

Mechanismus der säurekatalysierten Isomerisierung von *trans*-*N,N'*-Dibenzyliden-1,2-cyclopropandiamin in *cis*-2,3-Dihydro-2,3-diphenyl-1*H*-1,4-diazepin. *cis-trans*-Isomerisierung des intermediären *N*-Benzyliden-1,2-cyclopropandiamins via Azomethin-ylid-Zwischenstufen¹⁾

Helmut Quast* und Wolfgang von der Saal

Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg,
Am Hubland, D-8700 Würzburg

Eingegangen am 14. Juli 1983

Die Isomerisierung des *trans*-*N,N'*-Dibenzyliden-1,2-cyclopropandiamins (**t2**) in Acetat-gepuffertem Methanol bei 20–25 °C zu dem 2,3-Dihydro-1*H*-1,4-diazepinium-Ion $3 \cdot H^+$ wird durch zugesetzten Benzaldehyd stark verzögert. Unter denselben Reaktionsbedingungen entsteht sowohl aus *cis*- (**c1** · 2 HBr) als auch aus *trans*-1,2-Cyclopropandiammoniumbromid (**t1** · 2 HBr) und zwei mol Benzaldehyd in wenigen Minuten die gleiche Mischung aus **t2** und überwiegend $3 \cdot H^+$. Diese Ergebnisse sprechen für eine rasche reversible *cis-trans*-Isomerisierung der Monoiminium-Ionen **c5** · H^+ und **t5** · H^+ via Azomethin-ylid-Zwischenstufen (*E,E*)-**6**.

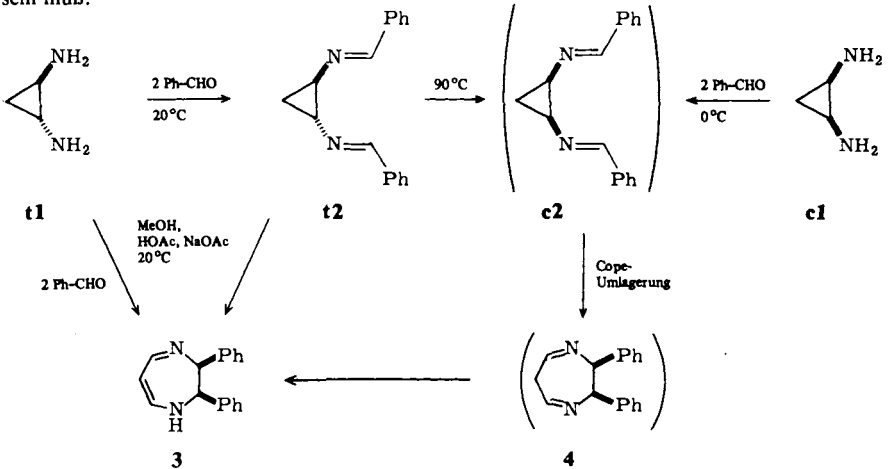
Mechanism of the Acid-catalyzed Isomerization of *trans*-*N,N'*-Dibenzylidene-1,2-cyclopropanediamine to *cis*-2,3-Dihydro-2,3-diphenyl-1*H*-1,4-diazepine.

***cis-trans* Isomerization of Intermediate *N*-Benzylidene-1,2-cyclopropanediamines via Azomethine Ylides¹⁾**

In acetate-buffered methanol at 20–25 °C, the isomerization of *trans*-*N,N'*-dibenzylidene-1,2-cyclopropanediamine (**t2**) to the 2,3-dihydro-1*H*-1,4-diazepinium ion $3 \cdot H^+$ is strongly retarded by added benzaldehyde. Under the same conditions, from *cis*- (**c1** · 2 HBr) as well as from *trans*-1,2-cyclopropanediammonium bromide (**t1** · 2 HBr) and two mol of benzaldehyde an identical mixture of **t2** and, predominantly, $3 \cdot H^+$ is formed. These results suggest a rapid reversible *cis-trans* isomerization of the monoiminium ions **c5** · H^+ and **t5** · H^+ via azomethine ylide intermediates (*E,E*)-**6**.

Aus *trans*-1,2-Cyclopropandiaminen, z. B. **t1**, und aromatischen Aldehyden entstehen in aprotischen Lösungsmitteln *trans*-*N,N'*-Dibenzyliden-1,2-cyclopropandiamine, z. B. **t2**, die sich in inerten Solventien wie [D₂]Brombenzol oberhalb von 90 °C in *cis*-2,3-Diaryl-2,3-dihydro-1*H*-1,4-diazepine, z. B. **3**, umlagern. Diese thermische Umlagerung in *inerten Medien* besteht aus einer *trans* → *cis*-Diastereomerisierung zu dem intermediären *cis*-*N,N'*-Dibenzyliden-1,2-cyclopropandiamin (**c2**), der eine rasche Cope-Umlagerung in das *cis*-2,3-Dihydro-2,3-diphenyl-6*H*-1,4-diazepin (**4**) folgt. Tautomerisierung von **4** ergibt das isolierte Endprodukt **3**. Aus *cis*-1,2-Cyclopropandiamin und Benzaldehyd wird **3** in aprotischen Lösungsmitteln direkt erhalten, wobei sich eine Zwischenstufe gerade noch ¹H-NMR-spektroskopisch nachweisen läßt²⁾. Während das *trans*-Bisimin **t2** unter neutralen Bedingungen in Methanol oder Chloroform längere Zeit unverändert blieb, bewirkten geringe Mengen Essigsäure schon bei Raumtemperatur praktische vollständige

Umlagerung in das 2,3-Dihydro-1,4-diazepinium-Ion $3 \cdot H^+$. Dieses entstand in Acetat-gepuffertem Methanol ebenfalls schon bei Raumtemperatur aus dem *cis*- oder *trans*-1,2-Cyclopropan-diammoniumbromid $c1 \cdot 2 HBr$ oder $t1 \cdot 2 HBr$ und zwei mol Benzaldehyd²⁾. Wir berichten hier über den Mechanismus dieser Reaktion, in deren Verlauf bei den Verbindungen der *trans*-Reihe eine überraschend leichte, Essigsäure-katalysierte *trans* → *cis*-Diastereomerisierung eingetreten sein muß.



Die entscheidenden Hinweise auf den Ablauf der Essigsäure-katalysierten Isomerisierung des *trans*-Bisimins $t2$ zum *cis*-2,3-Dihydro-1*H*-1,4-diazepin 3 gab die Verfolgung der Reaktion in $[D_4]$ Methanol durch Hochfeld- 1H -NMR-Spektroskopie (Abb. 1 und 2). In der Lösung von $t2$ in $[D_4]$ Methanol in Gegenwart von Natriumacetat begann die Umlagerung erst nach Zugabe von Essigsäure und war nach mehreren Stunden beendet (Abb. 1). Ein Singulett niedriger, aber ziemlich konstanter Intensität bei 9.98 ppm zeigte dabei, daß neben dem *cis*-2,3-Dihydro-1*H*-1,4-diazepinium-Ion $3 \cdot H^+$ geringe Mengen Benzaldehyd durch Solvolyse von $t2$ entstanden waren. Dieser Befund nährte den

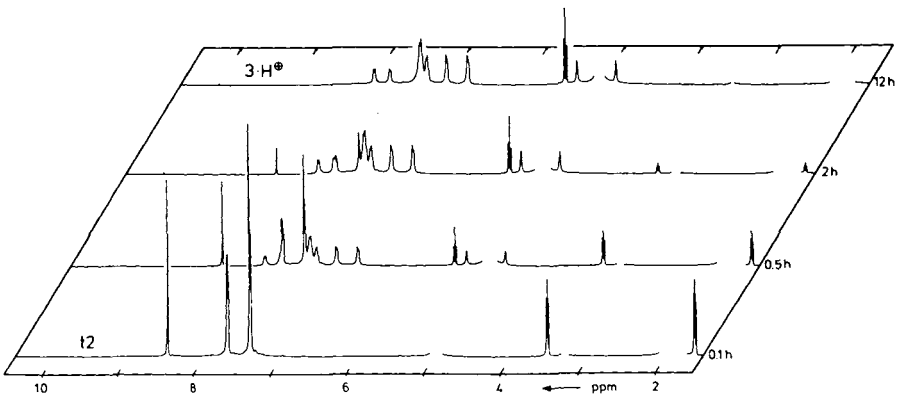


Abb. 1. Zeitliche Änderung des 400-MHz- 1H -NMR-Spektrums einer 0.127 M Lösung von *trans*- N,N' -Dibenzyliden-1,2-cyclopropanediamin ($t2$) in $[D_4]$ Methanol in Gegenwart von 0.285 M Natriumacetat und 0.257 M Essigsäure bei 25°C. Das Signal des Acetats bei 1.9 ppm und die Signale des Lösungsmittels bei 3.3 und 4.9 ppm sind nicht wiedergegeben

Verdacht, daß unter diesen Bedingungen gar nicht das *trans*-Bisimin **t2** oder das protonierte *trans*-Bisimin $\mathbf{t2} \cdot \text{H}^+$, sondern das daraus entstehende *trans*-Monoiminium-Ion $\mathbf{t5} \cdot \text{H}^+$ die *trans* \rightarrow *cis*-isomerisierende Spezies war. Dieser Verdacht wurde zur Gewißheit durch die Beobachtung, daß Zugabe von zwei mol Benzaldehyd die Bildung des *cis*-2,3-Dihydro-1*H*-1,4-diazepinium-Ions $\mathbf{3} \cdot \text{H}^+$ stark verzögert (Abb. 2).

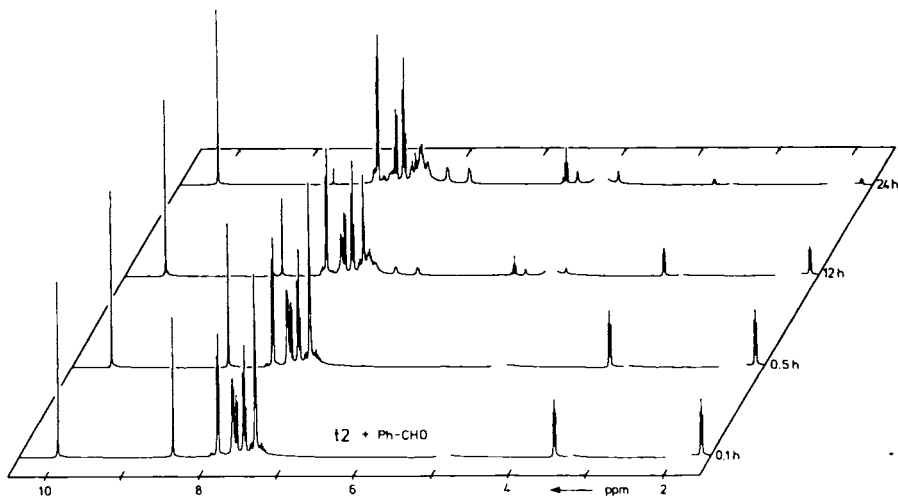


Abb. 2. Zeitliche Änderung des 400-MHz- ^1H -NMR-Spektrums einer 0.127 M Lösung von *trans*-*N,N'*-Dibenzyliden-1,2-cyclopropandiamin (**t2**) in $[\text{D}_4]$ Methanol in Gegenwart von 0.285 M Natriumacetat, 0.257 M Essigsäure und 0.285 M Benzaldehyd bei 25 °C. Das Signal des Acetats bei 1.9 ppm und die Signale des Lösungsmittels bei 3.3 und 4.9 ppm sind nicht wiedergegeben

Überschüssiger Benzaldehyd kann aber die Gesamtreaktion nur dadurch verzögern, daß er die partielle Solvolyse des *trans*-Bisimins **t2** zum *trans*-Monoimin **t5** unterdrückt. Eine säurekatalysierte unmittelbare *trans* \rightarrow *cis*-Diastereomerisierung des *trans*-Bisimins **t2** läßt sich zwar nicht völlig ausschließen, sie kann aber neben dem Hauptweg der *trans* \rightarrow *cis*-Isomerisierung via *trans*-Monoimin **t5** nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Diese Vorstellungen von der Umlagerung des *trans*-Bisimins **t2** in das *cis*-2,3-Dihydro-1*H*-1,4-diazepin **3** ließen sich durch Versuche bestätigen, in denen die *cis*- und *trans*-1,2-Cyclopropandiammoniumbromide $\mathbf{c1} \cdot 2 \text{HBr}$ und $\mathbf{t1} \cdot 2 \text{HBr}$ getrennt mit einem geringen Überschuß Benzaldehyd in $[\text{D}_4]$ Methanol in Gegenwart von Natriumacetat umgesetzt wurden (Abb. 3). Dabei lagen die Reaktionspartner in etwa gleichen Konzentrationen wie bei der Essigsäure-katalysierten Umlagerung des *trans*-Bisimins **t2** vor (Abb. 1 und 2). Schon wenige Minuten nach dem Zusammengeben der Komponenten hatte sich sowohl aus dem *trans*-Diamin **t1** als auch aus dem *cis*-Diamin **c1** eine Mischung aus sehr viel *cis*-2,3-Dihydro-1*H*-1,4-diazepinium-Ion $\mathbf{3} \cdot \text{H}^+$ und wenig *trans*-Bisimin **t2** gebildet, deren Zusammensetzung praktisch nicht von der Konfiguration des eingesetzten 1,2-Cyclopropandiamins **1** abhing (Abb. 3). Das zeigt, daß unter diesen Bedingungen in dem System alle Schritte außer der Cope-Umlagerung des *cis*-Bisimins **c2** reversibel sind und außer der Solvolyse des *trans*-Bisimins **t2** sehr rasch ablaufen.

Daß primäre aliphatische Amine unter ähnlichen Bedingungen sehr schnell mit aromatischen Aldehyden Imine bilden, ist durch eingehende mechanistische Untersuchungen vielfach belegt³⁾.

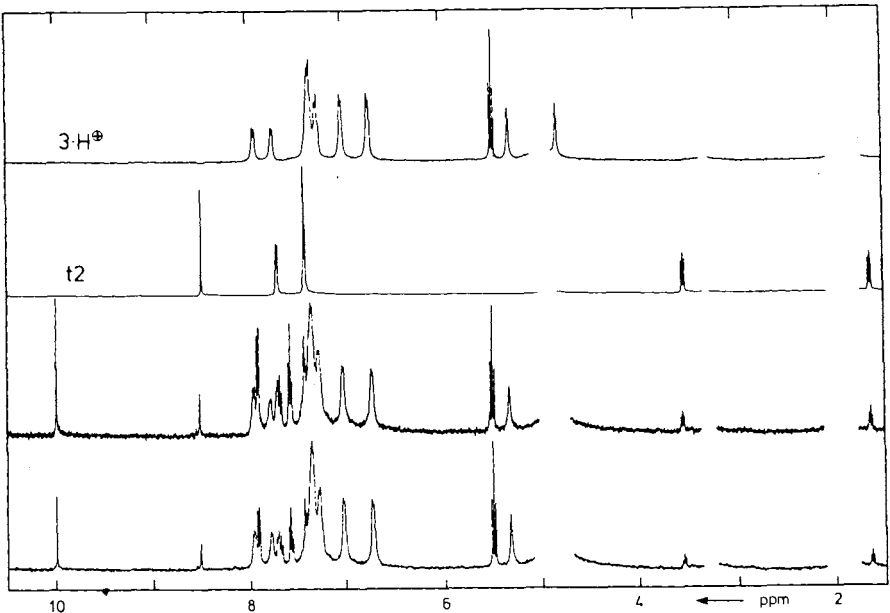
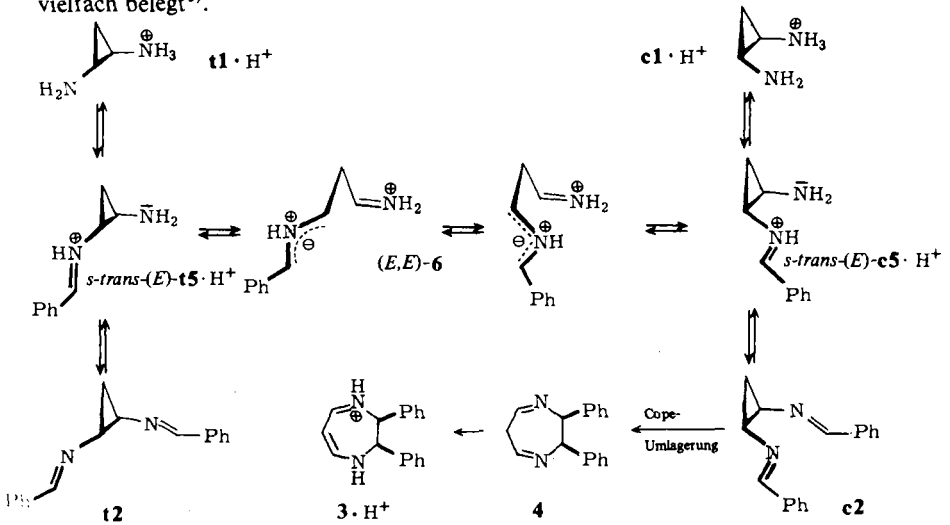
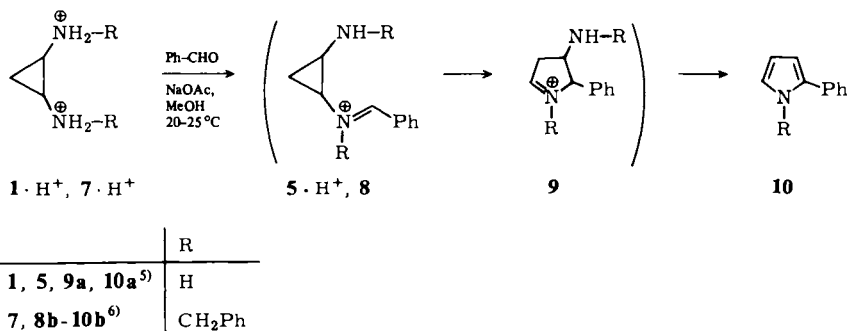


Abb. 3. Nach 2–6 min aufgenommene 400-MHz-¹H-NMR-Spektren der Lösungen von 0.285 M Benzaldehyd, 0.285 M Natriumacetat und 0.127 M *trans*-1,2-Cyclopropanediammoniumbromid (**t1** · 2 HBr) (unten) bzw. *cis*-1,2-Cyclopropanediammoniumbromid (**c1** · 2 HBr) (Mitte) in [D₄]Methanol. Darüber sind die ¹H-NMR-Spektren der Reaktionsprodukte **t2** (0.127 M) und **3** · H⁺ (0.127 M) in [D₄]Methanol in Gegenwart von 0.2 M Natriumacetat abgebildet. Das Signal des Acetats bei 1.9 ppm und die Signale des Lösungsmittels bei 3.3 und 4.9 ppm sind nicht wiedergegeben

Die hier mitgeteilten Ergebnisse sprechen für eine überraschend leichte, reversible *cis-trans*-Isomerisierung der diastereomeren Monoimine **5** und **15**. Diese dürfte jedoch nicht von den freien Basen **5** ausgehen, da das *trans*-Monoimin **15** bei der Synthese des *trans*-Bisimins **12** als Zwischenstufe auftritt, ohne daß dabei *trans* → *cis*-Isomerisierung und Bildung des *cis*-2,3-Dihydro-1*H*-1,4-diazepins **3** beobachtet wird. Übertragung eines Protons auf das (zwar schwächer basische) Imin-Stickstoffatom von **15** führt aber zu dem *trans*-Iminium-Kation **15** · H⁺, das für eine Spaltung der C1 – C2-Bindung geradezu prädestiniert erscheint, da dabei eine stabilisierte acyclische Zwischenstufe **6** mit einer Iminium- und einer Azomethin-ylid-Gruppe entsteht. Rotation um eine =CH – CH₂-Bindung von **6** ergibt eine Konformation, in der intramolekularer elektrophiler Angriff des Iminium-Kohlenstoffatoms auf die Azomethin-ylid-Gruppe das *cis*-Iminium-Kation **5** · H⁺ liefert. Es bleibt dabei offen, ob Protonierung (Deprotonierung) und Ringöffnung (Ringschluß) nacheinander oder konzertiert ablaufen. Sehr wahrscheinlich liegen aber die beteiligten Moleküle bzw. Kationen in den stabilsten Konformationen und Konfigurationen vor, die in den Formeln wiedergegeben sind. Azomethin-ylide⁴⁾ spielen in protischen Medien bei Transaminierungen^{4b)} eine Rolle. Daß das hier diskutierte Azomethin-ylid **6** nicht zu einem vom β-Aminopropanal abgeleiteten Bisiminium-Dikation protoniert wird, oder H/D-Austausch an der zur Iminiumgruppe α-ständigen Methylengruppe zeigt, liegt an der hohen elektrophilen Reaktivität und der Nachbarschaft der Iminiumgruppe. In anderen Fällen wird nämlich Protonierung ganz ähnlicher Azomethin-ylid-Iminiumion-Zwischenstufen unter irreversibler Öffnung des Cyclopropanrings beobachtet⁵⁾.



Da unter sehr ähnlichen Bedingungen aus *cis*- und *trans-N,N'*-Dialkyl-1,2-cyclopropandiaminen, z. B. **7**⁶⁾, aber auch aus den unsubstituierten 1,2-Cyclopropandiaminen **c1** und **t1**⁵⁾ mit aromatischen Aldehyden 2-Arylpyrrole **10** entstehen, überrascht das völlige Fehlen von 2-Phenylpyrrol (**10a**) bei den hier beschriebenen Umsetzungen. Während die reversible *cis-trans*-Diastereomerisierung der Monoimine **5** von den stabilsten Konformationen *s-trans*-(*E*)-**c5** und **-t5** ausgehend über die stabilsten (*E,E*)-Azomethin-ylide (*E,E*)-**6** ablaufen kann, ist für die irreversible Ringerweiterung der Monoiminium-Ionen **5** · H⁺, **8** durch formale 1,3-Verschiebung zu den cyclischen Iminium-Ionen **9** die weniger stabile *s-cis*-Konformation bzw. die (*E,Z*)-Konfiguration von Azomethin-ylid-Zwischenstufen vom Typ **6** erforderlich. Es ist plausibel, daß damit geringere Reaktionsgeschwindigkeiten verbunden sind. Wohl aus diesen Gründen spielt

der mögliche Nebenweg zu 2-Phenylpyrrol (**10a**) unter den hier angewandten Bedingungen, von denen ein geringer Überschuß Benzaldehyd besonders wichtig ist, keine Rolle: die sehr rasche, irreversible Cope-Umlagerung des *cis*-Bisimins **c2** bestimmt allein das Geschehen.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

400-MHz-¹H-NMR-Spektren wurden an dem Gerät WM 400 der Fa. Bruker-Physik AG im Puls-Fourier-Transform-Verfahren bei 25 °C gemessen. Bei einer Sweep-Breite von 5 kHz und 32 k Datenpunkten in der Zeitdomäne wurden 80 Spektren akkumuliert. Daraus resultierte eine digitale Auflösung von 0.3 Hz/Punkt und eine Meßdauer von 4 min. Natrium-3-(trimethylsilyl)-propanulfonat wurde als interner Standard (= 0.00 ppm).

Isomerisierung des trans-N,N'-Dibenzyliden-1,2-cyclopropandiamins (t2) zu cis-2,3-Dihydro-2,3-diphenyl-1H-1,4-diazepin (3): Im NMR-Probenrohr löste man 22.1 mg (0.089 mmol) *trans-N,N'*-Dibenzyliden-1,2-cyclopropandiamin (**t2**)²⁾ und 16.3 mg (0.200 mmol) Natriumacetat in 0.700 ml [D₄]Methanol (Abb. 1). In einem zweiten Versuch gab man zur gleichen Mischung noch 21.0 mg (0.198 mmol) Benzaldehyd (Abb. 2). Zwei min nach Start der Reaktion durch Zugabe von 10.3 µl Essigsäure (0.18 mmol) wurden die ersten ¹H-NMR-Spektren aufgenommen.

Reaktionen der 1,2-Cyclopropandiammoniumbromide (1 · 2 HBr) mit Benzaldehyd: Im NMR-Probenrohr löste man 20.6 mg (0.089 mmol) 1,2-Cyclopropandiammoniumbromid (1 · 2 HBr) und 16.3 mg (0.200 mmol) Natriumacetat in 0.700 ml [D₄]Methanol. Zwei min nach dem Start der Reaktion durch Zugabe von 21.0 mg (0.198 mmol) Benzaldehyd wurden die ¹H-NMR-Spektren (Abb. 3) aufgenommen. Die Reaktionsprodukte **t2** und **3 · H⁺** wurden durch ¹H-NMR-spektroskopischen Vergleich mit den authentischen Verbindungen²⁾ identifiziert: ¹H-NMR ([D₄]Methanol, Abb. 1, 2 und 3): **t2**, δ = 1.636, 3.312 (AA'XX'-Spektrum der Cyclopropanprotonen), 7.40–7.42 (m, *m*- und *p*-Phenylprotonen), 7.69–7.72 (m, *o*-Phenylprotonen), 8.489 (s, N = CH); **3 · H⁺**, δ = 4.831 (breit, axiales Benzylproton), 5.316 (breit, äquatoriales Benzylproton), 5.482 (mc, 6-H), 6.74–7.38 (m, Phenyl-H), 7.755, 7.947 (breit, 5-H und 7-H).

¹⁾ Die Ergebnisse sind der Dissertation von W. v. d. S., Univ. Würzburg 1983, entnommen.

²⁾ H. Quast, H.-M. Seidenspinner und J. Stawitz, Liebigs Ann. Chem. **1983**, 1207.

³⁾ R. L. Reeves in The Chemistry of the Carbonyl Group (S. Patai), 1. Aufl., S. 600, Interscience Publishers, London 1966.

⁴⁾ Zusammenfassungen: ^{4a)} R. Huisgen, Angew. Chem. **75**, 604 (1963); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **2**, 565 (1963); Bull. Soc. Chim. Fr. **1965**, 3431; Angew. Chem. **92**, 979 (1980); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **19**, 947 (1980); J. Org. Chem. **33**, 2291 (1968); ebenda **41**, 403 (1976); J. W. Lown, Rec. Chem. Prog. **32**, 51 (1971); C. G. Stuckwisch, Synthesis **1973**, 469; A. Eschenmoser, Chem. Soc. Rev. **5**, 377 (1976), und zwar S. 400. – ^{4b)} R. M. Kellogg, Tetrahedron **32**, 2165 (1976). – ^{4c)} E. C. Taylor und I. J. Turchi, Chem. Rev. **79**, 181 (1979); G. Bianchi, C. De Micheli und R. Gandolfi in The Chemistry of Double-bonded Functional Groups (S. Patai), Teil 1, 1. Aufl., S. 471, Wiley, New York 1977. – ^{4d)} J. A. Deyrup in Small Ring Heterocycles, Teil 1, Aziridines, Azirines, Thiiranes, Thiirenes (A. Hassner), The Chemistry of Heterocyclic Compounds (A. Weissberger und E. C. Taylor), Bd. 42, Teil 1, S. 131, Wiley, New York 1983.

⁵⁾ W. von der Saal, Dissertation, Univ. Würzburg 1983.

⁶⁾ H. Quast, W. von der Saal und J. Stawitz, Angew. Chem. **93**, 619 (1981); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **20**, 588 (1981).