

Kombinierte d-NMR- und LIS-Untersuchungen zum konformativen Verhalten von Formylmethylthiopyranen

Matthias Kretschmer, E. Kleinpeter, M. Pulst
 und R. Borsdorf*

Sektion Chemie, Karl-Marx-Universität Leipzig,
 DDR-7010 Leipzig, Deutsche Demokratische Republik

(Eingegangen 4. Mai 1982. Angenommen 3. Juni 1982)

Conformations of Formylmethylthiopyranes—d-NMR and LIS Investigations

The rotational barriers ΔG^\ddagger to *E,Z*- and *s-cis, s-trans*-isomerisation in formylmethylthiopyranes are determined and discussed with regard to their dependence on substituent effects. Preferential conformers are distinguished by lanthanide induced shifts. Best fits between calculated and experimental shifts are obtained for *E,s-trans* and *Z,s-cis* isomers. The results indicate a non-bonding interaction between aldehyde oxygen and ring sulphur, favouring *s-cis* conformation in case of *Z* configuration.

(Keywords: Formylmethylthiopyranes; LIS-method; Rotational barriers)

Einleitung

Für die in Abb. 1 und Tab. 1 dargestellten Formylmethylthiopyranderivate **1 a—i** lassen sich zwei mögliche Konfigurationen mit je

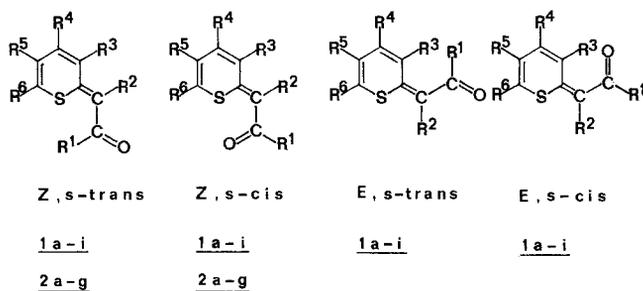


Abb. 1. Zwei Konfigurationen mit je zwei Vorzugskonformeren für Formylmethylthiopyranderivate

Tabelle 1

	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
1 a	—H	—CH ₃	—H	—H	—CH ₃	—CH ₃
1 b	—H	—CH ₃	—H	—H	—C ₆ H ₅	—C ₆ H ₅
1 c	—H	—CH ₃	—H	—H	—C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ —C ₆ H ₄ —
1 d	—H	—CH ₃	—H	—C ₆ H ₅	—H	—C ₆ H ₅
1 e	—H	—CH ₃	—H	—H	—H	<i>p</i> -CH ₃ O—C ₆ H ₄ —
1 f	—H	—CH ₃	—H	—H	<i>p</i> -CH ₃ O—C ₆ H ₄ —	<i>p</i> -CH ₃ O—C ₆ H ₄ —
1 g	—H	—C ₆ H ₅	—H	—H	—C ₆ H ₅	—CH ₃
1 h	—H	—C ₆ H ₅	—H	—H	—C ₆ H ₅	—C ₆ H ₅
1 i	—CH ₃	—CH ₃	—H	—H	—CH ₃	—CH ₃
2 a	—H		—(CH ₂) ₂ —	—H	—C ₆ H ₅	—C ₆ H ₅
2 b	—H		—(CH ₂) ₂ —	—C ₆ H ₅	—H	—C ₆ H ₅
2 c	—H		—(CH ₂) ₃ —	—H	—C ₆ H ₅	—C ₆ H ₅
2 d	—H		—(CH ₂) ₃ —	—H	—C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ —C ₆ H ₄ —
2 e	—H		—(CH ₂) ₄ —	—H	—C ₆ H ₅	—C ₆ H ₅
2 f	—H		—(CH ₂) ₃ —	—H		—(CH ₂) ₄ —
2 g	—H		—(CH ₂) ₂ —	—H		—(CH ₂) ₅ —

zwei Vorzugskonformationen sowie für die in der *Z*-Konfiguration fixierten **2 a—g** zwei Vorzugskonformationen angeben. Die Zielstellung der durchgeführten Untersuchungen besteht in der Charakterisierung der Konfiguration bzw. Konformation der vorliegenden unterschiedlich substituierten Formylmethylthiopyrane und in der Bestimmung des Substituenteneinflusses auf mögliche intramolekulare Bewegungsvorgänge.

Ergebnisse

NMR-Untersuchung der dynamischen Prozesse

Infolge der am Grundzustand beteiligten mesomeren Thiopyrylium Grenzstruktur (Abb. 2) sind NMR-spektroskopisch bestimmbare Rotationsbarrieren im Bereich 21—105 kJ/mol für die Bindungen C¹, C² und C³, C³ zu erwarten.

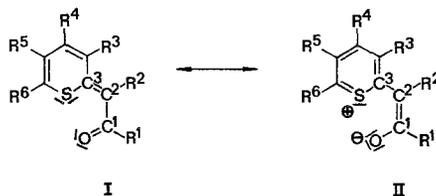


Abb. 2

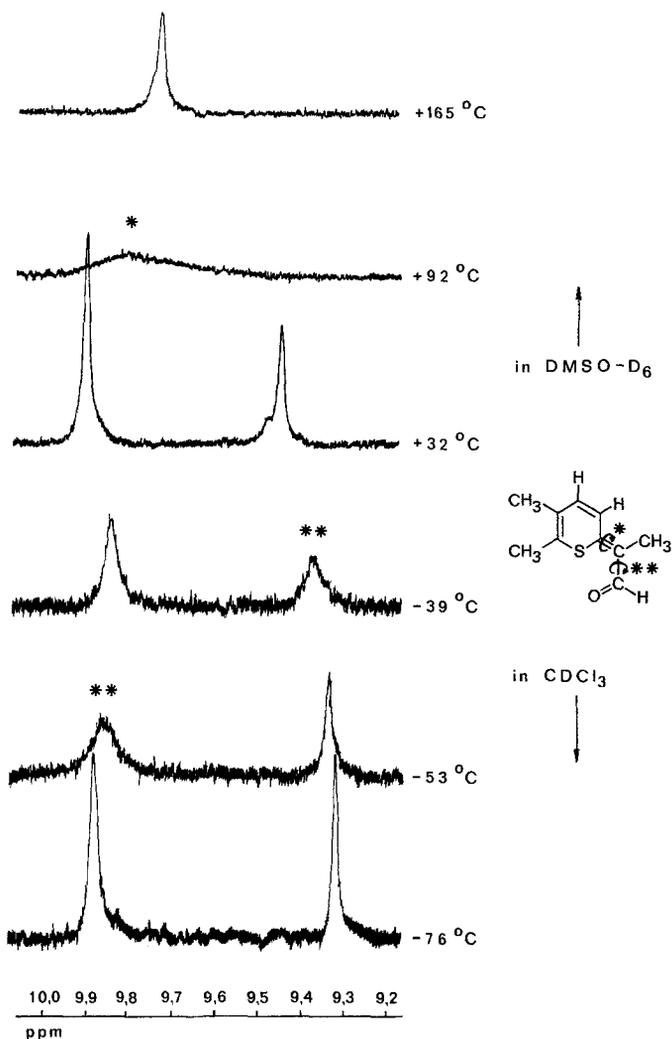


Abb. 3. Temperaturabhängigkeit der Linienform des Aldehydsignals für **1a**

Für die Verbindungen **1a–f** ergibt sich aus den bei unterschiedlichen Temperaturen aufgenommenen Spektren ein einheitliches Bild. Abb. 3 verdeutlicht dies an Hand der für 2-(α -Formyl-ethyliden)-5,6-dimethyl-2*H*-thiopyran (**1a**) erhaltenen temperaturabhängigen Spektren im Bereich 9,20–10,00 ppm. Oberhalb von +92 °C ist die Rotation sowohl um die formale C²,C³-Doppelbindung als auch um die C¹,C^{2'}-Einfachbindung so schnell, daß nur ein gemitteltes Signal für das

Aldehydproton registriert wird. Bei $+92^{\circ}\text{C}$ wird der Austausch zwischen *E*- und *Z*-Isomeren genügend langsam, so daß von da ab zu niedrigerer Temperatur zwei Signale beobachtet werden. Diese Signale erfahren bei -53°C für das 61% bzw. bei -39°C für das 39% Isomere zusätzlich eine Verbreiterung, die auf die nun genügend langsame *s-cis*, *s-trans*-Isomerisierung zurückzuführen ist. Der Populationsunterschied der bei diesem Prozeß beteiligten Konformeren ist jedoch so groß, daß NMR-spektroskopisch für die *E*- und *Z*-Konfiguration nur je ein mögliches Konformer beobachtet werden kann. Die hiermit getroffene Zuordnung der Koaleszenzprozesse zur *Z*, *E*- bzw. *s-cis*, *s-trans*-Isomerisierung wird durch den Protonierungseinfluß sowie durch die LIS-Ergebnisse (s. u.) gesichert. *TFA*-Spuren bewirken ein drastisches Absinken der Hochtemperaturkoaleszenz (*Z*, *E*-Isomerisierung), da die Protonierung am Sauerstoff im Sinne einer Erniedrigung der C^2 , C^3 -Bindungsordnung wirken sollte (Abb. 4). Abb 5 zeigt den Einfluß von Säurespuren auf das Koaleszenzverhalten der Aldehyd- und Olefin-signale von Verbindung **1 a**. Aus diesem Grunde wurden zur Gewähr-

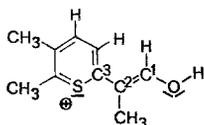


Abb. 4

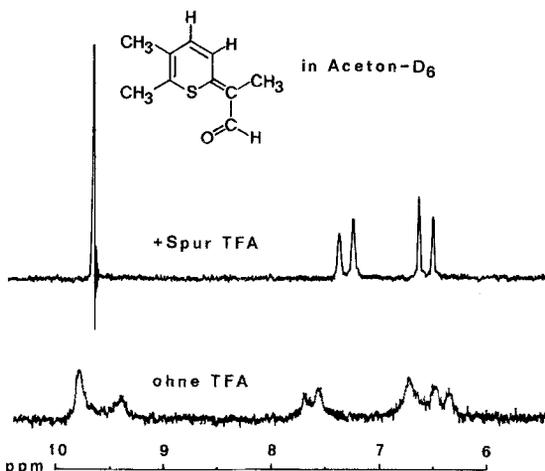


Abb. 5. Veränderung der Olefin- bzw. Aldehydsignale von **1 a** bei Zugabe von Säurespuren

leistung der Reproduzierbarkeit der Rotationsbarrieren alle dynamischen NMR-Messungen in Gegenwart (1:1-Molverhältnis) von 2,6-Dimethylpyridin als Protonenfänger durchgeführt.

Das Koaleszenzverhalten der *Z*-fixierten Formylmethylen Thiopyrane **2a–g** bestätigt gleichfalls die vorausgegangene Barrierenzuord-

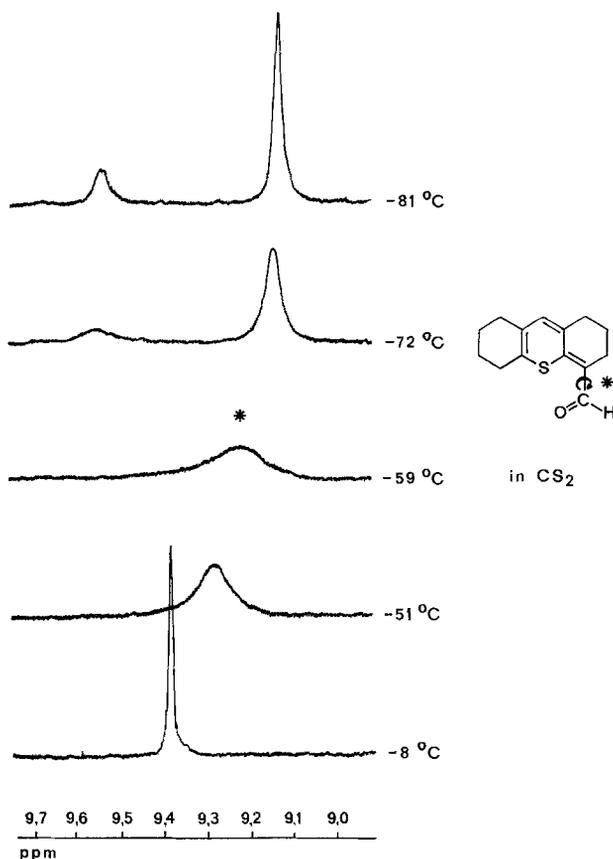


Abb. 6. Temperaturabhängigkeit der Linienform des Aldehydsignals für **2f**

nung, da nur noch die *s-cis*, *s-trans*-Isomerisierung mit zur Tieftemperatursignalverbreiterung von Verbindung **1a–f** ähnlichen Koaleszenztemperaturen beobachtet wird. Abb. 6 zeigt das temperaturabhängige Verhalten der Linienform des Aldehydsignals des 1,2,5,6,7,8-Hexahydro-4-formyl-3*H*-isothioxanthens (**2f**) als typisch für die Verbindungen **2a–g**. Abweichungen vom bisher beschriebenen dyna-

mischen Verhalten treten an den Verbindungen **1 g, h, i** auf. Hier werden keine behinderten Rotationen um partielle Doppelbindungen beobachtet. Dies könnte auf den sterisch anspruchsvollen Phenylring R^2 zurückzuführen sein. In Verbindung **1 i** bewirkt der Acetylrest ($R^1 = \text{CH}_3$), daß nur eines der in Abb. 1 dargestellten Isomeren verbleibt (s. u.).

Isomerenzuordnung durch LIS-Technik, ASIS-Effekt und Vergleich der chemischen Verschiebungen

Für die Verbindungen **1 a—i** wurden bei Raumtemperatur die durch Eu(dpm)₃ sowie für **1 a, b, c** die durch Pr(dpm)₃ induzierten Zusatzverschiebungen (Lanthanide Induced Shifts = LIS) bestimmt. Da nur jeweils zwei der in Abb. 1 dargestellten Isomeren in Frage kommen (vgl. d-NMR-Ergebnisse), wurde zu jedem der angegebenen Geometrievorschlage die Ebene der Sauerstoff lone pairs nach der Lanthanidenposition mit bester Übereinstimmung zwischen gemessenen und nach der *McConnell-Robertson*-Gleichung¹ berechneten lanthaniden-induzierten Verschiebungen $\delta_{\text{ber.}}$ abgesucht. Kriterium hierfür ist der *Hamiltonsche bereinstimmungsfaktor R* (Lit.²).

$$\delta_{\text{ber.}} = \text{prop.} [(3 \cos^2 \alpha - 1)/r^3] \quad R = [\sum (\delta_{\text{exp.}} - \delta_{\text{ber.}})^2 / \sum (\delta_{\text{exp.}})^2]^{1/2}$$

Abb. 7 stellt die für Verbindung **1 c** erhaltenen relativen LIS-Werte (als Bezugspunkt diente jeweils die Ethyliden-CH₃-Gruppe) dar. Beste Übereinstimmung liefert für die Komponente mit größerem Populationsanteil die *E,s-trans*-Struktur. Für das geringer beteiligte Isomere ist der *Z,s-cis*-Geometrievorschlag der günstigste. Zusatztliche Bestätigung findet die getroffene Konfigurationszuordnung dadurch, daß nur die *Z,s-cis*-Struktur das negative Vorzeichen des LIS-Wertes der *p*-Tolyl-CH₃-Gruppe der Verbindung **1 c** simuliert. Die LIS-Werte der Aldehydprotonen wurden nicht als signifikant in die Rechnung einbezogen, um Kontaktwechselwirkungen auszuschließen.

Der ASIS-Effekt (Aromatic Solvent Induced Shift)³ erlaubt ebenfalls die Zuordnung der Signale zur *s-cis* oder *s-trans*-Konformation (Abb. 8).

Für die Zuordnung der Signale zu den *s-cis*- bzw. *s-trans*-Konformeren unterhalb -70°C für die Verbindungen **2 a—g** ergeben sich zwei Wege.

(i) Qualitative Messungen unterhalb der Koaleszenztemperatur bei Zugabe von Eu(dpm)₃ ergeben für Verbindung **2 f** eine größere Zusatzverschiebung des 78% Olefinpeaks gegenüber der des 22% Olefinpeaks (Abb. 9). Für die *s-cis*-Konformation ist mit größerer Nähe des Olefinprotons zum koordinierten Carbonylsauerstoff die größere ($\sim r^{-3}$ abhängige) Zusatzverschiebung zu erwarten¹.

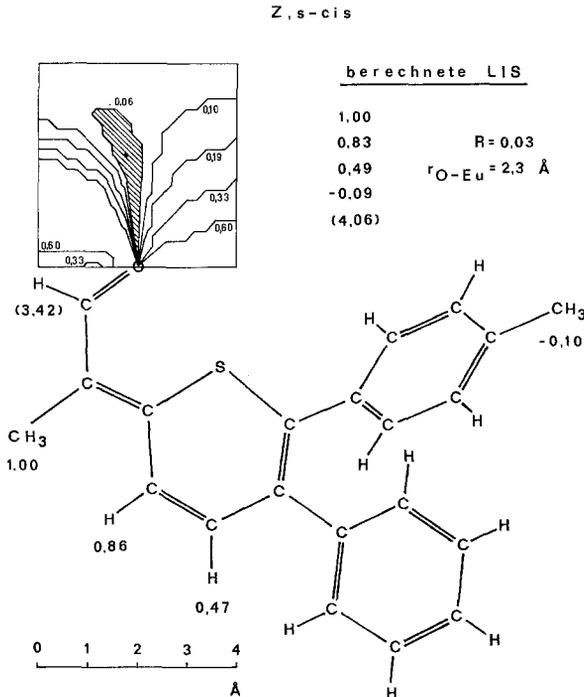
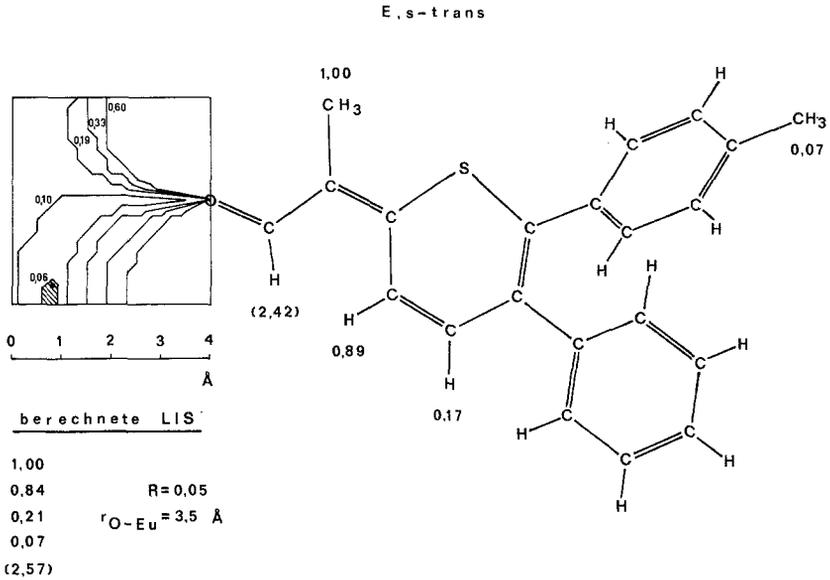


Abb. 7. Experimentelle und berechnete relative LIS für 1c. Die Konformation der Phenylringe ist, da auf diesem Wege nicht bestimmbar, willkürlich gewählt

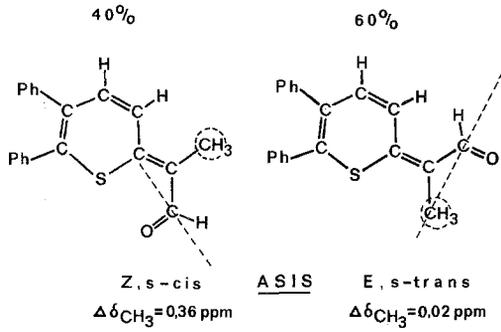


Abb. 8. Benzolinduzierte Lösungsmittelverschiebungen mit Bezugsebene senkrecht zur C=O-Bindung für **1b**

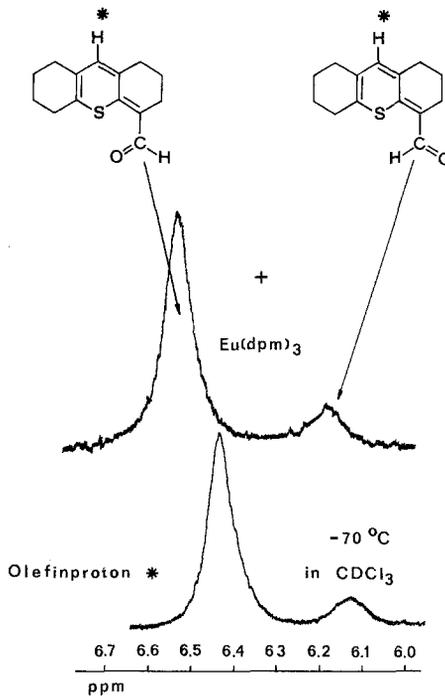


Abb. 9. Verschiebung der Olefinsignale von **2f** bei Zugabe von $Eu(dpm)_3$ unterhalb der Koaleszenz

Das in Abb. 10 dargestellte Bild ergibt sich, wenn die bei Raumtemperatur mit $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ erhaltenen LIS für ein *s-cis*:*s-trans*-Verhältnis 0,75:0,25 an Verbindung **2d** simuliert werden. Das negative Vorzeichen der Zusatzverschiebung der *p*-Tolyl- CH_3 -Gruppe wird ebenfalls nur durch den größeren *s-cis*-Anteil richtig wiedergegeben.

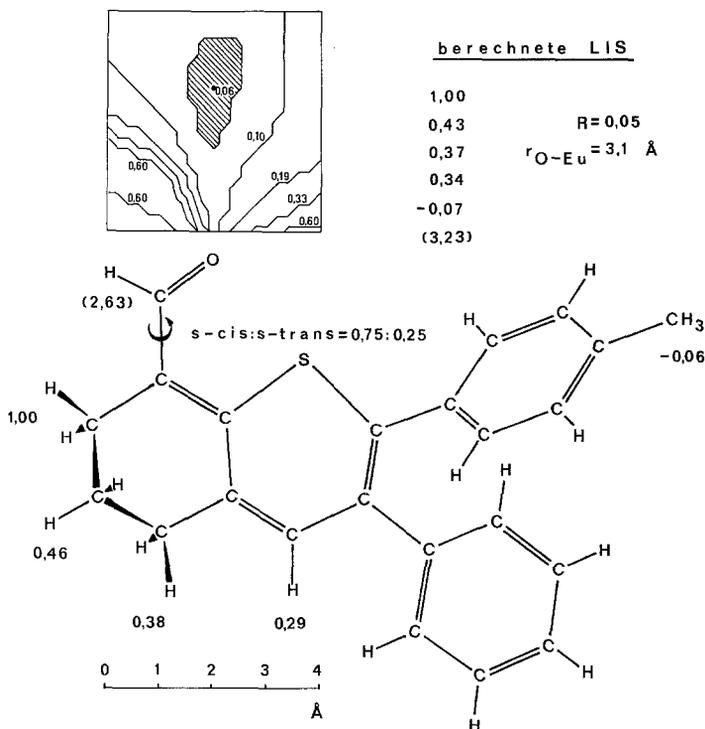
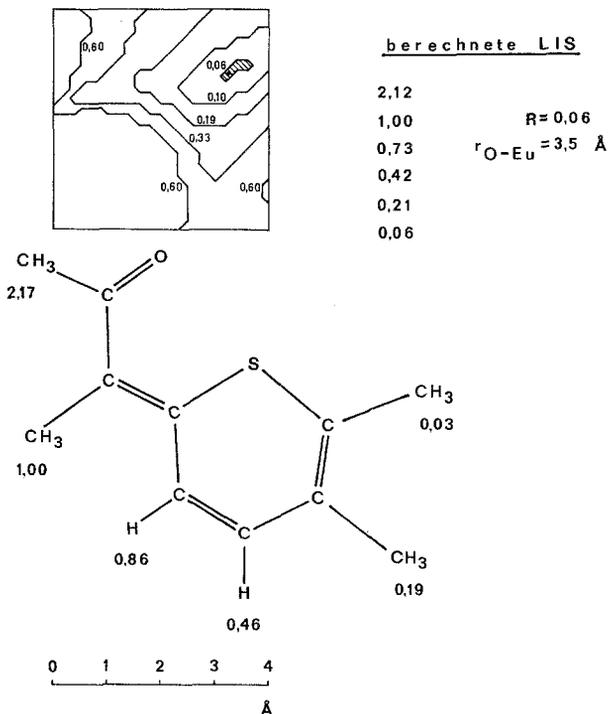


Abb. 10. Experimentelle und für *s-cis*:*s-trans* = 0,75:0,25 berechnete relative LIS für **2d**

(ii) Der Vergleich der chemischen Verschiebung der Aldehydsignale unterhalb der Koaleszenztemperatur zeigt, daß die Signale bei höherem Feld der zwischen 69% und 82% vorliegenden Konformeren der Reihe **2a–g** dem Bereich der Aldehydsignale für die *Z,s-cis*-Isomeren der Reihe **1a–f** entsprechen, so daß sich ein konsistentes Bild ergibt.

Die Berechnungen für die Acetylverbindung **1i** ergeben, daß diese ausschließlich in der *Z,s-cis*-Struktur vorliegt (Abb. 11). Die Spektren der Formylbenzylidenthioapyrane **1g, h** lassen keine quantitative Auswertung bei Zugabe von Verschiebungsreagenz zu, da stets die für die

Z, s-cisAbb. 11. Experimentelle und berechnete relative LIS für **1i**

Geometriebestimmung wichtigen Olefinsignale von den Aromatenmultipletts überdeckt werden. Der Vergleich der chemischen Verschiebung des Aldehydsignals (9,50 bzw. 9,53 ppm) mit der der übrigen offenkettigen Formylmethylthiopyrane **1a–f** weist jedoch gleichfalls auf das Vorliegen des *Z,s-cis*-Isomeren hin.

Diskussion

Die *Z–E*-Isomerisierungsbarriere der Formylmethylthiopyrane **1a–f** wird wesentlich durch die Größe des mesomeriefähigen Systems bestimmt (Tab. 2). In diesem Sinne ist die starke Zunahme der Barriere von 79,1 und 77,5 kJ/mol auf 103,4 und 101,7 kJ/mol von Verbindung **1a** zu Verbindung **1b** zu verstehen. Die *p*-Methoxyphenylsubstitution (Verb. **1f**) erhöht durch den +M-Effekt der

Tabelle 2

	Aldehydsign. bei Raumtemp. (ppm)	Z—E-Barriere ΔG_1^\ddagger ΔG_2^\ddagger (kJ/mol)	Populations- verhältnis (%)	s-cis, s-trans- Barriere (Temp. max. Signalbreite) (°C)
1 a	9,82	79,1	61	— 53
	9,44	77,5	39	— 39
1 b	9,91	103,4	61	— 64
	9,60	101,7	39	— 57
1 c	9,92	nicht meßbar,	91	— 64
	9,60	($p_1 \gg p_2$)	9	—
1 d	9,94	92,1	63	— 60
	9,60	90,0	37	— 45
1 e	10,00	90,0	68	— 63
	9,60	87,9	32	— 51
1 f	9,97	nicht meßbar,	67	— 63
	9,63	> 106,8 kJ/mol	33	— 50
1 g	9,50	kein dynamischer Prozeß beobachtbar		
1 h	9,53	kein dynamischer Prozeß beobachtbar		
1 i	Acetyl-CH ₃	kein dynamischer Prozeß beobachtbar		
	2,34 in CDCl ₃	in Nitrobenzol-d ₅		in CDCl ₃

—O—CH₃-Gruppe die Barriere zusätzlich, so daß der Prozeß NMR-spektroskopisch nicht mehr verfolgt werden kann. Der zur Formylmethylengruppe *p*-ständige Substituent beeinflusst die Rotationsbarriere stärker als der zum Schwefel benachbarte (**1 a—f**).

Die für **1 a—f** erhaltenen Tieftemperaturverbreiterungen erlauben auf Grund des großen Populationsunterschiedes und deshalb fehlenden zweiten Signals keine exakten quantitativen Aussagen über die *s-cis*, *s-trans*-Isomerisierungsbarriere. Immerhin fällt auf, daß die substituentenbedingte Erhöhung der Barriere für die Z—E-Isomerisierung mit einer Verringerung der Temperatur maximaler Linienbreite für die *s-cis*, *s-trans*-Barriere verbunden ist (Verb. **1 a**, **b**). Der erhöhten Bindungsordnung C², C³ steht also eine verringerte C¹, C²-Bindungsordnung gegenüber.

Als weiteres Ergebnis wird die Bevorzugung der *s-cis*-Konformation in der Z-Konfiguration erhalten. Offensichtlich ist diese Konformation auf Grund der Stabilisierungsmöglichkeit durch eine hohe Beteiligung der Grenzstruktur II (Abb. 2) am Grundzustand bevorzugt. Die

Tiefemperaturverbreiterung der Aldehydsignale tritt für die *Z*-Konfiguration stets bei etwa 10—15°C höherer Temperatur als für die *E*-Konfiguration auf. Wenn für beide Konfigurationen bis auf ± 10 Hz etwa gleiche (auf Grund des großen Populationsunterschiedes nicht exakt bestimmbare) Tieftemperaturaufspaltungen für die *s-cis*, *s-trans*-Barriere angenommen werden, resultiert für die *Z*-Konfiguration eine entsprechend um 0,4—2,1 kJ/mol höhere *s-cis*, *s-trans*-Barriere. Diese besondere Stabilität der *s-cis*-Konformation für die *Z*-Isomeren von **1 a—i** sowie für die *Z*-fixierten Thiopyrane **2 a—g** verdeutlicht den Einfluß der nichtbindenden Wechselwirkung zwischen partiell negativ geladenem Sauerstoff und positiv geladenem Ringschwefelatom^{4,11} auf das konformative Verhalten der untersuchten Verbindungen.

Tabelle 3

	Aldehydsign. bei Raumtemp. (ppm)	<i>s-cis</i> , <i>s-trans</i> - Barriere G_1^\ddagger , G_2^\ddagger (kJ/mol)	Populations- verhältnis (%)	Aldehydsign. bei —78°C (ppm)
2 a	9,57	53,6 50,7	82 18	9,43 9,74
2 b	9,61	52,8 50,2	81 19	9,49 9,86
2 c	9,64	46,9 44,8	75 25	9,44 9,96
2 d	9,68	47,3 45,2	75 25	9,44 9,95
2 e	9,69	<43,1	—	—
2 f	9,34	46,5 44,4	78 22	9,14 9,55
2 g	9,39	44,4 43,1	69 31	9,18 9,34

in CDCl₃

Für die Verbindungen **2 a—g** wird der Populationsunterschied und die Rotationsbarriere der *s-cis*, *s-trans*-Isomerisierung überwiegend durch die Größe des ankondensierten Ringes bestimmt. Während wie in den Verbindungen **1 a—i** in der *Z*-Konfiguration generell das *s-cis*-Konformere überwiegt, steigt mit zunehmender Ringgröße der Anteil des *s-trans*-Konformeren an, gleichzeitig nimmt die Barriere der behinderten Rotation ab (Tab. 3, Verb. **2 a**, **c**, **e** bzw. **2 g**). Dieser Effekt ist

mit der zunehmenden sterischen Destabilisierung des *Z,s-cis*-Grundzustandes mit größerem ankondensierten Ring erklärbar. Sauerstoff und Schwefel nähern sich in der Reihenfolge **2 a**, **b—2 c**, **d**, **f—2 e**, **g**. Entsprechend lassen sich die Rotationsbarrieren dieser Verbindungen abnehmend ordnen.

Experimentelles

Die ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen **1 a—i** und **2 a—g** wurden mit dem Gerät BS 487 C der Fa. Tesla (80 MHz) in CDCl₃ unter sukzessiver Zugabe von Eu(*dpm*)₃ [**1 a—c** zusätzlich mit Pr(*dpm*)₃] bis zu einem Molverhältnis Verschiebungsreagens zu Substrat 0,6:1,0 aufgenommen. Die lanthaniden-induzierten Shifts (LIS) wurden durch lineare Regression der gemessenen Zusatzverschiebungen gegen das Molverhältnis erhalten und anschließend aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit relativiert, so daß jeweils der Ethylen-CH₃-Gruppe der Wert 1,00 zukommt.

Alle Geometrien wurden mit Hilfe einer Koordinatenbox Dreidingmodellen entnommen.

Die Rechnungen zur Korrelation der Geometrievorschläge mit den experimentellen LIS wurden mit einem Rechenprogramm das eine beliebig zu definierende Ebene am Molekül in ein 400-Punkteraster zerlegt und zu jedem Punkt die Übereinstimmung zwischen theoretischen und experimentellen LIS errechnet, abspeichert und schließlich die Gebiete mit gleicher Anpassungsgüte sowie das optimale Fitting ausgibt, auf dem Miniaturrechner HP-41C (vierfach speichererweitert) durchgeführt^{5,6}. Das Programm gestattet die Rechnung für ein gemittelttes Signal aus zwei gewichteten Komponenten.

Hoch- und Tieftemperaturmessungen wurden mit einer Ethylenglycol- bzw. Methanolprobe der Fa. Tesla geeicht (Temperaturgenauigkeit ± 2 °C). Für Hochtemperaturmessungen fanden Nitrobenzol-D₅ und DMSO-*d*₆ als Lösungsmittel Verwendung. Die Messungen bei tieferen Temperaturen wurden in CDCl₃ bzw. CS₂ durchgeführt.

Die ΔG^\ddagger -Werte wurden an möglichst vielen koaleszierenden Protonengruppen nach der Näherungsgleichung entsprechend⁷ bzw.⁸ berechnet und gemittelt.

Die Synthesen der Verbindungen **1 a—d**, **1 f—h** sowie **2 a—g** erfolgten gemäß der von uns beschriebenen Methoden aus geeigneten β -Halogenvinylaldehyden im Eintopfverfahren oder aus β -Thioketoaldehyden mit substituierten β -Halogenacroleinaldehyden^{9,10}. Die Verbindungen **1 e** und **1 i** wurden auf anderen Wegen erhalten, über die wir demnächst berichten werden.

Literatur

- ¹ a) *Flockhart B. D.*, Critical Reviews in Analytical Chemistry (*Sievers E.*, ed.), 69 ff. New York: Academic Press. 1976. b) *Hofer O.*, Topics in Stereochemistry (*Allinger N. L.*, *Eliel E. L.*, eds.), Vol. 9, S. 111ff. New York: Interscience. 1976. c) *Inagaki F.*, *Myazawa T.*, Progress in NMR Spectroscopy **14**, 67 (1981).
- ² *Hamilton W. C.*, Acta Cryst. **18**, 502 (1965).
- ³ *Conolly J. D.*, *McCrimm D. R.*, Chem. & Ind. **1965**, 379.

- ⁴ a) *Sauve J.-P., Lozac'h N.*, Bull. Soc. Chim. France **1965**, 1196. b) *Pinel R., Kim Sun Nguyen, Mollier Y.*, C. R. Acad. Sci. C **278**, 729 (1974). c) *Pedersen C. T., Lohse C., Lozac'h N., Sauve J.-P.*, J. C. S. Perkin I **1976**, 166. d) *Lohse C., Pedersen C. T., Ebel M., Callendret R.*, J. C. S. Perkin I **1978**, 1432. e) *Sauve J.-P.*, Bull. Soc. Chim. France **1980**, 423. f) *Nicole D., Delpuech J.-J., Wierzbicki M., Cagniant D.*, Tetrahedron **36**, 3233 (1980).
- ⁵ *Willcott M. R., Lenkinski R. E., Davis R. E.*, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 1744 (1972).
- ⁶ *Kornilov M. J., Turov A. W., Samkowi W. I.*, Ukr. Chim. J. **41**, 769 (1975).
- ⁷ *Kessler H.*, Angew. Chem. **82**, 237 (1970).
- ⁸ *Shanan-Atidi H., Bar-Eli K. H.*, J. Phys. Chem. **74**, 961 (1970).
- ⁹ *Weissenfels M., Pulst M.*, Tetrahedron Lett. **1968**, 3045.
- ¹⁰ *Weissenfels M., Pulst M.*, Tetrahedron **28**, 5197 (1972).
- ¹¹ *Close R., Cagniant D., Le Coustumer G., Andrieu C. G., Mollier Y.*, J. Chem. Research (S), **4** (1978), (M), 0155 (1978).