

Wolfgang Walter und Ernst Schaumann

Über die Struktur der Thioamide und ihrer Derivate, XI<sup>1)</sup>

## NMR-Spektroskopische Untersuchungen und Mechanismus der Isomerisierung von Thioamid-Anionen

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg  
(Eingegangen am 19. Mai 1970)

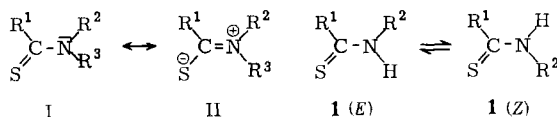
In den NMR-Spektren von Thioformamid-Anionen **2** wird eine größere *trans*-Fernkopplungskonstante als in den entsprechenden Thioformamiden **1** gefunden. Trotz des daraus zu folgernden größeren Doppelbindungscharakters wird bei **2** eine schnellere Isomerisierung als bei **1** beobachtet. Der dadurch nahegelegte Inversionsmechanismus wird durch den sterischen Einfluß von *o*-Substituenten in den Thioformanilid-Anionen **4** belegt, während für die Thioformanilide **3** ein Rotationsmechanismus gefunden wird.

On the Structure of Thioamides and their Derivatives, XI<sup>1)</sup>

N.M.R.-Spectroscopic Studies and the Mechanism of Isomerization of Thioamide anions

In the n. m. r. spectra of thioformamide anions **2** a larger *trans* long-range coupling constant is observed than in the spectra of the corresponding thioformamides **1**. In spite of this spectral evidence indicating that **2** has the stronger partial double bond character, **2** isomerizes faster than **1**. This suggests that isomerization proceeds via an inversion mechanism, an assumption which is verified by the steric effects of *o*-substituents in thioformanilide anions **4**. On the other hand, in the case of thioformanilides **3** a rotation mechanism is observed.

Der sich aus der Grenzformel II des mesomeren Thioamidsystems ergebende partielle Doppelbindungscharakter hat sich durch zahlreiche Untersuchungen bestätigen lassen<sup>2)</sup>. Bei ungleichen Substituenten am Stickstoff ( $R^2 \neq R^3$ ) sind geometrische

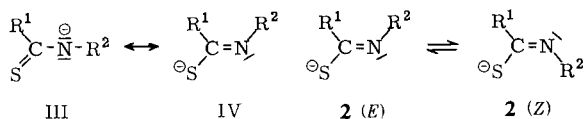


	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	
<b>1a</b>	H	CH <sub>3</sub>
<b>1b</b>	H	CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
<b>1c</b>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

<sup>1)</sup> X. Mitteil.: W. Walter und H. Weiss, Angew. Chem. **81**, 1050 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. **8**, 989 (1969).

<sup>2)</sup> W. Walter und J. Voss, in J. Zabicky (Herausgeber), The Chemistry of Functional Groups, Band: The Chemistry of the Amide Group, S. 383, Chap. 8, Wiley, London 1970.

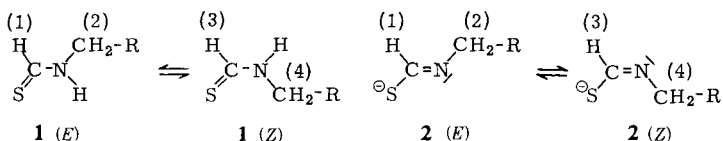
Isomere möglich, die sich im Falle sekundärer Thioamide (**1** (*E*) und **1** (*Z*)) durch präparative Schichtchromatographie trennen lassen<sup>3,4)</sup>. Thioamid-Anionen waren bisher noch nicht Gegenstand spektroskopischer Untersuchungen. Hier läßt die Grenzformel IV einen gewissen Doppelbindungscharakter und das Auftreten von geometrischen Isomeren (**2** (*E*)\* und **2** (*Z*)\*) erwarten:



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>2a</b>	H	CH <sub>3</sub>
<b>2b</b>	H	CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
<b>2c</b>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

Die Anionen **2a**–**2c** von Thioformamiden (R<sup>1</sup> = H) ließen sich für *N*-Methyl- (**1a**), *N*-Neopentyl- (**1b**) und *N*-Benzyl-thioformamid (**1c**) durch Zugabe von Natriummethanolat zur Lösung des Thioamids in Methanol erhalten. Die sofortige Bildung der Anionen gibt sich im NMR-Spektrum durch eine Verschiebung aller Signale zu höherem Feld zu erkennen (Tab. 1). Die Zuordnung der Signale von **2a**–**2c** zum

Tab. 1. Chemische Verschiebungen ( $\tau$ -Werte) und Kopplungskonstanten (in Hz) der Thioformamide **1a**–**1c** und der entsprechenden Anionen **2a**–**2c** in CD<sub>3</sub>OD bei 0°



Nr.	Konz. (Mol-%)	H <sup>1</sup> ( <i>E</i> -Form)	H <sup>2</sup>	H <sup>3</sup> ( <i>Z</i> -Form)	H <sup>4</sup>	J <sub>3,4</sub>
<b>1a</b>	1.9	0.80, s	6.91 ?	0.59, q	6.89, d	1.1
<b>2a</b>	1.2	0.86, s	?	0.71, q	6.89, d	1.5
<b>1b</b>	3	0.82, s	6.78, s	0.55, t	6.45, d	1.0
	a)	0.99, s	7.16, s	0.40, t	6.46, d	
<b>2b</b>	2.2	0.98, s	6.88, s	0.77, t	6.63, d	1.6
	a)	0.93, s	6.93, s	0.66, t	6.57, d	
<b>1c</b>	1.4	0.68, s	5.42, s	0.58, t	5.14, d	1.0
<b>2c</b>	1.2	?	5.53, s	0.89, t	5.29, d	2.0

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett

a) Benzolverdünnung (33 Vol-% Benzol).

\* Die *E/Z*-Nomenklatur (J. E. Blackwood, C. L. Gladys, K. L. Loening, A. E. Petrarca und J. E. Rush, J. Amer. chem. Soc. **90**, 509 (1968)) soll sich hier nur auf das Anion — ohne Berücksichtigung des Metall-Kations — beziehen.

<sup>3)</sup> W. Walter, E. Schaumann und K.-J. Reubke, Angew. Chem. **80**, 448 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. **7**, 467 (1968).

<sup>4)</sup> W. Walter und E. Schaumann, Veröffentlichung in Vorbereitung.

*E*- bzw. *Z*-Isomeren ist mit Hilfe der Fernkopplungskonstanten über die C–N-Bindung des Thioamidsystems möglich, wobei die *trans*-Kopplung stets größer als die *cis*-Kopplung ist<sup>5)</sup>.

Im Falle von **2b** wurde die Zuordnung durch die Benzolverdünnungsmethode<sup>6)</sup> gesichert (Tab. 1), wobei die Wechselwirkung des Anions mit dem  $\pi$ -Elektronensystem des Benzols offensichtlich geringer ist als bei der Benzolverdünnung des ungeladenen Thioamids **1b**.

In den NMR-Spektren der Anionen **2a–2c** fällt besonders die gegenüber den Thioformamiden **1a–1c** deutlich größere Fernkopplungskonstante  $J_{3,4}$  auf. Die *cis*-Kopplungskonstante  $J_{1,2}$  ließ sich bei **2a–2c** nicht auflösen, bei **1a–1c** wurde sie meist erst bei Zugabe einiger Tropfen Eisessig zu einer Lösung des Thioamids in  $\text{CDCl}_3$  oder  $\text{DMSO-d}_6$  gefunden<sup>7,8)</sup>. Der größere Wert von  $J_{3,4}$  bei **2a–2c** läßt sich mit einer gegenüber **1a–1c** stärkeren Einebnung des Thioamidsystems und einer größeren Elektronendichte in der partiellen C=N-Bindung erklären, so daß der Grenzformel IV besonderes Gewicht zukommen dürfte.

Die sterisch ungünstigere *Z*-Form ist bei den Anionen **2a–2c** in ähnlichem Maße bevorzugt wie bei den *N*-Alkyl-thioformamiden **1a–1c** (Tab. 2). Es liegt nahe, diesen Effekt auch für die Anionen **2a–2c** auf eine elektrostatische Bevorzugung des *Z*-Isomeren zurückzuführen<sup>3)</sup>, die sich durch Messung der elektrischen Momente von *E*- und *Z*-Form von **1a** und **1b** hat bestätigen lassen<sup>9)</sup>

Tab. 2. Gleichgewichtskonzentration an *Z*-Isomerem  $c_Z$  und freie Aktivierungsenthalpien  $\Delta G^\ddagger$  der Isomerisierung von **1a–1c** (in  $\text{CDCl}_3$ )<sup>4)</sup> bei 25° und **2a–2c** (in  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 0°)

Nr.	$c_Z$ (%)		$\Delta G^\ddagger_{Z \rightarrow E}$	$\Delta G^\ddagger_{E \rightarrow Z}$	Nr.	$c_Z$ (%)		$\Delta G^\ddagger_{Z \rightarrow E}$	$\Delta G^\ddagger_{E \rightarrow Z}$
	( $\text{CD}_3\text{OD}$ )	( $\text{CDCl}_3$ )				( $\text{CD}_3\text{OD}$ )	( $\text{CD}_3\text{OD}$ )		
<b>1a</b>	93	89a)	24.5a)	23.2a)	<b>2a</b>	>95	<20.0	<18.4	
<b>1b</b>	87	57	24.9	24.7	<b>2b</b>	85	21.4	20.5	
<b>1c</b>	92	82	24.2	23.2	<b>2c</b>	91	20.9	19.6	

a)  $\text{CDCl}_3:\text{C}_6\text{D}_6 = 2:3$  (Vol.-Teile).

An Lösungen der reinen *E*-Isomeren ließ sich nach Zugabe von Natriummethanolat durch Messung der Signalintensitäten von *E*- und *Z*-Isomerem die Gleichgewichtseinstellung kinetisch verfolgen und als Reaktion 1. Ordnung auswerten (Tab. 2). Nur bei **2a** erfolgt die Gleichgewichtseinstellung augenblicklich, so daß die in Tab. 2 angegebenen freien Aktivierungsenthalpien obere Grenzwerte darstellen. Ein Vergleich mit den für **1a–1c** bestimmten freien Aktivierungsenthalpien zeigt, daß die Isomerisierung in den Anionen deutlich schneller verläuft (Tab. 2), obwohl aus der größeren Kopplungskonstante  $J_{3,4}$  (Tab. 1) auf einen stärkeren Doppelbindungsanteil der Thioamidbindung in den Anionen **2a–2c** gefolgert wurde, und die Isomerisierung in Methanol, das den Grundzustand von **1** und **2** besonders gut solvatisiert, eher noch langsamer verlaufen sollte als in dem bei **1a–1c** benutzten Chloroform.

<sup>5)</sup> R. C. Neuman jr. und L. B. Young, J. physic. Chem. **69**, 1777 (1965).

<sup>6)</sup> J. V. Hatton und R. E. Richards, Molecular Physics **3**, 253 (1960).

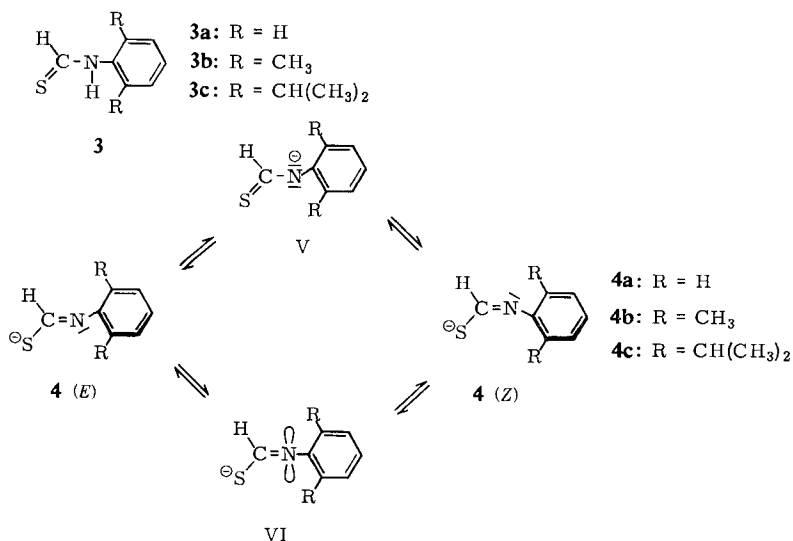
<sup>7)</sup> J. Sandström und B. Uppström, Acta chem. scand. **21**, 2254 (1967).

<sup>8)</sup> E. Schaumann, Diplomarbeit, Univ. Hamburg 1968.

<sup>9)</sup> W. Walter und H. Hühnerfuss, unveröffentlichte Ergebnisse. Vgl. auch W. Walter und H. Hühnerfuss, J. Mol. Structure **4**, 435 (1969).

Diese Diskrepanz legt es nahe, für die Isomerisierung der Anionen **2a**–**2c** nicht einen Rotationsmechanismus mit Aufhebung der Doppelbindung und Herausdrehen der N-Alkylbindung aus der Thioamidebene im Übergangszustand, sondern einen Inversionsmechanismus anzunehmen, bei dem zumindest in erster Näherung die Doppelbindung im Übergangszustand erhalten bleibt und sich unter Umhybridisierung am Stickstoff ein gestreckter Übergangszustand ausbildet.

Wenn ein solcher Inversionsmechanismus vorliegt, sollte sich dies analog zu Iminen<sup>10)</sup> und Guanidinen<sup>11)</sup> durch den sterischen Einfluß von *o*-Alkylsubstituenten in Thioaniliden erhärten lassen. Wenn der Benzolring sich im Grundzustand senkrecht zur Thioamidebene einstellt, wird beim Rotationsmechanismus im Übergangszustand V eine sterische Wechselwirkung zwischen den *o*-Substituenten und der Thioformyl-



Gruppe eintreten, die mit zunehmender Größe des *o*-Substituenten zur Destabilisierung des Übergangszustandes V und damit zu einem Ansteigen der freien Aktivierungsenthalpie führt. Beim Inversionsmechanismus ist die sterische Wechselwirkung unabhängig vom Winkel zwischen der Thioamidebene und dem Benzolring bei sperrigen *o*-Substituenten im Grundzustand größer als im gestreckten Übergangszustand VI, so daß hier durch die zunehmende Destabilisierung des Grundzustandes ein Absinken der freien Aktivierungsenthalpie mit zunehmender Größe der *o*-Substituenten zu erwarten ist.

Wie Modellbetrachtungen zeigen, ist für den Grundkörper der Thioanilide, das Thioformanilid **3a**, die Voraussetzung für die Diskussion des Rotationsmechanismus in der oben angeführten Form, nämlich die Fixierung des Benzolringes senkrecht zur Thioamidebene, nicht erfüllt. Vielmehr scheint der Benzolring wegen der Möglichkeit

<sup>10)</sup> H. Kessler und D. Leibfritz, Tetrahedron Letters [London] **1970**, 1423, und dort zitierte Literatur.

<sup>11)</sup> H. Kessler und D. Leibfritz, Tetrahedron [London] **25**, 5127 (1969), und dort zitierte Literatur.

zur mesomeren Wechselwirkung mit dem „freien“ Elektronenpaar am Stickstoff ein deutliches Potentialminimum für die mit der Thioamidebene koplanare Anordnung zu haben, so daß aus sterischen Gründen das *E*-Isomere stark bevorzugt ist<sup>12)</sup>. Das EPR-Spektrum des *p*-Nitro-thioformanilid-Radikalanions, in dem nur *eine* *o*-Kopplungskonstante gefunden wird, ist demnach nur so zu deuten, daß die Rotation um die N-Arylbindung sogar im Sinne der EPR-Zeitskala schnell verläuft<sup>13)</sup>.

Im Gegensatz zu **3a** bevorzugt der Benzolring in **3b** und **3c** die senkrechte Einstellung zur Thioamidebene. Dies wird durch Modellbetrachtungen nahegelegt und dokumentiert sich im NMR-Spektrum in einer bei **3b** und **3c** gegenüber **3a** verstärkten Abschirmung des Formylprotons in der *E*-Form, während die *Z*-Form diesen Effekt nicht aufweist (vgl. Tab. 3). Weiterhin überwiegt im Gleichgewicht wegen der durch das Herausdrehen des Benzolrings günstigeren sterischen Verhältnisse das *Z*-Isomere. Die Zuordnung der Formyl-Signale zum *E*- bzw. *Z*-Isomeren geschah dabei ausgehend von der Annahme, daß im Kristall wie bei **3a** auch bei **3b** und **3c** die *E*-Form überwiegt. Die getroffene Zuordnung wird bei **3c** noch dadurch gestützt, daß die Methylsignale der Isopropylgruppen beim *Z*-Isomeren magnetisch nicht äquivalent (anisochron<sup>14)</sup>) sind. Dieser Effekt kann nur bei behinderter Rotation um die N-Arylbindung auftreten und ist am ehesten in der *Z*-Konfiguration zu erwarten, in der der Benzolring neben dem Schwefel „eingeklemmt“ ist. Für die Anionen **4a**–**4c** gelten hinsichtlich der Konformation des Ringes die analogen Überlegungen.

Tab. 3. Chemische Verschiebungen ( $\tau$ -Werte) der Formylsignale der Thioformanilide **3a**–**3c** und Thioformanilid-Anionen **4a**–**4c** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $0^\circ$ ) sowie Gleichgewichtskonzentrationen an *Z*-Isomerem  $c_Z$  und freie Aktivierungsenthalpien  $\Delta G^\ddagger$  der Isomerisierung (für **3a**–**3c** und **4a**:  $0^\circ$ , für **4b** und **4c**:  $35^\circ$ )

Nr.	Konz. (Mol-%)	Formyl-H <i>E</i> -Isom.	Formyl-H <i>Z</i> -Isom.	$c_Z$ (%)	$\Delta G_{Z \rightarrow E}^\ddagger$ (kcal/Mol)	$\Delta G_{E \rightarrow Z}^\ddagger$
<b>3a</b>	1.1	-0.02	0.33	9	20.5	21.7
<b>4a</b>	3	0.57	0.71	19	21.0	21.8
<b>3b</b>	1.1	0.74	0.36	75	23.5	22.9
<b>4b</b>	3	1.04	0.78	89	20.9	19.7
<b>3c</b>	1.1	0.88	0.32	70	24.3	23.8
<b>4c</b>	3	1.04	0.64	73	19.0	18.4

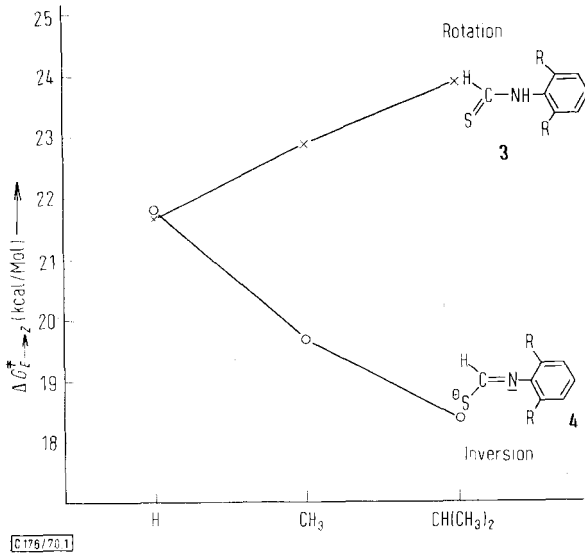
Ebenso wie bei **2a**–**2c** ließ sich bei **3a**–**3c** und **4a**–**4c** nach Lösen von kristallinem **3a**–**3c** in Methanol bzw. Natriummethanolat/Methanol die Gleichgewichtseinstellung kinetisch verfolgen (Tab. 3). Methanol war dadurch ein besonders geeignetes Lösungsmittel für die kinetischen Untersuchungen, daß es die an sich bei Thioformaniliden benachteiligte *Z*-Form durch die sterisch und elektrostatisch unproblematischere Möglichkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken mit diesem Isomeren begünstigt. In den Anionen **4a**–**4c** wird jeweils noch mehr *Z*-Isomeres gefunden als bei den neutralen Thioamiden **3a**–**3c**.

<sup>12)</sup> I. D. Rae, Canad. J. Chem. **45**, 1 (1967).

<sup>13)</sup> J. Voss und W. Walter, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

<sup>14)</sup> Y. Shvo, E. C. Taylor, K. Mislow und M. Raban, J. Amer. chem. Soc. **89**, 4910 (1967).

Die freien Aktivierungsenthalpien  $\Delta G^\ddagger$  zeigen für **3a–3c** einen deutlichen Anstieg mit zunehmender Größe der *o*-Substituenten, wie es für einen Rotationsmechanismus zu erwarten ist, der durch die Grenzformel IV nahegelegt wird (Tab. 3 und Abbild.).



Freie Aktivierungsenthalpien  $\Delta G^\ddagger_{E \rightarrow Z}$  für die Isomerisierung der Thioformanilide **3a–3c** und der Thioformanilid-Anionen **4a–4c** in Abhängigkeit von der *o*-Alkylsubstitution

Für die Anionen **4a–4c** jedoch sinken die  $\Delta G^\ddagger$ -Werte mit zunehmender Größe der *o*-Substituenten ab (Tab. 3 und Abbild.). Dieser Befund ist nur mit dem durch die Betrachtung der Kopplungskonstanten bei **1a–1c** bzw. **2a–2c** bereits nahegelegten Inversionsmechanismus mit dem Übergangszustand VI zu erklären. Zwar wird das System durch die *o*-Alkylgruppen auch elektronisch beeinflusst, dieser Effekt sollte jedoch gering sein<sup>11)</sup>. Für die unterschiedlichen Inversionsbarrieren bei **2a**, **2b** und **2c** ist andererseits der induktive Einfluß des *N*-Alkylsubstituenten auf die Umhybridisierung des freien Elektronenpaares am Stickstoff von einem  $sp^2$ -Orbital im Grund- in ein  $p$ -Orbital im Übergangszustand zu diskutieren<sup>15)</sup>.

### Beschreibung der Versuche

Die *NMR*-Spektren wurden mit dem Varian-Gerät A 60 aufgenommen, wobei die Temp. mit dem Regulator Varian V 6040 eingestellt und mit Hilfe der chemischen Verschiebungen des Methanol-Spektrums gemessen wurde. — Für die *kinetischen Messungen* wurden Lösungen von **1a–1c** (*E*-Form) in Methanol- $d_4$  in der in Tab. 1 angegebenen Konzentration unter Eiskühlung mit 1.3 Moläquivv. *Natrium* in 0.2ccm Methanol- $d_4$  versetzt. Im auf 0° temperierten Probenkopf des *NMR*-Spektrometers wurden gleich nach Zusammengeben sowie später in geeigneten Zeitabständen jeweils mehrere Integrale über die gedehnten (2 Hz/cm) Formyl- bei **2a** und **2b** bzw. Methylensignale (**2c**) aufgenommen. Zwischen den Messungen befanden

15) D. Wurmb-Gerlich, F. Vögtle, A. Mannschreck und H. A. Staab, Liebigs Ann. Chem. 708, 36 (1967).

sich die Proben in einem auf 0° gekühlten Thermostaten. Bei der gegenüber der Aufenthaltsdauer im Thermostaten kurzen Meßdauer kann der Fehler der Temperatureinstellung im NMR-Probenkopf ( $\pm 2^\circ$ ) vernachlässigt werden. Die Integrale wurden nach der Gleichung für eine einfache reversible Reaktion erster Ordnung ausgewertet und mit Hilfe der Eyring-Gleichung die freien Aktivierungsenthalpien  $\Delta G^\ddagger$  erhalten<sup>16)</sup>. Aus den Ungenauigkeiten der Integrationen ergibt sich für  $\Delta G^\ddagger$  ein Fehler von  $\pm 0.1$  kcal/Mol. Für die Isomerisierung von **2a**, die zu schnell erfolgte, um genau verfolgt zu werden, kann natürlich kein Fehler angegeben werden. Für die Geschwindigkeitsmessungen bei **3a–3c** und **4a–4c** wurde direkt in Methanol-d<sub>4</sub> bzw. in der 1.5molaren Menge Natriummethanolat/Methanol-d<sub>4</sub> gelöst. Bei **3b** und **3c** wurde die Temperatur des Spektrometer-Probenkopfes und des Thermostaten auf 35° eingestellt. Die Integrationen erfolgten an den gedehnten Formylsignalen (1 Hz/cm). Die Fehler in  $\Delta G^\ddagger$  sind bei **3a** und **4a** größer als oben angegeben, da wegen des ungünstigen *E/Z*-Verhältnisses bei der Isomerisierung nur ein verhältnismäßig kleiner Bereich überstrichen wird. Unter den gewählten Bedingungen wurde keine Solvolyse der Thioamide beobachtet. — Die *E*-Isomeren der Thioformamide **1a–1c**<sup>4)</sup> sowie die Thioanilide **3b**<sup>17)</sup> und **3c**<sup>18)</sup> standen zur Verfügung.

<sup>16)</sup> A. A. Frost und R. G. Pearson, Kinetik und Mechanismus homogener chemischer Reaktionen, S. 173, Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr. 1964.

<sup>17)</sup> J. Voss und W. Walter, Liebigs Ann. Chem. **716**, 209 (1968).

<sup>18)</sup> W. Walter und R. F. Becker, unveröffentlichte Ergebnisse.