

## Über die Struktur der Thioamide und ihrer Derivate—IV.\* IR- und NMR-spektroskopische Untersuchungen zur Konfiguration von Thioacetaniliden

W. WALTER und H. P. KUBERSKY

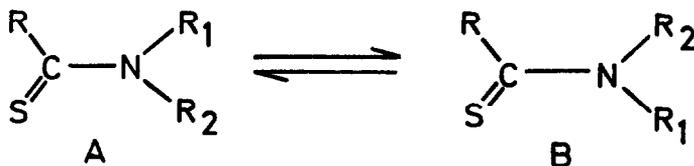
Chemisches Staatsinstitut der Universität Hamburg, Institut für Organische Chemie

(Received 22 July 1968; revised 10 January 1969)

**Abstract**—*Cis-trans* isomerism of substituted thioacetanilides was investigated by infrared and nuclear magnetic resonance spectroscopy. The logarithm of the *cis-trans* equilibrium constants is linearly dependent on the Hammett  $\sigma$  constants of the *para*substituents. An explanation is given by assuming the competition of steric and electrostatic factors.

### EINLEITUNG

Über die behinderte Rotation und die dadurch mögliche geometrische Isomerie bei Thioamiden liegen zahlreiche Veröffentlichungen vor [1–19]. Die beobachteten Erscheinungen lassen sich am besten mit der Annahme einer planaren Struktur der Thioamidgruppierung erklären, wodurch im Falle ungleicher Substitution am Stickstoff die *cis-trans*-Isomeren† A und B auftreten können.



\* Vgl. Ref. [1].

† Zur Spezifizierung der Isomeren folgen wir einem Vorschlag von J. E. BLACKWOOD, C. L. GLADYS, K. L. LOENING, A. E. PETRARCA und J. E. RUSH, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 509 (1968), und verwenden die eindeutigen Bezeichnungen E und Z anstelle von *cis* und *trans*.

- [1] III, Mitteilung: W. WALTER, H. P. KUBERSKY, E. SCHAUMANN und K.-J. REUBKE, *Liebigs Ann. Chem.* **719**, 210 (1968).
- [2] R. A. RUSSEL und H. W. THOMPSON, *Spectrochim. Acta* **8**, 138 (1956).
- [3] I. SUZUKI, M. TSUBOI, T. SHIMANOCHI und S. MIZUSHIMA, *Spectrochim. Acta* **16**, 471 (1960).
- [4] J. SANDSTRÖM, *Acta Chem. Scand.* **16**, 1616 (1962).
- [5] W. WALTER und G. MAERTEN, *Liebigs Ann. Chem.* **669**, 66 (1963).
- [6] A. LOEWENSTEIN, A. MELERA, P. RIGNY und W. WALTER, *J. Phys. Chem.* **68**, 1597 (1964).
- [7] R. C. NEUMAN, JR. und L. B. YOUNG, *J. Phys. Chem.* **69**, 1777 (1965); **69**, 2570 (1965).
- [8] A. MANNSCHECK, *Angew. Chem.* **77**, 1032 (1965).
- [9] W. WALTER, G. MAERTEN und H. ROSE, *Liebigs Ann. Chem.* **691**, 25 (1966).
- [10] J. SANDSTRÖM, *J. Phys. Chem.* **71**, 2318 (1967).
- [11] J. SANDSTRÖM und B. UPPSTRÖM, *Acta Chem. Scand.* **21**, 2254 (1967).
- [12] G. ISAKSSON und J. SANDSTRÖM, *Acta Chem. Scand.* **21**, 1605 (1967).
- [13] J. D. RAE, *Can. J. Chem.* **45**, 1 (1967).
- [14] G. SCHWENKER und H. ROßWAG, *Tetrahedron Lett.* 4237 (1967).
- [15] K. NAGARAJAN und M. D. NAIR, *Tetrahedron* **23**, 4493 (1967).
- [16] W. WALTER und G. MAERTEN, *Liebigs Ann. Chem.* **712**, 46 (1968).
- [17] W. WALTER und G. MAERTEN, *Liebigs Ann. Chem.* **712**, 58 (1968).
- [18] W. WALTER, E. SCHAUMANN und K.-J. REUBKE, *Angew. Chem.* **80**, 448 (1968).
- [19] R. L. JONES und R. E. SMITH, *J. Mol. Struct.* **2**, 475 (1968).

Diese Isomerie läßt sich NMR-spektroskopisch und im Falle von sekundären Thioamiden auch IR-spektroskopisch nachweisen. Der Vorteil der zweiten Methode liegt darin, daß man Lösungen sehr geringer Konzentration verwenden kann, so daß intermolekulare Wechselwirkungen zwischen Molekülen des gelösten Stoffes vermieden werden.

Die wesentlichen Faktoren, die das *cis-trans*-Verhältnis bestimmen, sind

- (1) sterische und
- (2) elektrostatische Wechselwirkungen zwischen den Substituenten am Stickstoff und der Thioacetylgruppe. Hinzu kommen Einflüsse durch intermolekulare Wechselwirkungen, wozu auch die Lösungsmiteleinflüsse zählen.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über Thioamide waren wir daran interessiert, diese verschiedenen Einflüsse in ihrer relativen Größe abzuschätzen. Dazu wurden die Substituenten am Stickstoff und am Thioacetyl-Kohlenstoff in großer Breite variiert und das *cis-trans*-Verhältnis in verschiedenen Lösungsmitteln und bei verschiedenen Konzentrationen bestimmt. Die Ergebnisse sind z.T. Inhalt zukünftiger Veröffentlichungen.

In dieser Arbeit wird gezeigt, wie sich *Parasubstituenten* auf das Isomerenverhältnis von Thioacetaniliden auswirken. Zum Vergleich wurden außerdem zwei orthosubstituierte Thioacetanilide untersucht.

#### EXPERIMENTELLES

##### 1. Darstellung der Substanzen

Die Thioacetanilide der Tabelle 1 wurden nach bekannten Verfahren [20] dargestellt, nämlich entweder durch Schwefelung der entsprechenden Acetanilide mit  $P_4S_{10}$  in Pyridin oder durch Umsetzung der entsprechenden Aniline mit Thioacetylthioglykolsäure [21].

Die folgenden Verbindungen sind in der Literatur noch nicht beschrieben:

*p*-Dimethylamino-thioacetanilid, F. 166–69°C

$C_{10}H_{14}N_2S$ (194,3)	Ber. C	61,81	H	7,26	N	14,44	S	16,52
	Gef.	61,59		7,00		14,22		16,84

*p*-Cyano-thioacetanilid, F. 188°C

$C_9H_8N_2S$ (176,3)	Ber. C	61,32	H	4,59	N	15,88	S	18,21
	Gef.	61,25		4,43		15,81		18,02

*p*-Fluor-thioacetanilid, F. 89°C

$C_8H_8NSF$ (169,3)	Ber. C	56,76	H	4,78	N	8,27	S	18,96
	Gef.	56,91		4,68		8,25		18,58

*p*-Methoxy-thioacetanilid, F. 115,5°C

$C_9H_{11}ONS$ (181,3)	Ber. C	59,64	H	6,12	N	7,73	S	17,69
	Gef.	59,70		6,20		7,62		17,57

N-Thioacetyl-*o*-aminoacetophenon, F. 103–4°C

$C_{10}H_{11}NOS$ (193,3)	Ber. C	62,20	H	5,70	N	7,25	S	16,56
	Gef.	61,48		5,61		7,18		16,59

[20] W. WALTER und K.-D. BODE, *Angew. Chem.* **78**, 517 (1966).

[21] K. A. JENSEN und C. PEDERSEN, *Acta Chem. Scand.* **15**, 1087 (1961).

## 2. Aufnahme der Spektren

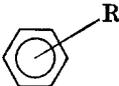
Die Infrarotspektren wurden am Gitterspektrometer Modell 421 von Perkin-Elmer aufgenommen. Im Bereich der NH-Valenzschwingungen war das Lösungsmittel Tetrachlorkohlenstoff (Uvasol, Merck), die Konzentration der Lösung betrug  $10^{-3}$  Mol/l bei einer Schichtdicke von 10 mm.

Im Bereich von 1700 bis  $1000\text{ cm}^{-1}$  wurde Chloroform (Uvasol, Merck) als Lösungsmittel benutzt bei einer Konzentration der Lösung von  $4 \cdot 10^{-2}$  Mol/l und einer Schichtdicke von  $500\ \mu\text{m}$ . Temperatur  $30^\circ\text{C}$ .

Die NMR-Spektren wurden am Varian-Spektrometer A-60 aufgenommen. In einigen Fällen wurden zur Analyse von Multipletts Spinentkopplungsversuche am Varian-Spektrometer HA-100 durchgeführt. Lösungsmittel war Deuteriochloroform, die Konzentration betrug 40 mg/ml. Temp.  $33^\circ\text{C}$ .

## RESULTATS UND DISKUSSION

Zur Bestimmung der *cis-trans*-Verhältnisse wurden im Infrarotspektrum ( $\text{CCl}_4$ -Lösung) die Banden der NH-Valenzschwingungen verwendet unter der Annahme, daß das Z-Isomere und das E-Isomere den gleichen Extinktionskoeffizienten besitzen. Im NMR-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ -Lösung) wurden die  $\text{CH}_3$ -Signale der Thioacetylgruppe ausgemessen.

Tabelle 1. Isomerenverhältnisse der Verbindungen  $\text{CH}_3\text{CSNH}$   und Hammett-Konstanten  $\sigma$  der *Para*substituenten

Nr.	R	$\text{CCl}_4$ -Lösung		$\text{CHCl}_3$ -Lösung		$\sigma$
		E	Z	E	Z	
1	<i>p</i> - $\text{N}(\text{CH}_3)_2$	55,5	44,5	54	46	-0,600
2	<i>p</i> - $\text{OCH}_3$	41,5	58,5	44	56	-0,268
3	<i>p</i> - $\text{CH}_3$	41	59	42,5	57,5	-0,170
4	<i>p</i> -H	37	63	36,5	63,5	$\pm 0,000$
5	<i>p</i> -F	27,5	72,5	32,7	67,5	0,062
6	<i>p</i> -Cl	23,5	76,5	30	70	0,227
7	<i>p</i> -Br	22,5	77,5	28,5	71,5	0,232
8	<i>p</i> -I	22,5	77,5	27	73	0,276
9	<i>p</i> -CN	13	87	—	—*	0,660
10	<i>p</i> - $\text{NO}_2$	10,5	89,5	16,5	83,5†	0,778
	<i>o</i> - $\text{OCH}_3$	—	—	24	76	
	<i>o</i> - $\text{COCH}_3$	—	—	0	100	

\* Löslichkeit in Chloroform zu gering.

† Temperatur  $50^\circ\text{C}$ .

In der Tabelle 1 sind die erhaltenen Isomerenverhältnisse zusammengestellt. Außerdem finden sich dort die Hammett-Konstanten der *Para*substituenten [22]. In Abb. 1 und 2 sind die Logarithmen der Isomerenverhältnisse gegen die Hammett-Konstanten aufgetragen. Sowohl im Fall der  $\text{CCl}_4$ -Lösungen als auch im Fall der

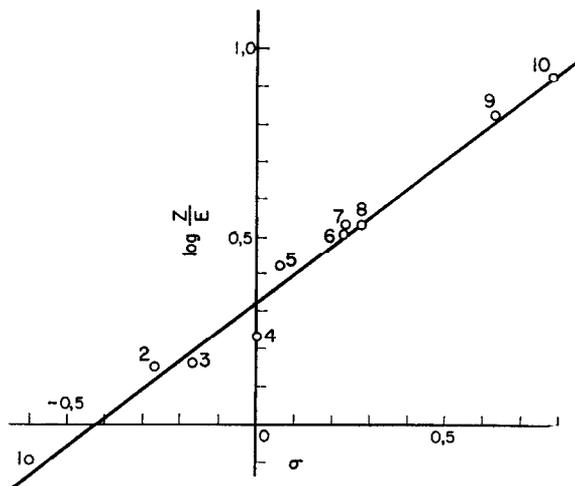


Abb. 1. Abhängigkeit des Logarithmus' des Isomerenverhältnisses bei *para*-substituierten Thioacetaniliden von der Hammett-Konstante des Substituenten. Lösungsmittel Tetrachlorkohlenstoff. Die Nummern der Punkte beziehen sich auf die Verbindungen der Tabelle 1.

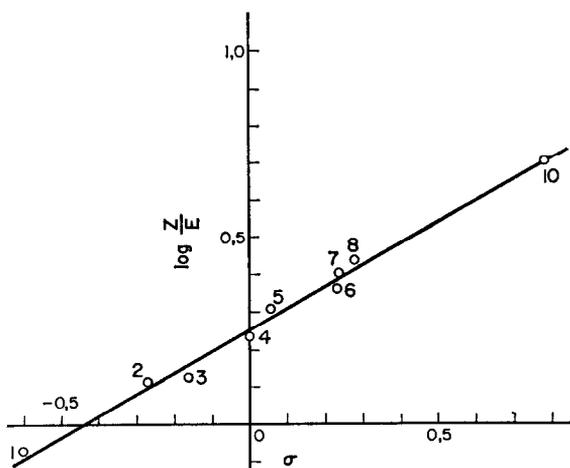


Abb. 2. Abhängigkeit des Logarithmus' des Isomerenverhältnisses bei *para*-substituierten Thioacetaniliden von der Hammett-Konstante des Substituenten. Lösungsmittel Chloroform. Die Nummern der Punkte beziehen sich auf die Verbindungen der Tabelle 1.

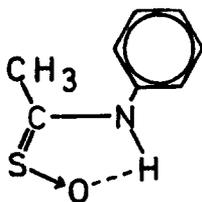
$\text{CHCl}_3$ -Lösungen ergeben sich Geraden, womit gezeigt ist, daß die Lage des Isomergleichgewichts von der Elektronendichte am Benzolring bestimmt wird. Aus den Steigungen der Geraden ergeben sich  $\rho$ -Werte von 0,76 für die  $\text{CCl}_4$ -Lösung und 0,57 für die  $\text{CHCl}_3$ -Lösung. Im Gleichgewicht des unsubstituierten Thioacetanilids überwiegt mit 63% das Z-Isomere.



Aus sterischen Gründen allein wäre das E-Isomere bevorzugt, da der Raumbedarf der Methylgruppe kleiner ist als der des Schwefels.

Der Grund für das Vorherrschen der Z-Form ist in dem zweiten der in der Einleitung genannten Einflüsse zu erblicken. Zwischen dem elektronegativen Schwefel und dem durch die Thioacylgruppe positivierten Phenylring wirkt eine elektrostatische Anziehungskraft, die die Z-Konfiguration begünstigt. In gleicher Richtung wirkt eine Attraktionskraft zwischen dem Bindungsdipol der  $\text{C}=\text{S}$ -Gruppe und dem durch diesen in der N-Phenyl-Gruppierung induzierten Dipol. Im Wechselspiel der sterischen Benachteiligung und der elektrostatischen Bevorzugung der Z-Form überwiegt der elektrostatische Einfluß.

Die Ebene des Phenylringes fällt beim Thioacetanilid nicht mit der Thioamidebene zusammen, sondern bildet mit dieser einen Winkel  $\Phi$ . Dieser Winkel ergibt sich als Resultat der widerstreitenden Einflüsse der  $\pi$ -Orbital-Wechselwirkung und der sterischen Hinderung zwischen Phenylring und Thioamidgruppe. Über den genauen Wert von  $\Phi$  ist noch nichts bekannt. Für festes Acetanilid, das im Kristallgitter in der Z-Form fixiert ist, erhielt BROWN [23] röntgenographisch  $\Phi = 17,60^\circ$ , für festes Thioacetanilid-S-oxid, das infolge Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken nur in der E-Form vorliegt, ermittelte JARCHOW [24] einen Winkel  $\Phi$  von  $45^\circ$ .



Für die Z-Form des Thioacetanilids, in der der Phenylring mit dem Schwefelatom in sterische Wechselwirkung tritt, kann man daher einen Winkel  $\Phi$  zwischen  $45^\circ$  und  $90^\circ$  annehmen. Die Stärke der erwähnten  $\pi$ -Orbital-Wechselwirkung zwischen

[23] J. C. BROWN, *Acta Cryst.* **21**, 442 (1966).

[24] O. H. JARCHOW, *Acta Cryst.* **B25**, 267 (1969).

Phenylring und Thioamidgruppe ist eine Funktion der Elektronendichte am Phenylring. Von daher ergibt sich eine Verbindung zu dem aufgezeigten Ergebnis, daß das Isomerenverhältnis von parasubstituierten Thioacetaniliden von der Elektronendichte am Phenylring abhängt. Es ist offenbar so, daß durch die Erhöhung dieser Elektronendichte aufgrund eines elektronenabgebenden Substituenten und somit durch die stärkere Wechselwirkung der  $\pi$ -Orbitale von Phenylring und Thioamidgruppe eine Verkleinerung des Winkels  $\Phi$  bewirkt wird, während umgekehrt durch einen elektronenanziehenden Substituenten infolge von geringerer  $\pi$ -Orbital-Wechselwirkung eine Vergrößerung von  $\Phi$  erfolgt. Eine Verkleinerung des Winkels  $\Phi$  führt in der Z-Konfiguration zur Annäherung eines aromatischen *ortho*-Protons an den Schwefel, womit die sterischen Gründe für eine Bevorzugung des E-Isomeren stärker zum Tragen kommen. Die Folge ist eine Verschiebung des Gleichgewichts in Richtung auf dieses Isomere. Im Falle des *p*-Dimethylamino-thioacetanilids hat der sterische den elektrostatischen Einfluß überspielt, und die E-Form des Moleküls ist die vorherrschende Konfiguration. Umgekehrt führt eine Vergrößerung von  $\Phi$ , wie etwa im Falle des *p*-Nitro-thioacetanilids, dazu, daß der sterische Einfluß weit hinter den elektrostatischen zurücktritt und die Z-Konfiguration zur dominierenden Form wird.

Die Beeinflussung der  $\pi$ -Orbital-Wechselwirkung und die damit verbundene Drehung des Phenylringes haben nun noch zwei weitere meßbare Auswirkungen:

(1) Die Veränderung der  $\pi$ -Bindungsordnung der N-Arylbindung sollte sich in einer Frequenzänderung der Valenzschwingung dieser Bindung widerspiegeln. Zur Zuordnung dieser Schwingung im Spektrum des Thioacetanilids wurde  $^{15}\text{N}$ -markiertes Thioacetanilid dargestellt und in Chloroformlösung infrarotspektroskopisch vermessen. Im Bereich von 1700 bis 1000  $\text{cm}^{-1}$  verändern nur zwei Banden durch die Markierung ihre Lage, nämlich die Banden bei 1510  $\text{cm}^{-1}$  und bei 1368  $\text{cm}^{-1}$ . Die Bande mit der höheren Frequenz ist die sogenannte Thioamid-B-Bande [25], die im Bereich von 1400–1600  $\text{cm}^{-1}$  bei allen Thioamiden vorkommt. Sie rührt überwiegend von der Valenzschwingung zwischen Stickstoffatom und Thio-carbonyl-Kohlenstoffatom her. Die Bande bei 1368  $\text{cm}^{-1}$  ist somit der N-Aryl-Valenzschwingung zuzuordnen, wobei allerdings beide Schwingungen zu einem gewissen Grade miteinander gekoppelt sein werden.

In Tabelle 2 sind die Frequenzen der N-Aryl-Valenzschwingungen angegeben, wie sie für die verschiedenen Thioacetanilide gefunden wurden. Da die entsprechenden Banden verhältnismäßig breit waren, wurden zur besseren Vergleichbarkeit die graphisch ermittelten Bandenschwerpunkte als Frequenzangaben verwendet.

Wenn auch die absoluten Zahlenwerte durch unterschiedliche Schwingungskopplungen in den verschiedenen Verbindungen oder infolge von Bandenüberlagerungen geringfügig verfälscht sein können, so ist doch der allgemeine Trend sichtbar, daß mit fallendem Hammettschen  $\sigma$ -Wert eine Frequenzerhöhung, also eine Erhöhung der  $\pi$ -Bindungsordnung, einhergeht.

(2) Als weitere meßbare Auswirkung der Phenylringdrehung läßt sich die Lage des NMR-Signals der aromatischen *ortho*-Protonen auswerten. Je weiter der Phenylring in die Thioamidebene gedreht wird, desto mehr geraten in der Z-Konfiguration

[25] K. A. JENSEN und P. H. NIELSEN, *Acta Chem. Scand.* **20**, 597 (1966).

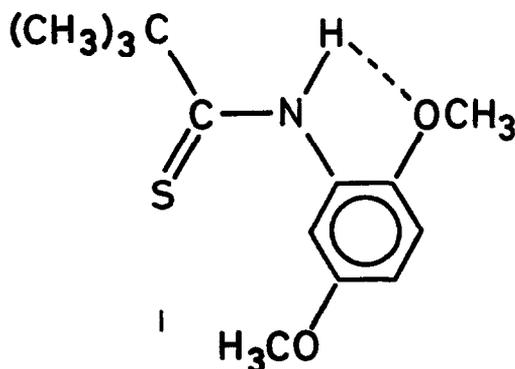
Tabelle 2. Frequenzen der N-Aryl-Valenzschwingung bei *p*-substituierten Thioacetaniliden

Parasubstituent	Frequenz (cm <sup>-1</sup> )
—N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1359*
—OCH <sub>3</sub>	1370,5
—CH <sub>3</sub>	1370
—H	1369
—F	1368,5
—Cl	1364
—Br	1362
—I	1361
—CN	1354,5
—NO <sub>2</sub>	1342†

\* Durch Absorption der *p*-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Gruppe überlagert.† Durch Absorption der *p*-NO<sub>2</sub>-Gruppe überlagert.

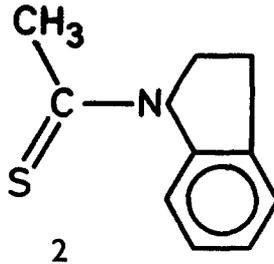
des Moleküls die *ortho*-Protonen in den entschirmenden Bereich des Schwefelatoms, bei desto niedrigerem Feld sollten deshalb, relativ zu den benachbarten Ringprotonen, ihre Signale liegen.

RAE [13] findet beim 2,5-Dimethoxy-thiopivalinsäureanilid (**1**), bei



dem die Einebnung des Phenylringes in die Thioamidebene durch eine Wasserstoffbrücke zwischen der NH-Gruppe und der 2-Methoxygruppe erzwungen ist, für das aromatische *ortho*-Proton ein Dublett bei 544 Hz (bezogen auf TMS), das gegenüber den Signalen der übrigen Ringprotonen um etwa 140 Hz nach niedrigem Feld verschoben ist. Eine ähnliche Verschiebung von etwa 135 Hz findet sich beim N-Thioacetyl-indolin (**2**) [15], bei dem die Phenylringeinebnung durch die Äthylenbrücke zwischen Stickstoff und dem *ortho*-Kohlenstoff des Phenylringes erzwungen wird. Diese Verbindung liegt in Chloroform zu 28% in der Z-Form und zu 72% in der E-Form vor. Die deutliche Bevorzugung der E-Konfiguration ist in Übereinstimmung mit unseren Vorstellungen, daß mit kleiner werdendem Winkel  $\Phi$  die sterischen Gründe für die Gleichgewichtslage an Gewicht gewinnen.

Das Auseinanderrücken der Signale der Phenylprotonen mit kleiner werdendem



Winkel  $\Phi$  sollte sich nun auch in den NMR-Spektren der substituierten Thioacetanilide feststellen lassen. In der Tat ist, wie man in Tabelle 3 erkennt, der Unterschied der chemischen Verschiebungen von *ortho*- und *meta*-Protonen vom *Para*substituenten abhängig, und zwar wächst dieser Unterschied erwartungsgemäß mit fallendem Hammettschen  $\sigma$ -Wert.

Es ist verfrüht, aus dieser Differenz der chemischen Verschiebungen der Phenylprotonen Rückschlüsse auf den genauen Wert von  $\Phi$  zu ziehen, jedoch ist  $\Phi$  auch beim *p*-Dimethylamino-thioacetanilid eindeutig von  $0^\circ$  verschieden. Koplanarität

Tabelle 3.\* Differenz der chemischen Verschiebungen von *ortho*- und *meta*-Phenylprotonen bei substituierten Thioacetaniliden in der *Z*-Konfiguration

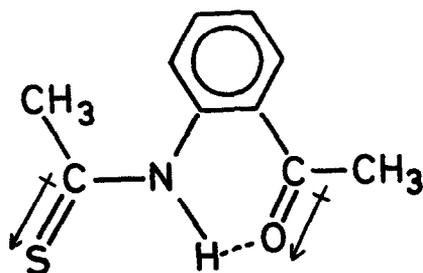
Substituent	$\delta_{AB}$ (Hz)
<i>p</i> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	45
<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	37
<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	28
<i>p</i> -H	23
<i>p</i> -Cl	19
<i>p</i> -I	16
<i>p</i> -CN	14
<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	21†
<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	115
<i>o</i> -COCH <sub>3</sub>	115

\* Es wurden nur die Verbindungen in die Tabelle aufgenommen, deren Multipletts der aromatischen Protonen sich analysieren ließen.

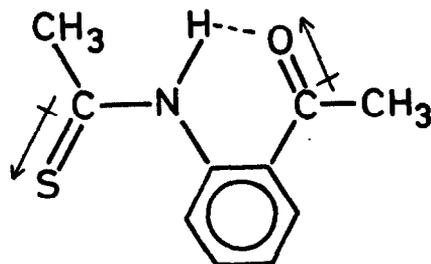
† Das Dublett bei niedrigstem Feld ist hier wahrscheinlich den zur Nitrogruppe *ortho*ständigen Protonen zuzuordnen.

zwischen Phenylring und Thioamidebene wird jedoch mit Hilfe von intramolekularen Wasserstoffbrücken beim Thioacet-*o*-anisidid und beim N-Thioacetyl-*o*-aminoacetophenon erreicht. In beiden Fällen beträgt der Unterschied der chemischen Verschiebungen von *ortho*- und *meta*-Protonen 115 Hz. Man sollte hier aus sterischen Gründen also eine Bevorzugung der *E*-Konfiguration erwarten. Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, liegt Thioacet-*o*-anisidid jedoch zu 76%, N-Thioacetyl-*o*-aminoacetophenon sogar zu 100% in der *Z*-Form vor. Eine Erklärung bieten hier wiederum elektrostatische Wechselwirkungen. Bei der letztgenannten Verbindung sind in der

E-Form die kräftigen Bindungsmomente der Carbonyl- und der Thiocarbonylgruppe parallel und gleichgerichtet, bewirken also eine Abstossung,



E



Z

während sie in der Z-Form einen Winkel von  $120^\circ$  bilden. Die elektrostatische Bevorzugung der Z-Konfiguration ist hier so stark, daß selbst bei  $110^\circ\text{C}$  das andere Isomere noch nicht auftritt.

Ähnliche Verhältnisse liegen beim Thioacet-*o*-anisidid vor, jedoch ist das Dipolmoment der Methoxygruppe nicht so groß wie das der Acetylgruppe, so daß hier neben dem Z-Isomeren das E-Isomere zu 24% im Gleichgewicht auftritt. Die Bindungsmomente der Parasubstituenten spielen, offenbar wegen ihres größeren Abstandes von der Thiocarbonylgruppe, für das *cis-trans*-Verhältnis keine Rolle, denn der aus diesen Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zu erwartende Effekt ist gerade gegenläufig zum gefundenen Ergebnis.