6-difluoro-2-phenyl-Py (XV), 4,6-difluoro-5-phenyl-Py (XVI), 4-amino-6-fluoro-2-phenyl-Py (XVII), and 4-amino-6-fluoro-5-phenyl-Py (XVIII). ¹⁹F signals of these compounds were rather broadened by ¹⁴N quadrupolar relaxation. The NMR signals of 2-position fluorines occurred in lower magnetic field (for I—V, $\delta = -20.05$ — -31.97 ppm) than those of 4- or 6-position fluorines (for VI—XVIII, $\delta = -0.50$ — -21.79 ppm). Discussion was made on the influence of substituents on the 2- as well as 4(6)-fluorine chemical shifts. It was revealed that substituent effects were expressed more markedly in the ¹⁹F NMR spectra than in the ¹H NMR spectra of the corresponding non-fluorinated compounds. Smaller spin-spin coupling constants were obtained for $J_{4(6)F-5H}$ (I, II, VIII, IX, and XII, $J = 1.3$ — 3.3 cps) than for J_{2F-5H} (IV, $J = 4.7$ cps). An approximate parallelism was found to exist between ¹⁹F chemical shifts and electron densities at the carbon atoms adjacent to fluorines.

著者等はさきに 2, 4, および 6 位フッ素置換ピリミジン誘導体を合成し,³⁾ またそれらの化合物の赤外線吸収スペクトルについて報告した。⁴⁾ 本報では 2, 4, および 6 位フッ素置換ピリミジン誘導体の ¹⁹F 核磁気共鳴 (¹⁹F NMR) スペクトルを測定した結果について報告する。ピリミジン誘導体の ¹H NMR スペクトルについてはかなり多くの研究がなされているが,⁵⁾ フッ素置換ピリミジン誘導体の ¹⁹F NMR スペクトルに関しては Schroeder

1) 第 26 報: 岡野定輔, 大平一夫, 薬誌, 88, 1170 (1968).

2) Location: Kita-yobancho, Sendai.

3) 岡野定輔, 合屋周次郎, 松本仁, 薬誌, 87, 1315 (1967).

4) 岡野定輔, 高館明, 松本仁, 薬誌, 88, 439 (1968).

5) a) S. Gronowitz, R.A. Hoffman, *Arkiv. Kemi.*, 16, 459 (1960); b) C.D. Jadetzky, O. Jadetzky, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 222 (1960); c) J.P. Kokko, J.H. Goldstein, L. Mandell, *ibid.*, 83, 2909 (1961); d) *Idem*, *ibid.*, 84, 1042 (1962); e) G.S. Reddy, R.T. Hobgood, J.H. Goldstein, *ibid.*, 84, 336 (1963); f) O. Jadetzky, P. Pappas, N.G. Wade, *ibid.*, 86, 1657 (1963); g) S. Gronowitz, B. Norrman, B. Gestblom, B. Mathiasson, R.A. Hoffman, *Arkiv. Kemi.*, 22, 65 (1964); h) M.P. Schweizer, S.I. Chan, P.O.P. Ts'o, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5241 (1965); i) E.D. Becker, H.T. Miles, R.B. Bradley, *ibid.*, 87, 5575 (1965); j) G.M. Kheifets, N. V. Khromov-Borisov, A.I. Koltsov, M.V. Volkenstein, *Tetrahedron*, 23, 1197 (1967); k) T. Nishiwaki, *ibid.*, 23, 2657 (1967).

等⁶⁾ および Banks 等⁷⁾ が彼等の合成した fluoropyrimidine 誘導体の spectral parameter を記載しているのにとどまり, fluoropyrimidine 誘導体の ^{19}F NMR スペクトルについて置換基の影響などの観点から詳細に検討した例は見当らない. 本研究において著者等は 18 種の 2, 4, および 6 位フッ素置換ピリミジン誘導体⁸⁾ の ^{19}F NMR スペクトルを測定し, 化学シフトに対する置換基の影響, F-H スピン結合定数, および ^{19}F 化学シフトとフッ素に隣接する炭素原子の電子密度との関係について検討した. これらの検討過程において著者等は, fluoropyrimidine 誘導体においても NMR スペクトルが対応する ^1H NMR スペクトルと比較して, 置換基の影響を非常に敏感に反映するという事実を認めるとともに, ^{19}F 化学シフトとフッ素に隣接する炭素原子の電子密度との間にはほぼ並行する関係を認めることができた.

結果および考察

本研究において測定した fluoropyrimidine 誘導体の ^{19}F NMR スペクトルを Fig. 1 に示す. 以下の記述において使用する化合物番号は同図の欄外に記したとおりである. またこれらの化合物の 2 位および 4, 6 位フッ素の化学シフトを Table I に示す. これらのスペクトルおよび数値はジメチルスルホキシド (DMSO) 溶液につき, ト

Fig. 1. ^{19}F NMR Spectra of 2,4, and 6-Fluoro-substituted Pyrimidines in DMSO

- I: 2,4,6-trifluoropyrimidine
- II: 4-amino-2,6-difluoropyrimidine
- III: 4-amino-2,6-difluoro-5-methylpyrimidine
- IV: 4-amino-2-fluoro-6-methylpyrimidine
- V: 4-amino-2-fluoro-5,6-dimethylpyrimidine
- VI: 6-fluoro-4-hydroxy-5-methylpyrimidine
- VII: 4-amino-6-fluoro-5-methylpyrimidine
- VIII: 2-amino-4-fluoro-6-methylpyrimidine
- IX: 2-amino-4,6-difluoropyrimidine
- X: 2-amino-4,6-difluoro-5-methylpyrimidine
- XI: 6-fluoro-4-hydroxy-2-methylpyrimidine
- XII: 4-amino-6-fluoro-2-methylpyrimidine
- XIII: 6-fluoro-4-hydroxy-2,5-dimethylpyrimidine
- XIV: 4-amino-6-fluoro-2,5-dimethylpyrimidine
- XV: 4,6-difluoro-2-phenylpyrimidine
- XVI: 4,6-difluoro-5-phenylpyrimidine
- XVII: 4-amino-6-fluoro-2-phenylpyrimidine
- XVIII: 4-amino-6-fluoro-5-phenylpyrimidine

TABLE I. ^{19}F Chemical Shifts of 2, 4, and 6-Fluorosubstituted Pyrimidines in DMSO

Compound	Substituents				δ (ppm from TFA)	
	R_2	R_4	R_5	R_6	2- ^{19}F	4 (or 6)- ^{19}F
I	F	F	H	F	-31.97	-21.34
II	F	NH_2	H	F	-29.21	-20.00
III	F	NH_2	CH_3	F	-24.95	-2.02
IV	F	NH_2	H	CH_3	-26.32	
V	F	NH_2	CH_3	CH_3	-20.05	
VI	H	OH	CH_3	F		-2.45
VII	H	NH_2	CH_3	F		-0.70
VIII	NH_2	F	H	CH_3		-21.79
IX	NH_2	F	H	F		-16.57
X	NH_2	F	CH_3	F		-10.02
XI	CH_3	OH	H	F		-8.20
XII	CH_3	NH_2	H	F		-6.85
XIII	CH_3	OH	CH_3	F		-2.30
XIV	CH_3	NH_2	CH_3	F		-0.50
XV	C_6H_5	F	H	F		-18.78
XVI	H	F	C_6H_5	F		-12.07
XVII	C_6H_5	NH_2	H	F		-7.83
XVIII	H	NH_2	C_6H_5	F		-3.54

6) H. Shroeder, E. Kober, H. Ulrich, R. Rätz, H. Agahigian, C. Grundman, *J. Org. Chem.*, **27**, 2580 (1962).

7) R.E. Banks, D.S. Field, R.N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.*, (C), 1967, 1822.

8) このうち 2,4,6-trifluoropyrimidine の ^{19}F 化学シフトについては Shroeder 等 (文献 6) および Banks 等 (文献 7) の記載があるが, 著者等のは測定条件が異なるので改めて記載した.

リフルオル酢酸 (TFA) を内部基準⁹⁾として 60.004 Mcps で測定した結果である。

著者等が測定した 2, 4, および 6 位フッ素の NMR スペクトルは, Fig. 1 に示されているとおり, 比較的幅の広いスペクトルとして観察された。これは Banks 等⁷⁾の fluoropyrimidine 誘導体, Lee 等¹⁰⁾の polyfluoropyridine 類, および Franz 等¹¹⁾の fluoroquinoline 類の ^{19}F NMR スペクトルにおいても同様であり, フッ素のスペクトルが幅広いものとして出現したのは, 上記の報告にも述べられているように, 環窒素の核四重極子緩和 (nuclear quadrupole relaxation) の影響と思われる。

2,4,6-Trifluoropyrimidine (I) の 2 個のシグナルのうち高磁場側のシグナル強度は低磁場側のもののほぼ 2 倍である。したがって高磁場側のシグナルは 4, 6 位フッ素に, また低磁場側のそれは 2 位フッ素に帰属される。この帰属は当然のことながら Schroeder 等⁶⁾および Banks 等⁷⁾のそれと一致する。4-Amino-2,6-difluoropyrimidine (II) および 4-amino-2,6-difluoro-5-methylpyrimidine (III) の 2 個のシグナルについても高磁場側のシグナルを 6 位フッ素に, 低磁場側のそれを 2 位フッ素に帰属して後述の 4 または 6 位フッ素置換体のシグナルの帰属と矛盾しない。

I. ^{19}F 化学シフトにおよぼす置換基の影響

a) 2 位フッ素の ^{19}F 化学シフト 2 位フッ素のシグナルが 4, 6 位フッ素のシグナルに比較して低磁場に出現することは上述したが, Table I から明らかなように検討した全化合物を通じて, 2 位フッ素の化学シフトは -20.05 — -31.97 ppm の範囲にあり, 4, 6 位フッ素のそれは -0.50 — -21.79 ppm の範囲に認められた。同様の傾向は Banks 等⁷⁾が著者等とは異なるフッ素置換ピリミジン誘導体について報告している 2 位および 4 (6) 位フッ素の化学シフトの値にもうかがうことができる。このように 2 位フッ素のシグナルが低磁場にあらわれるのは, フッ素をはさむ 2 個の環窒素の電子吸引性によりフッ素の磁氣的シャヘイが減少されたためと考えられる。

I および II の 2 位フッ素の化学シフトはそれぞれ -31.97 および -29.21 ppm で, II のシグナルの方が I より 2.76 ppm だけ高磁場側にある。これはフッ素よりもアミノ基の方がピリミジン環に対する電子供与性基としての寄与が大きいと考えられるが, 4 位のフッ素およびアミノ基が 2 位フッ素とは環窒素をへだてて位置するにかかわらず, 両者の 2 位フッ素の化学シフトにおよぼす影響の差異は著明であった。また II の 5 位にメチル基が置換された III では 2 位フッ素の化学シフトは -24.95 ppm で, シグナルは II より 4.26 ppm だけ高磁場側に出現し, さらに 4-amino-2-fluoro-5,6-dimethylpyrimidine (V, $\delta = -20.05$ ppm) のシグナルは 4-amino-2-fluoro-6-methylpyrimidine (IV, $\delta = -26.32$ ppm) のそれより 6.27 ppm だけ高磁場側に出現した。これらの誘導体において認められた 5 位メチル基の効果はメチル基の -I 効果により C_2 の電子密度が増大したためと考えられる。

b) 4 (6) 位フッ素の ^{19}F 化学シフト オキシおよびアミノ基の影響 Table I から明らかなように, 6-fluoro-4-hydroxy-5-methyl-(VI) および 4-amino-6-fluoro-5-methylpyrimidine (VII) の 6 位フッ素の化学シフトはそれぞれ -2.45 および -0.70 ppm また 6-fluoro-4-hydroxy-2-methyl-(XI) および 4-amino-6-fluoro-2-methylpyrimidine (XII) の化学シフトはそれぞれ -8.20 および -6.85 ppm, 6-fluoro-4-hydroxy-2,5-dimethyl-(XIII) および 4-amino-6-fluoro-2,5-dimethylpyrimidine (XIV) の化学シフトはそれぞれ -2.30 および -0.50 ppm で, いずれも, 4-オキシ置換体のシグナルの方が 4-アミノ置換体のそれより低磁場側に出現した。ピリミジンの 2 および 4 (6) 位のオキシおよびアミノ基は中性溶液中でそれぞれケトおよびアミノ型として存在していることが知られている。^{59,12)} 上記の 4-オキシ体のシグナルが 4-アミノ体に比較して低磁場シフ

9) 塩基の存在により TFA の解離状態が変化, したがって TFA のシグナルの位置が変動する可能性があるが, トリクロルフルオルメタンを外部基準として実測した結果, TFA ($\text{p}K_a$ 0.23 (25°) (A.L. Henne, C.J. Fox, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2323 (1951) による) の中性分子 CF_3COOH (40% H_2SO_4 (酸度函数, -4.80) 中で測定) およびイオン CF_3COO^- (溶媒, H_2O) の化学シフトはそれぞれ 75.04 および 74.96 ppm でその差は 0.08 ppm であった。したがって以下の検討において基準物質の解離による誤差は無視し得ると考えられる。

10) J. Lee, K.G. Orrell, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 582.

11) C.A. Franz, R. T. Hall, C.E. Kaslow, *Tetrahedron Letters*, **20**, 1947 (1967).

12) J.R. Marshall, J. Walker, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 1004; L.N. Short, H.W. Thompson, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 168.

トしているのはこのような互変異性形に由来しているものと考えられる。すなわち、たとえば VI では 4 位オキシ基がケト型をとるため N_3-C_4 部位の二重結合性は消失し、 $C_4-C_5=C_6-N_1=C_2$ の共役系において C_6 の電子密度は 4 位ケト基の +E 効果によって低下するのに対して、対応するアミノ体 VII では 4 位のアミノ基の -E 効果により N_1 の電子密度が増大し、さらにその影響で C_6 の電子密度が増大していると考えられる。このように 4 位オキシ基とアミノ基で C_6 の電子密度におよぼす影響が異なることが 4-オキシ体と 4-アミノ体の 6 位フッ素の化学シフトのいちじるしい差異の原因になっているものと考えられる。

メチル基の影響 VI および VII, と XIII および XIV の 6 位フッ素の化学シフトを比較すると, VI, VII の 2 位にメチル基が置換されることにより, XIII のシグナルは VI のそれより 0.15 ppm だけ, また XIV は VII より 0.20 ppm だけいずれも高磁場側にシフトしているが, これらの場合 2 位メチル基の影響は比較的小さい。これはメチル基がフッ素とは環窒素をへだてて位置し, さらに環窒素の電子吸引性のためにメチル基の 6 位フッ素に対する電子的影響が減殺されたためと考えられる。XI および XII とそれらの 5-メチル置換体である XIII および XIV の 6 位フッ素の化学シフトを比較すると, XI, XII の 5 位にメチル基が置換されることにより, XIII のシグナルは XI より 5.90 ppm だけ, また XIV のシグナルは XII より 6.35 ppm だけいずれも高磁場側に出現し, 2 位のメチル基置換の場合に比較して非常に大きな高磁場シフトが認められた。これは 5 位メチル基の -I 効果により C_6 の電子密度が増大されたことによる影響と考えられる。

フェニル基の影響 フェニル置換体のうち 4,6-difluoro-2-phenyl-(XV) および 4,6-difluoro-5-phenylpyrimidine (XVI) の 4 (6) 位フッ素の化学シフトはそれぞれ -18.78 および -12.07 ppm で, 5-フェニル体 XVI のシグナルの方が 2-フェニル体 XV のそれより 6.71 ppm だけ高磁場側に出現した。このことは, XV ではフェニル基とフッ素が環窒素をへだてて位置するが, XVI では両者が互いに隣接する炭素に結合していることから, さきのメチル基の場合と同様に説明することができるであろう。一方 XV と I の 4 (6) 位フッ素の化学シフトを比較すると, XV のシグナルの方が I より 2.56 ppm だけ高磁場側に出現している。これは XV においてはフェニル基置換によって共役系が延長されてフェニル基から π -欠乏性のピリミジン環に電子が流入する結果, ピリミジン環の電子密度が I の場合より高まっているためと考えられる。また 4-amino-6-fluoro-2-phenyl-(XVII) および 4-amino-6-fluoro-5-phenylpyrimidine (XVIII) の 6 位フッ素の化学シフトはそれぞれ -7.83 および -3.54 ppm で, 前述の difluoro 体 (XV, XVI) の場合と同様に, 5-フェニル置換体 XVIII のシグナルの方が 2-フェニル置換体 XVII のそれより高磁場側に認められた。

^{19}F 化学シフトと ^1H 化学シフトの比較 一般に ^{19}F NMR スペクトルでは置換基の変化によって化学シフトが, ^1H NMR スペクトルの場合に比較して非常に大きく変化することが知られているが,¹³⁾ 著者等はこのことをピリミジン誘導体においてたしかめる目的で, 6 位フッ素置換ピリミジン誘導体のうち 4-オキシ体 VI, XI, XIII および 4-アミノ体 VII, XII, XIV の 6 位フッ素の化学シフトと, フッ素の置換されていない対応化合物の 6 位プロトンの化学シフトを比較した (Table II)。

TABLE II. Comparison of the Effects of Substituents on the ^{19}F and ^1H Chemical Shifts

Substituents				$X = ^{19}\text{F}$		$X = ^1\text{H}$	
R_2	R_4	R_5	R_6	δ (ppm) ^{a)}	Difference	δ (ppm) ^{b)}	Difference
H	OH	CH_3	X	VI	-2.45}	VI'	7.91}
H	NH_2	CH_3	X	VII	-0.70}	VII'	7.81}
CH_3	OH	H	X	XI	-8.20}	XI'	7.94}
CH_3	NH_2	H	X	XII	-6.85}	XII'	7.85}
CH_3	OH	CH_3	X	XIII	-2.30}	XIII'	7.79}
CH_3	NH_2	CH_3	X	XIV	-0.50}	XIV'	7.69}
					1.75		0.10
					1.35		0.09
					1.80		0.10

a) chemical shifts from TFA (10% solution in DMSO)

b) chemical shifts from TMS (5% solution in DMSO- d_6)

- 13) R.W. Taft, E. Price, I.R. Fox, I.C. Lewis, K.K. Andersen, G.T. Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3146 (1963).

さきに述べたように、4-オキシ体 VI, XI, XIII の 6 位フッ素のシグナルは対応する 4-アミノ体 VII, XII, XIV のそれよりいずれも低磁場側に出現した。Table II から明らかとなりオキシ体と対応アミノ体の ^{19}F 化学シフトの差 (絶対値) は 1.35 ないし 1.80 ppm である。これに対してフッ素の置換されていない 4-オキシ体 VI', XI', XIII' と対応する 4-アミノ体 VII', XII', XIV' の 6 位プロトンの化学シフトの間にはほとんど有意差が認められない (差は約 0.10 ppm)。すなわち置換基の影響は ^{19}F 化学シフトの方が ^1H 化学シフトの場合より著明にあらわれている。同様の傾向は 6 位原子の ^{19}F 化学シフトと ^1H 化学シフトに対する 5 位メチル基の影響に関しても認められた (2 位メチル基の影響は著明でなかった)。すなわち Table II で、XI とその 5-メチル体 XIII の ^{19}F 化学シフトの差は 5.90 ppm, XII とその 5-メチル体 XIV では差は 6.35 ppm であるのに対して、フッ素の置換されていない対応化合物である XI' と XIII', および XII' と XIV' との ^1H 化学シフトの差はそれぞれ 0.15 および 0.16 ppm にすぎない。したがって、2 位置換基の場合は別として、4 および 5 位置換基の 6 位原子の NMR スペクトルに対する影響は ^1H 化学シフトよりも ^{19}F 化学シフトにおいてより著明に表現されたといえることができる。

II. スピン結合定数

検討した化合物のうち、I, II, IV, VIII, IX, および XII では F-H のスピン結合が認められた。IV のスピン結合定数 $J_{2\text{F}-5\text{H}}$ は 4.7 cps で他の化合物に認められた $J_{4(6)\text{F}-5\text{H}}$ の値 (I, 2.0; II, 3.3; VIII, 1.3; IX, 1.8; XII, 1.7 cps) のいずれよりも大であった。Banks 等⁷⁾ は 2,4,6-trifluoropyrimidine (無溶媒, 外部基準 TFA) について $J_{2\text{F}-5\text{H}}=1.1$, $J_{4\text{F}-5\text{H}}=1.8$ cps の値を報告している。スピン結合に対する置換基の影響などについては現在ほとんどまだ明らかにされていないが、環窒素、フッ素および水素の 3 者が同じ位置関係にある 2-fluoroquinoline の $J_{2\text{F}-3\text{H}}$ の値 8.5 cps¹¹⁾ と上記の $J_{4(6)\text{F}-5\text{H}}$ の値を比較すると、ピリミジン誘導体についての値はかなり小さい。

III. ^{19}F 化学シフトと電子密度との関係

NMR スペクトルにおけるジャヘイ定数は種々の因子 (電子密度, 電場効果, 磁気異方性効果, ファンデルワールス効果) によって左右されるが, 上述のピリミジン誘導体についての ^{19}F 化学シフトに対する置換基の影響からは π -電子密度の変化が ^{19}F NMR スペクトルにかなり敏感に反映されることがうかがわれた。著者等はまず ^{19}F 化学シフトとフッ素原子の電子密度との相関性について検討したが, 置換基の影響によるフッ素の電子密度の変化はきわめて小さく, 十分な検討を行なうことができなかった。しかしフッ素に隣接する炭素原子の電子密度と ^{19}F 化学シフトの間には, 以下に述べるように興味ある相関性を認めることができた。ちなみに Taft

Fig. 2. F-H Spin-spin Coupling of Fluoro-substituted Pyrimidines

TABLE III. Electron Densities of the Carbon Atoms Adjacent to Fluorine Atoms

Compound	Electron densities ^{a)}		Compound	Electron densities ^{a)}	
	C ₂	C ₄ or C ₆		C ₂	C ₄ or C ₆
I	0.815	0.854	VIII		0.852
II	0.816	0.869	IX		0.855
III	0.846	0.900	X		0.908
IV	0.818		XI		0.859
V	0.848		XII		0.868
VI		0.901	XIII		0.897
VII		0.911	XIV		0.915

a) Parameters used in the simple LCAO MO calculations (see ref. 16).

Fig. 3. Relationship between ^{19}F Chemical Shifts and Electron Densities of the Carbon Atoms Adjacent to Fluorine Atoms

○: fluorine atom in position 2
●: fluorine atom in position 4 or 6

結合したフッ素の化学シフトは低磁場側にあつまり、電子密度が比較的高い C_4 または C_6 に結合したフッ素の化学シフトは比較的高磁場側にあつまるとの傾向を示し、 ^{19}F 化学シフトとフッ素に隣接する炭素原子の電子密度との間にはほぼ並行する関係が認められた。これは隣接炭素原子の電子密度の差が間接的にフッ素の磁気的シャヘイに影響しているためと考えられる。

実験の部

試料 ^{19}F NMR スペクトルの測定に用いた試料はすべて前報³⁾に記載した化合物である。 ^1H NMR スペクトルの測定に使用した化合物 4-hydroxy-5-methyl-(VI') および 4-amino-5-methylpyrimidine (VII'), 4-hydroxy-2,5-dimethyl-(XIII') および 4-amino-2,5-dimethylpyrimidine (XIV') は Williams 等¹⁸⁾の方法により、また 4-hydroxy-2-methyl-(XI') および 4-amino-2-methylpyrimidine (XII') は Gabriel¹⁹⁾の方法により合成し、文献記載の融点と一致したものを使用した。

NMR スペクトルの測定 I-XVIII の全化合物の ^{19}F NMR スペクトルおよび Table II の 6 種の ^1H NMR スペクトルの測定には日立 H-60 型 high resolution NMR spectrometer を使用した。 ^{19}F NMR スペクトルは 10% DMSO 溶液 (内部基準, TFA) につき、また ^1H NMR スペクトルは 5% DMSO- d_6 溶液 (内部基準, TMS) につき 34° で測定した。

謝辞 ^{19}F および ^1H NMR スペクトルを測定していただいた本学薬学科中央測定部の只野 優子氏に、また分子軌道法の電子計算をしていただいた本学計算センターの諸氏に深甚な謝意を表わす。

14) R.W. Taft, S. Ehrenson, I.C. Lewis, R.E. Glick, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 5352 (1959).

15) H.S. Gutowsky, D.W. McCall, R.B. McGarvey, L.H. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 4809 (1952).

16) K. Ito, K. Inukai, I. Isobe, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **33**, 315 (1960).

17) 米沢貞次郎, 永田親義, 加藤博史, 今村詮, 諸熊奎治, “量子化学入門(上),” 第1版, 化学同人, 京都, 1964, p. 55.

18) R.R. Williams, A.E. Ruehle, J. Finkeltsine, *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 526 (1937).

19) S. Gabriel, *Chem. Ber.*, **37**, 3638 (1904).