

Alkylierungsreaktionen an Thioamiden, VI¹⁾

Isolierung von *E*- und *Z*-Thioimidsäureestern

Wolfgang Walter*, Wulf Ruback und Claus O. Meese

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg,
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

Eingegangen am 26. März 1979

In einer Sequenz stereospezifischer Reaktionen wurden die reinen geometrischen Isomeren *ortho*-substituierter Thiobenzimid säure-methylester **3** aus den entsprechenden Thiobenzamiden **1** dargestellt. Die *E/Z*-Verhältnisse und Isomerisierungsbarrieren wurden durch ¹H-NMR-Messungen bestimmt.

Alkylation Reactions of Thioamides, VI¹⁾

Isolation of *E*- and *Z*-Thioimidates

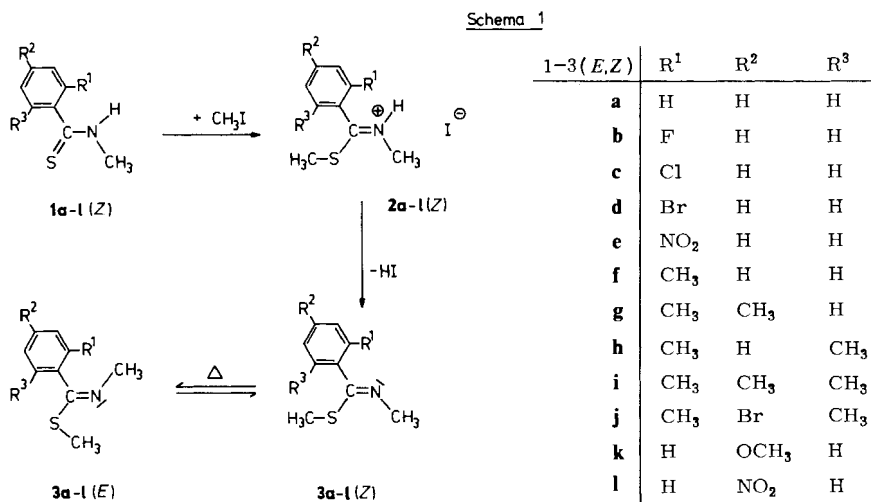
In a sequence of stereospecific reactions the pure geometric isomers of *ortho*-substituted methyl thiobenzimidates **3** were prepared from the appropriate thiobenzamides **1**. *E/Z* ratios and barriers to isomerization were determined by means of ¹H NMR measurements.

Iminderivate, die am Stickstoffatom einen elektronegativen Substituenten tragen (z. B. Oxime, Hydrazone), besitzen eine so hohe konfigurative Stabilität, daß die geometrischen Isomeren getrennt werden können^{2,3)}. Ist das Heteroatom dagegen mit dem Iminokohlenstoffatom verknüpft, wie in Amidinen⁴⁾, Imidsäureestern^{5a-c)}, Thioimidsäureestern^{6a-c,5c)} oder Selenoimidsäureestern⁷⁾, so vollzieht sich in diesen Imin-Derivaten die *E/Z*-Isomerisierung so rasch, daß eine Isolierung der Konfigurationsisomeren aussichtslos erscheint⁸⁾. Da gelöste Thiobenzimid säureester **3** im thermodynamischen Gleichgewicht ein weitgehend ausgewogenes *E/Z*-Verhältnis besitzen und die unkatalysierte Isomerisierung über planare Stickstoffinversion verläuft^{6c,5c)}, sollte die konsequente Anwendung der bisher bekannten, diesen Prozeß beherrschenden Gesetzmäßigkeiten die erstmalige Synthese bzw. Trennung konfigurationsreiner *E*- und *Z*-Thioimidsäureester dennoch ermöglichen können.

Bei den folgenden Untersuchungen⁹⁾ wird von *ortho*-substituierten sekundären *N*-Methylthiobenzimid säure-methylestern ausgegangen, da 1. *N*-Methylimine gegenüber anderen *N*-Alkylimininen oder auch *N*-Arylimininen die höchsten Inversionsbarrieren besitzen²⁾ und 2. *ortho*-Substituenten im (Thio)-Benzimid säureester-System eine Verdrihlung des Arylrestes gegenüber der Iminebene erzeugen und dadurch einerseits die Mesomerie mit der *CN*-Doppelbindung reduzieren und andererseits die sterischen Wechselwirkungen des Arylrestes mit den *N*-Substituenten in der *E*-Form vermindern^{1,5c)}.

Diese die Grundzustände stabilisierenden Einflüsse führen dazu, daß die *E*- und *Z*-Isomeren aller hier untersuchten Verbindungen **3** (s. Schema 1) dünnschichtchromatographisch identifiziert werden können, wobei die *E*-Formen ausnahmslos größere *R_F*-Werte besitzen. Im Falle des *N*,2,4,6-Tetramethylthiobenzimid säure-methylesters **3i**

wurde die präparative Trennung der Isomeren aus dem Isomerengemisch durch Schichtchromatographie an Kieselgel bei ca. 258 K durchgeführt. Die Konfigurationsisomeren der übrigen Verbindungen sind durch die in Schema 1 aufgeführte Sequenz stereochemisch einheitlich verlaufender Reaktionen im präparativen Maßstab zu erhalten und können mit ihren Invertomeren ins Gleichgewicht gesetzt werden.



Daß die in Schema 1 aufgeführte Reaktionssequenz auch für die *E*-Formen von **1** und **2** gilt, kann an der rasch verlaufenden *S*-Alkylierung der reinen, inzwischen präparativ gut zugänglichen *E*-Thioamide¹⁰⁾ **1h,i** nachgewiesen werden, die ausschließlich zu den *E*-Salzen **2h,i** führt⁹⁾; nach der Deprotonierung werden die *E*-Thioimidsäureester **3h,i** zugänglich. Da nach der thermischen Isomerisierung von **3** (*Z*) und der anschließenden Kristallisation die hier untersuchten Basen **3** ohnehin in der reinen *E*-Form anfallen (s. u.), wurde dieser präparative Weg nicht weiter verfolgt.

Die geometrischen Isomeren **3** sind überwiegend kristallisierbar und bei Temperaturen unterhalb des Schmelzpunktes ohne Anzeichen von Isomerisierung lagerfähig.

E/Z-Gleichgewichtslage

Wegen der erster Näherung sphärischen Gestalt der Methylgruppe sind bei den *N*-Methylthiobenzimid säureestern **3** unmittelbare Zusammenhänge zwischen der Art der Arylsubstituenten und molekularen Parametern (Auswirkung der magnetischen Anisotropie des Arylrestes, Beeinflussung des *E/Z*-Verhältnisses und der *N*-Inversionsbarriere) zu erwarten als bei den entsprechenden *N*-Isopropylthiobenzimid säureestern^{5c)}. Die Methoden der Zuordnung der Protonenresonanzen zu den geometrischen Isomeren der Thioimidsäureester (u. a. ASIS, LIS, ¹⁹F-Kopplungen, Tieftemperaturlösungen und Röntgenstrukturanalyse) sind an anderer Stelle beschrieben worden^{5c,6c,8)}; sie lassen sich ausnahmslos auch auf die hier untersuchten Verbindungen übertragen, so daß die in Tab. 1 zusammengefaßten chemischen Verschiebungen resultieren¹¹⁾.

Auffallend ist, daß die Lage der *N*-Methylsignale der *Z*-Formen weitgehend substituentenunabhängig ist. Eine Ausnahme bildet nur **3l**; eine entsprechende Abweichung

Tab. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Chemische Verschiebungen (δ -Werte) der untersuchten *N*-Methylthiobenzimid-säure-methylester **3a**–**l** in CDCl_3 , TMS als interner Standard, ca. 310 K

Nr.	<i>N</i> -CH ₃		<i>S</i> -CH ₃		Ar-CH ₃	
	<i>E</i>	<i>Z</i>	<i>E</i>	<i>Z</i>	<i>E</i>	<i>Z</i>
3a	3.14	3.41	2.37	2.08	—	—
b	3.11	3.38	2.40	2.08	—	—
c	3.07	3.38	2.43	2.02	—	—
d	3.05	3.37	2.40	1.99	—	—
e	3.10	3.39	2.48	2.10	—	—
f	3.01	3.36	2.40	1.91	2.22	2.28
g	2.98	3.34	2.36	1.90	<i>o</i> : 2.17 <i>p</i> : 2.30	<i>o</i> : 2.24 <i>p</i> : 2.30
h	2.94	3.35	2.36	1.83	2.19	2.21
i	2.95	3.34	2.36	1.83	<i>o</i> : 2.17 <i>p</i> : 2.27	<i>o</i> : 2.19 <i>p</i> : 2.25
j	2.95	3.35	2.37	1.85	2.18	2.21
k	3.15	3.39	2.35	2.10	3.78 ^{a)}	3.78 ^{a)}
l	3.18	3.49	2.43	2.14	—	—

^{a)} O-CH₃.

Tab. 2. Gleichgewichts-*E/Z*-Isomerenanteile der Thiobenzimid-säureester bei ca. 310 K

Nr.	Lösungsmittel				Nr.	Lösungsmittel			
	CDCl ₃		C ₆ H ₅ NO ₂			CDCl ₃		C ₆ H ₅ NO ₂	
	% <i>E</i>	% <i>Z</i>	% <i>E</i>	% <i>Z</i>		% <i>E</i>	% <i>Z</i>	% <i>E</i>	% <i>Z</i>
3a	46.5	53.5	56	44	3g	71	29	80	20
b	65	35	74	26	h	75	25	81	19
c	62	38	73	27	i	76.5	23.5	82	18
d	64	36	72.5	27.5	j	72	28	83	17
e	47	53	54	46	k	48	52	55	45
f	72.5	27.5	77	23	l	35	65	41	59

wird auch bei den *N*-Methylacetophenoniminen gefunden¹²⁾, wo der 4-Nitrosubstituent eine zusätzliche Entschirmung der *trans*-ständigen *N*-Methylgruppe bewirkt. Die Lagen der (*E*)-*N*-Methyl- und (*Z*)-*S*-Methylresonanzen werden durch *ortho*-Substitution im Arylring zu höherem Feld verschoben. Effekte dieser Art lassen sich auf den diamagnetischen Ringstrom zurückführen, der mit substituentenabhängiger, zunehmender Verdrillung des Arylrestes die Resonanzen der benachbarten (*Z*)-*S*-Methyl- und (*E*)-*N*-Methylsignale beeinflusst. Auch die $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren dieser Verbindungen konnten kürzlich auf dieser Basis interpretiert werden¹⁾. Setzt man die $\Delta\delta$ -Werte ($=\delta_E - \delta_Z$) der *N*- und *S*-Methylresonanzen von **3a**–**k** miteinander in Beziehung, so resultiert ein linearer Zusammenhang (Korr.-Koeff. $r = -0.97$):

$$\Delta\delta_{\text{NMe}} = -0.57 \cdot \Delta\delta_{\text{SMe}} - 0.09 \text{ ppm.}$$

Da somit auch durch $^1\text{H-NMR}$ -Messungen ein Zusammenhang zwischen den chemischen Verschiebungen der *N*- und *S*-Methylgruppen und der Verdrillung des *C*-Arylrestes nachgewiesen ist, sollte auch die Abhängigkeit der *E/Z*-Gleichgewichtslage von den Arylsubstituenten auf konformationsbedingte sterische Einflüsse zurückzuführen sein.

Aus Tab. 2 ist erkennbar, daß mit stärkerer Raumerfüllung der Alkylsubstituenten in *ortho*-Stellung (vgl. **3a, f, h**) die sterischen Wechselwirkungen mit dem (*E*)-*N*-Methylrest durch zunehmende Verdrillung des Arylrestes abnehmen und sich der *E*-Anteil im Gleichgewicht erhöht.

Da sich sterische und elektronische Effekte überlagern, wird nur bei den 4-substituierten Verbindungen mit unveränderten *ortho*-Substituenten (**3a, h, i, j, k, l**) ein streng linearer Zusammenhang des Logarithmus des *E/Z*-Verhältnisses mit den Hammett-Konstanten σ_p (nach Wepster et al.¹³⁾) sichtbar, der den induktiven Einfluß polarer *para*-Substituenten auf die *E/Z*-Gleichgewichtslage widerspiegelt (Messungen in CDCl_3 ; $r = -0.99$):

$$\ln K = -0.59 \cdot \sigma_p + 1.1 \quad \text{für } \mathbf{3h, i, j}$$

$$\ln K = -0.61 \cdot \sigma_p - 0.14 \quad \text{für } \mathbf{3a, k, l}$$

Geometrische Überlegungen sowie diese und andere^{8,14)} Untersuchungen schließen die Existenz nennenswerter *n*- π -Abstoßungen zwischen dem π -System des Arylrestes und den *n*-Elektronen des Schwefels oder Iminostickstoffes aus (vgl. dagegen Lit.¹⁵⁾).

Isomerisierungsbarrieren

Da die reinen geometrischen Isomeren der Verbindungen **3** erhältlich sind, werden kinetische Messungen der freien Aktivierungsenthalpie der Inversion an der *CN*-Doppelbindung bei der Äquilibrierung der gelösten Thioimidsäureester möglich. Die ¹H-NMR-spektroskopisch durch Integration der *N*- bzw. *S*-Methylsignale und Berechnung nach dem Zeitgesetz 1. Ordnung¹⁶⁾ für die jeweiligen Temperaturen gewonnenen Daten sind in Tab. 3 aufgeführt.

Trotz der beachtlichen konfigurativen Stabilität, vor allem der *ortho*-substituierten Verbindungen, ist bei höheren Temperaturen in allen Fällen ein im Rahmen der NMR-Zeitskala rascher *E/Z*-Signalaustausch registrierbar. Mit der Tieftemperatur-Signalaufspaltung $\Delta\nu$ (in Hz) und der Koaleszenztemperatur T_c (in K) lassen sich nach der bekannten Näherungsmethode¹⁷⁾ und der Eyring-Gleichung ($k_c = 2.22 \cdot \Delta\nu$; $\Delta G_c^\ddagger [\text{kJ/mol}] = 0.019 \cdot T_c (10.32 + \log T_c/k_c)$) die in Tab. 4 zusammengestellten freien Aktivierungsenthalpien ΔG_c^\ddagger bei der Koaleszenztemperatur gewinnen.

Berücksichtigt man die Temperaturabhängigkeit der freien Aktivierungsenthalpie der Isomerisierung (Annahme: $\Delta S^\ddagger = 0$), so ergibt sich trotz verschiedener Lösungsmittel eine recht gute Übereinstimmung dieser d-NMR-Messungen (Tab. 4) mit den kinetischen Daten von Tab. 3. Nur bei der Stammverbindung **3a** und dem 2-Fluorderivat **3b** werden bei der Äquilibrierung in Deuteriochloroform um max. 3.5 kJ/mol höhere Inversionsbarrieren erhalten, die eine Folge der Stabilisierung des Grundzustandes durch Wasserstoffbrücken des Lösungsmittels zu dem bei diesen Verbindungen durch *ortho*-Substitution wenig abgeschirmten freien Elektronenpaar des Iminostickstoffatoms sein könnten.

Daß die freie Aktivierungsentropie, wie für reine *N*-Inversionsprozesse zu erwarten, vernachlässigt werden kann, wird aus der bei **3e** im Bereich von 363–467 K in Nitrobenzol als Lösungsmittel durchgeführten Linienformalanalyse^{18,19)} der *N*- und *S*-Methylsignale deutlich (Mittelwerte): ΔS^\ddagger (kJ/K · mol), $E \rightarrow Z = 0.6$, $Z \rightarrow E = 1.9$; ΔG^\ddagger (kJ/mol),

Tab. 3. Ergebnisse der Äquilibrierungsmessungen an **3a**–**j** (Lösungsmittel: CDCl₃)

Nr.	Beobachter Vorgang	Signal	Temp. [K]	% <i>E</i> _{Gl.}	$k_{E \rightarrow Z}^{a)}$ [10 ⁻⁴ s ⁻¹]	$k_{Z \rightarrow E}^{a)}$ [10 ⁻⁴ s ⁻¹]	$G_{E \rightarrow Z}^{\ddagger b)}$ [kJ/mol]	$G_{Z \rightarrow E}^{\ddagger b)}$ [kJ/mol]
3a	<i>E</i> → <i>Z</i>	<i>N</i> -CH ₃	278	43.8	3.60	2.81	86.3	86.8
		<i>S</i> -CH ₃		44.2	3.29	2.61	86.5	87.0
	<i>Z</i> → <i>E</i>	<i>N</i> -CH ₃	278	43.8	3.12	2.43	86.6	87.2
		<i>S</i> -CH ₃		44.2	2.91	2.30	86.8	87.3
b	<i>E</i> → <i>Z</i>	<i>N</i> -CH ₃	292	63.5	1.59	2.76	92.7	91.4
		<i>S</i> -CH ₃		63.8	1.60	2.82	92.7	91.3
	<i>Z</i> → <i>E</i>	<i>N</i> -CH ₃	292	63.5	1.53	2.65	92.8	91.5
		<i>S</i> -CH ₃		63.8	1.57	2.77	92.7	91.4
c	<i>E</i> → <i>Z</i>	<i>N</i> -CH ₃	293	62.4	1.62	2.69	93.0	91.8
		<i>S</i> -CH ₃		61.5	1.62	2.58	93.0	91.9
	<i>Z</i> → <i>E</i>	<i>N</i> -CH ₃	288	62.4	1.12	1.86	92.3	91.0
d	<i>E</i> → <i>Z</i>	<i>N</i> -CH ₃	292	62.1	1.61	2.64	92.7	91.5
		<i>S</i> -CH ₃		64.7	1.68	3.07	97.6	91.1
	<i>Z</i> → <i>E</i>	<i>N</i> -CH ₃	292	62.1	2.08	3.40	92.1	90.9
		<i>S</i> -CH ₃		64.7	1.66	3.05	92.6	91.1
e	<i>E</i> → <i>Z</i>	<i>N</i> -CH ₃	288	46.2	2.72	2.34	90.1	90.5
		<i>S</i> -CH ₃		47.1	2.45	2.18	90.3	90.7
	<i>Z</i> → <i>E</i>	<i>N</i> -CH ₃	288	46.2	2.43	2.08	90.4	90.8
		<i>S</i> -CH ₃		47.1	2.19	1.95	90.7	91.0
f	<i>E</i> → <i>Z</i>	<i>N</i> -CH ₃	292	69.1	0.62	1.39	95.0	93.0
				293	0.87	1.95	94.5	92.5
	<i>Z</i> → <i>E</i>	<i>N</i> -CH ₃	292	71.1	0.86	2.06	94.3	92.1
g	<i>E</i> → <i>Z</i>	<i>N</i> -CH ₃	292	71.1	0.86	2.06	94.3	92.1
h	<i>E</i> → <i>Z</i>	<i>N</i> -CH ₃	313	74.9	1.32	3.80	100.0	97.3
					1.15	3.56	100.4	97.5
	<i>Z</i> → <i>E</i>	<i>N</i> -CH ₃	313	76.4	1.00	3.22	100.8	97.7
					1.03	3.33	100.7	97.7
i	<i>E</i> → <i>Z</i>	<i>N</i> -CH ₃	313	76.4	1.00	3.22	100.8	97.7
					1.03	3.33	100.7	97.7
j	<i>E</i> → <i>Z</i>	<i>N</i> -CH ₃	313	72.1	1.77	4.56	99.3	96.8
					2.11	5.44	98.8	96.4

Fehler: ^{a)} ≤ 2%. – ^{b)} ≤ 0.3 kJ/mol.

E → *Z* = 91.2 bzw. 91.1 (bei 288 bzw. 418 K), *Z* → *E* = 90.8 bzw. 90.6 (bei 288 bzw. 418 K); *E*_a (kJ/mol), *E* → *Z* = *Z* → *E* = 94.8; log *A*, *E* → *Z* = *Z* → *E* = 13.4. Auch die Resultate der Äquilibrierungskinetik ($\Delta G_{288}^{\ddagger} = 91.3$ (*E* → *Z*) bzw. 90.8 (*Z* → *E*) kJ/mol) und d-NMR-Messungen ($\Delta G_{418}^{\ddagger} = 91.1$ (*E* → *Z*) bzw. 90.6 (*Z* → *E*) kJ/mol) des Thioimidsäureesters **3e** in Nitrobenzol (jeweils Mittel aus Werten der *N*- und *S*-Methylsignale) fügen sich in dieses Bild.

Setzt man, wie eingangs erwähnt, die Erhöhung der Barriere der planaren Stickstoffinversion in dem System der Thiobenzimid säure-methylester **3** mit der durch *ortho*-Substitution verursachten Verdrillung des *C*-Arylrestes in Beziehung, so resultiert aus den dynamischen Messungen in Nitrobenzol (hier sollten spezifische Solvatationseffekte weitgehend ausgeschlossen sein, Tab. 4) für den 2-Nitros substituenten ein relativ geringer, mit Chlor und Brom vergleichbarer, effektiver Platzbedarf. Zu diesem Ergebnis hat auch das Studium innermolekularer Bewegungsprozesse verschiedener anderer Modellsysteme geführt²⁰⁾.

Tab. 4. d-NMR-Messungen (Lösungsmittel: Nitrobenzol)

Nr.	Signal	% E (310 K)	$\Delta\nu$ [Hz]	T_c [K]	$\Delta G_c^{*a)}$ [kJ/mol]
3a ^{6c)}	<i>N-CH</i> ₃	56	17	392	85.1
	<i>S-CH</i> ₃	56	21.5	393	84.5
b	<i>N-CH</i> ₃	74.2	15.5	408	89.0
	<i>S-CH</i> ₃	74.1	22	411	88.5
c	<i>N-CH</i> ₃	73.1	19.5	418	90.5
	<i>S-CH</i> ₃	73.1	29	422	90.0
d	<i>N-CH</i> ₃	72.0	20	420	90.8
	<i>S-CH</i> ₃	72.8	30	425	90.5
e	<i>N-CH</i> ₃	53.9	15	415	90.7
	<i>S-CH</i> ₃	53.9	21.5	420	90.6
f	<i>N-CH</i> ₃	77.0	23.5	430	92.5
g	<i>N-CH</i> ₃	80.3	23.3	428.5	92.2
h	<i>N-CH</i> ₃	80.6	21.8	451	97.5
i	<i>N-CH</i> ₃	81.7	26.5	453	97.2
j	<i>N-CH</i> ₃	82.9	26	451	96.8

a) Fehler: ≤ 0.8 kJ/mol.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Varian T-60 und NV-14 (beide 60 MHz) sowie Bruker WH-270 (270 MHz). – IR-Spektren: Perkin-Elmer 257, 297 und 421. – Schmelzpunkte: Leitz-Heiztischmikroskop; unkorrigiert. – Die benutzten Lösungsmittel wurden getrocknet und destilliert eingesetzt. – Methyljodid (Merck Nr. 6064) wurde nicht weiter gereinigt. – Die Thioamide **1** wurden nach Standardverfahren^{21, 22)} dargestellt und zeigten mit Literaturwerten im Einklang stehende physikalische Daten bzw. für die bisher noch nicht beschriebenen Vertreter befriedigende Elementaranalysen (Fehler max. 0.3%). Die Schmelzpunkte und spektroskopischen Daten der letzteren sind in Tab. 5 zusammengestellt.

Tab. 5. Schmelzpunkte, IR- und ¹H-NMR-Daten der neu dargestellten Thioamide **1**

	Schmp. [K]	IR (KBr) [cm ⁻¹]		¹ H-NMR (CDCl ₃), δ -Werte		
		ν_{N-H}	ν_{C-N}	<i>N-CH</i> ₃ ^{a)}	<i>o-CH</i> ₃	<i>p-CH</i> ₃
1b	319–320	3200	1563	3.24 ^{b)}	–	–
c	363–365	3237	1553	3.28	–	–
d	381–383	3238	1550	3.19	–	–
e	346–348	3179	1553	3.31	–	–
g	348–349	3162	1548	3.24	2.28	2.28
h	417–418	3161	1551	3.22	2.23	–
i	409–410	3168	1546	3.17	2.17	2.23
j	428–429	3153	1546	3.23	2.21	–

a) Alle Signale Dubletts durch Kopplung mit dem *N*-Proton (³*J* ≈ 5.5 Hz). – b) ⁶*J*_{F,H} = 0.8 Hz.

Methylierung der Thioamide **1**

Allgemeine Vorschrift: Das jeweilige Thioamid wird in der geringstmöglichen Menge Aceton gelöst und mit einem dreifachen molaren Überschuß Methyljodid versetzt. Das Gemisch wird

Tab. 6. ¹H-NMR-Chemische Verschiebungen (δ-Werte) der dargestellten Thiobenzimidäure-methylester-hydroiodide **2a-j** in CD₃CN und CF₃CO₂H (TMS als int. Standard, ca. 310 K), sowie ν_{C=N} und ν_{N-H}-Bandenlagen [cm⁻¹]

Nr.	N-CH ₃		S-CH ₃		Ar-CH ₃		ν _{C=N}		ν _{N-H}	
	CD ₃ CN	CF ₃ CO ₂ H	CD ₃ CN	CF ₃ CO ₂ H	CD ₃ CN	CF ₃ CO ₂ H	CH ₃ CN	KBr	CH ₃ CN	KBr
2a	3.38	3.56	2.43	2.56	—	—	1616	1594	2738	2827/2925
b	3.38	3.62	2.44	2.58	—	—	1620	1597	2720	2785
c	3.38	3.58	2.34	2.47	—	—	1618	1610	2718	2708
d	3.38	3.43	2.33	2.35	—	—	1616	1621	2718	2775
e	3.37	3.60	2.30	2.41	—	—	1624	1601	2676	2718
f	3.33	3.58	2.22	2.39	2.32	2.39	1613	1611	2730	2792/2817
g	3.35	3.53	2.25	2.37	o: 2.31 p: 2.46	o: 2.33 p: 2.41	1613	1595	2730	2780/2818
h	3.40	3.60	2.23	2.30	2.30	2.30	1613	1610	2730	2752/2782
i	3.38	3.64	2.17	2.32	o: 2.21 p: 2.34	o: 2.27 p: 2.37	1613	1611	2729	2738/2779
j	3.38	3.59	2.23	2.36	2.27	2.31	1614	1605	2728	

Tab. 7. Schmelzpunkte und Elementaranalysen der neu dargestellten Thiobenzimidäure-methylester-hydroiodide **2b**—**j***)

Nr.	Name	Schmp. [K]	Summenformel (Molmasse)	C	H	Br	N	S	I
2b	2-Fluor- <i>N</i> -methylthiobenzimidäure-methylester-hydroiodid	395—397	C ₉ H ₁₁ FINs (311.2)	Ber. 34.85 Gef. 34.57	3.25 3.42		4.52 4.45	10.34 10.10	40.92 40.81
c	2-Chlor- <i>N</i> -methylthiobenzimidäure-methylester-hydroiodid	378—383	C ₉ H ₁₁ ClINs (327.6)	Ber. 33.00 Gef. 32.91	3.38 3.34		4.28 4.25	9.79 10.73	
d	2-Brom- <i>N</i> -methylthiobenzimidäure-methylester-hydroiodid	378—382	C ₉ H ₁₁ BrINs (372.1)	Ber. 29.13 Gef. 28.99	2.72 2.85	21.54 21.15	3.77 3.76	8.64 8.46	34.20 34.05
e	<i>N</i> -Methyl-2-nitrothiobenzimidäure-methylester-hydroiodid	405—407	C ₉ H ₁₁ IN ₂ O ₂ S (338.2)	Ber. 31.97 Gef. 31.99	3.28 3.28		8.28 8.24	9.48 9.81	
f	<i>N</i> ,2-Dimethylthiobenzimidäure-methylester-hydroiodid	391—395	C ₁₀ H ₁₄ INs (307.2)	Ber. 39.10 Gef. 39.01	5.25 5.32		4.56 4.49	10.44 10.63	41.31 41.48
g	<i>N</i> ,2,4-Trimethylthiobenzimidäure-methylester-hydroiodid	398—401	C ₁₁ H ₁₆ INs (321.2)	Ber. 41.13 Gef. 41.11	5.02 5.03		4.36 4.35	9.98 9.69	39.51 39.36
h	<i>N</i> ,2,6-Trimethylthiobenzimidäure-methylester-hydroiodid	417—419	C ₁₁ H ₁₆ INs (321.2)	Ber. 41.13 Gef. 41.03	5.02 5.05		4.36 4.33	9.98 10.05	39.51 39.64
i	<i>N</i> ,2,4,6-Tetramethylthiobenzimidäure-methylester-hydroiodid	406—408	C ₁₂ H ₁₈ INs (335.3)	Ber. 42.99 Gef. 42.52	5.41 5.39		4.18 4.06	9.56 10.18	
j	4-Brom- <i>N</i> ,2,6-trimethylthiobenzimidäure-methylester-hydroiodid	413—415	C ₁₁ H ₁₅ BrINs (400.1)	Ber. 33.02 Gef. 33.04	3.78 3.79	19.97 19.76	3.50 3.48	8.01 8.18	31.64 31.39

*) **2k**, I s. Ljt. 5 u. 8).

Tab. 8. Schmelzpunkte und Analysendaten der dargestellten *E/Z*-isomeren Thiobenzimidssäureester **3a-j***)

Nr.	Name	Konf.	Schmp. [K]	$R_F^b)$	Summenformel (Molmasse)	C	H	Hal	N	S
3a	N-Methylthiobenzimidssäure-methylester	<i>E</i> ^{a)}	290	0.42	$C_9H_{11}NS$ (165.2)	Ber. 65.41	6.71		8.48	19.40
			245	0.31						
b	2-Fluor-N-methylthiobenzimidssäure-methylester	<i>E</i>	283	0.46	$C_9H_{10}FNS$ (183.2)	Ber. 59.32	4.98		7.69	17.59
			273	0.26						
c	2-Chlor-N-methylthiobenzimidssäure-methylester	<i>E</i>	318–319	0.54	$C_9H_{10}ClNS$ (199.7)	Ber. 54.13	5.05		7.01	16.06
			273	0.35						
d	2-Brom-N-methylthiobenzimidssäure-methylester	<i>E</i>	326–328	0.46	$C_9H_{10}BrNS$ (244.1)	Ber. 44.46	3.73		5.76	13.19
			291–296	0.27						
e	N-2-Methyl-2-nitrothiobenzimidssäure-methylester	<i>E</i>	329–332	0.34	$C_9H_{10}N_2O_2S$ (210.2)	Ber. 51.41	4.79		13.32	15.22
			314–317	0.25						
f	N,2-Dimethylthiobenzimidssäure-methylester	<i>E</i>	279–280	0.45	$C_{10}H_{13}NS$ (179.3)	Ber. 66.99	7.31		7.81	17.88
			<273	0.30						
g	N,2,4-Trimethylthiobenzimidssäure-methylester	<i>E</i>	294–298	0.46	$C_{11}H_{15}NS$ (193.3)	Ber. 68.35	7.82		7.25	16.59
			<273	0.30						
						Ber. 68.35	7.82		7.25	16.59
						Gef. 68.37	7.80		7.12	16.73

Tab. 8 (Fortsetzung)

Nr.	Name	Konf.	Schmp. [K]	R_F^b	Summenformel (Molmasse)	C	H	Hal	N	S
h	N,2,6-Trimethylthiobenzimidazole-methyl-ester	E	310—315	0.46	$C_{11}H_{15}NS$ (193.3)	Ber. 68.35 Gef. 67.75	7.82 7.83		7.25 7.10	16.59 16.36
		Z	307—309	0.32		Ber. 68.35 Gef. 68.03	7.82 7.78		7.25 7.13	16.59 16.47
i	N,2,4,6-Tetramethylthiobenzimidazole-methylester	E	291—294	0.60	$C_{12}H_{17}NS$ (207.3)	Ber. 69.52 Gef. 69.46	8.28 8.46		6.76 6.76	15.46 15.44
		Z	327—332	0.45		Ber. 69.52 Gef. 69.54	8.28 8.38		6.76 6.78	15.46 15.56
j	4-Brom-N,2,6-trimethylthiobenzimidazole-methylester	E	294—296	0.45	$C_{11}H_{14}BrNS$ (272.2)	Ber. 48.54 Gef. 48.80	5.18 5.39	Br 29.36	5.15 5.14	11.78 11.69
		Z	345—346	0.36		Ber. 48.54 Gef. 48.54	5.18 5.17	Br 29.36 Br 29.34	5.15 5.15	11.78 11.76

*) **3k**, 1 s. Lit. 5c, 8).a) Vgl. Lit. 6c, 24) 290 K. — b) DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄, Laufmittel: Essigester/Petrolether (60—70°C) = 2:3. — c) Bei allen Fluor-Verbindungen findet man mit der benutzten Analysenmethode zu hohe H-Werte.

ca. 30 min bei Raumtemp. gerührt und anschließend das gebildete *N*-Methylthio benzimid säure-methylester-hydroiodid **2** durch Zugabe von Ether gefällt. Die überstehende Lösung wird dekantiert und die Kristalle noch mehrmals mit Ether gewaschen. Gegebenenfalls wird durch Lösen in Acetonitril und erneutes Füllen mit Ether weiter gereinigt. Die Salze sind sehr hygroskopisch! Die Ausbeuten waren in allen Fällen besser als 96%. Spektroskopische, physikalische und Elementaranalysen-Daten von **2a**–**j** finden sich in Tab. 6 und 7.

Stereospezifische Freisetzung der N-Methylthio benzimid säure-methylester 3 (Z) aus den Salzen 2 (Z)

Allgemeine Vorschrift: Das peinlich saubere *N*-Methylthio benzimid säure-methylester-hydroiodid **2** wird mit wenig Dichlormethan überschichtet, mit einem Überschuß gesättigter wäßriger K_2CO_3 -Lösung versetzt und kräftig geschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, rasch mit Molekularsieb (4 Å) getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Es ist darauf zu achten, daß keine der vorangehend beschriebenen Operationen bei Temperaturen über 260 K durchgeführt wird²³⁾, da sonst wegen partieller Isomerisierung die Kristallisation der Verbindungen nicht gewährleistet ist, die sonst in der Regel problemlos gelingt.

Die *E*-Formen von **3** erhält man durch Isomerisierung von **3 (Z)** in der Schmelze oder aus **2** nach Lit.^{5c)}.

Physikalische und Elementaranalysen-Daten von **3a**–**j (E/Z)** finden sich in Tab. 8.

Chromatographische Trennung von 3i (E/Z)

300 mg des *E/Z*-Gemisches von **3i** wurden bei 258 K nach Halpaap²⁵⁾ an Kieselgel 60 PF₂₅₄ (Merck) auf einer Aluminiumplatte (20 × 90 cm) mit einer Schichtdicke von 2 mm chromatographiert. Als Eluens diente Methylacetat/Petrolether (30–50 °C) = 1 : 5. Die durch UV-Löschung sichtbar gemachten Zonen wurden mit Dichlormethan extrahiert und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen (ebenfalls bei 258 K). Ausbeuten: *E*-Form: 185 mg; *Z*-Form: 82 mg.

Literatur

- 1) V. Mittel.: W. Walter, W. Ruback und C. O. Meese, *Org. Magn. Reson.* **11**, 612 (1978).
- 2) Übersichtsreferate: ^{2a)} P. A. S. Smith, *The Chemistry of Open-Chain Organic Nitrogen Compounds*, Bd. I, II, W. A. Benjamin, Inc., New York, Amsterdam 1965, 1966. – ^{2b)} J. M. Lehn, *Fortschr. Chem. Forsch.* **15**, 311 (1970). – ^{2c)} C. G. McCarty, *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond* (Herausgeber S. Patai), Interscience Publ., J. Wiley & Sons, London 1970. – ^{2d)} H. Kessler, *Angew. Chem.* **82**, 237 (1970); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **9**, 219 (1970). – ^{2e)} A. Rauk, L. C. Allen und K. Mislow, *Angew. Chem.* **82**, 453 (1970); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **9**, 400 (1970). – ^{2f)} I. O. Sutherland, *Annual Reports on NMR Spectroscopy (E. F. Mooney)*, Bd. 4, S. 71, Academic Press, London, New York 1971. – ^{2g)} H. O. Kalinowski und H. Kessler, in *Topics in Stereochemistry* (Herausgeber N. C. Allinger und E. L. Eliel), Bd. 7, S. 295, Wiley-Interscience, London, New York 1972. – ^{2h)} H. Kessler, *Tetrahedron* **30**, 1861 (1974). – ²ⁱ⁾ H. Kessler und D. Leibfritz, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4289, 4293, 4297. – ^{2j)} J. Stackhouse, R. D. Baechler und K. Mislow, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3441.
- 3) D. Y. Curtin, E. J. Grubbs und C. G. McCarty, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 2775 (1966).
- 4) ^{4a)} G. Schwenker und H. Rosswag, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2691. – ^{4b)} D. L. Harris und K. M. Wellman, ebenda **1968**, 5225.
- 5) ^{5a)} C. O. Meese, W. Walter und M. Berger, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 2259 (1974). – ^{5b)} A. C. Satterthwait und W. P. Jencks, ebenda **96**, 7045 (1974). – ^{5c)} W. Walter und C. O. Meese, *Chem. Ber.* **110**, 2463 (1977).
- 6) ^{6a)} E. Schaumann, Dissertation, Univ. Hamburg 1970. – ^{6b)} E. L. Yeh, R. M. Moriarty, C. L. Yeh und K. C. Ramey, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2655. – ^{6c)} W. Walter und C. O. Meese, *Chem. Ber.* **109**, 922 (1976).
- 7) C. O. Meese, W. Walter, H. Mrotzek und H. Mirzai, *Chem. Ber.* **109**, 956 (1976).
- 8) C. O. Meese, Dissertation, Univ. Hamburg 1978.
- 9) W. Ruback, Diplomarbeit, Univ. Hamburg 1977.
- 10) W. Walter und W. Ruback, unveröffentlichte Ergebnisse.

- ¹¹⁾ In Übereinstimmung mit Lit.^{5c)} werden bei **3b** in CDCl_3 als Lösungsmittel ^{19}F - ^1H -Fernkopplungen von $^6J_{\text{F,H}} = 1.75 \text{ Hz}$ (*N*-Methylsignal, *E*) und $^6J_{\text{F,H}} = 0.6 \text{ Hz}$ (*S*-Methylsignal, *Z*) gemessen.
- ¹²⁾ J. Bjørgo, D. R. Boyd, C. G. Watson und W. B. Jennings, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1974**, 757.
- ¹³⁾ H. van Bekkum, P. E. Verkade und B. M. Wepster, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **78**, 815 (1959).
- ¹⁴⁾ E. P. Kyba, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 5117.
- ¹⁵⁾ J. Bjørgo, D. R. Boyd, C. G. Watson und W. B. Jennings, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 1747.
- ¹⁶⁾ A. Frost und R. Pearson, *Kinetik und Mechanismus homogener chemischer Reaktionen*, Verlag Chemie, Weinheim 1967.
- ¹⁷⁾ H. S. Gutowsky und C. H. Holm, *J. Chem. Phys.* **25**, 1228 (1956).
- ¹⁸⁾ T. Nakagawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **39**, 1006 (1966).
- ¹⁹⁾ H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, S. 388, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1973.
- ²⁰⁾ H. Förster und F. Vögtle, *Angew. Chem.* **89**, 443 (1977); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **16**, 429 (1977).
- ²¹⁾ W. Walter und K. D. Bode, *Angew. Chem.* **78**, 517 (1966); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **5**, 447 (1966).
- ²²⁾ ^{22a)} F. Sachs und H. Loevy, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **36**, 585 (1903). — ^{22b)} K. K. Ginwala und J. P. Trivedi, *J. Ind. Chem. Soc.* **48**, 791 (1971).
- ²³⁾ Diese Arbeiten wurden daher sämtlich in einem Kältelaboratorium bei -15°C durchgeführt.
- ²⁴⁾ B. Böttcher und F. Bauer, *Liebigs Ann. Chem.* **568**, 218 (1950).
- ²⁵⁾ H. Halpaap, *Chem. Ing. Techn.* **7**, 488 (1963).

[107/79]