

103. Nickel-katalysierte Synthese von α -Nornicotin-Derivaten

Vorläufige Mitteilung

von **Heinz Peter** und **Dieter Reinehr**

Zentrale Forschungslaboratorien Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

Dr. G. Schetty zum 65. Geburtstag gewidmet

(22.XII.77)

Nickel-catalysed Synthesis of α -Nornicotines

Summary

Schiff's bases **1** and butadiene generally co-oligomerize on nickel catalysts to yield octatrienyl-substituted amines **2** and octadienyl-substituted imines **3**.

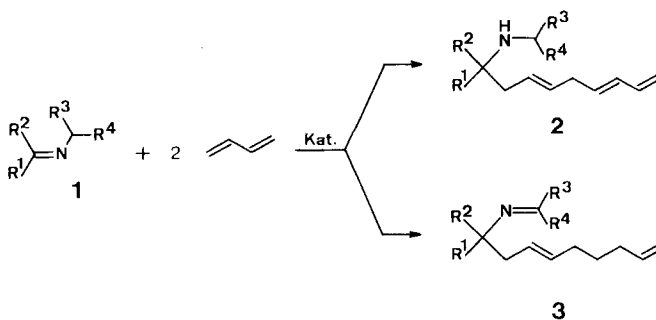
Schiff's bases **4** and **5**, on the other hand, react with 1,3-dienes to give new [3+2]-cycloadducts **6**. In addition to the appropriately functionalized α -nornicotine derivatives some higher oligomers are formed.

Nickel(0)-katalysierte Misch-Oligomerisations-Reaktionen von 1,3-Dienen mit azaanalogen C=C-Doppelbindungssystemen führen im allgemeinen in hoher Ausbeute zu (2:1)-Addukten.

Aldazine oder Ketazine reagieren mit Butadien an Nickel-Katalysatoren zu 3,12-substituierten 1,2-Diaza-1,5,9-cyclododecatrienen [1] [2].

Aus primären Hydrazonen und 1,3-Dienen erhält man je nach Bedingungen

Schema 1



und Katalysator-Komplexen verschiedene, isomere octadienylierte Azoverbindungen [4] [6].

Analoge Umsetzungen von *Schiff*'schen Basen ergeben im allgemeinen ebenfalls entsprechende (2:1)-Addukte. Mit Butadien entstehen octatrienyl-substituierte Amine **2** und/oder octadienyl-substituierte Azomethine **3** in Ausbeuten bis zu 88% [3] [5]¹⁾.

Hier berichten wir über eine neue, übergangsmetall-katalysierte [3 + 2]-Cycloaddition von 1,3-Dienen an Azomethine, welche sich von 2-Aminomethylpyridin oder vom 2-Pyridincarbaldehyd ableiten.

1,3-Diene und entsprechende *Schiff*'sche Basen **4** bzw. **5**²⁾ misch-oligomerisieren sich an Nickel(0)-Katalysatoren³⁾ überraschenderweise zu den neuartigen (1:1)-Cycloaddukten **6**.

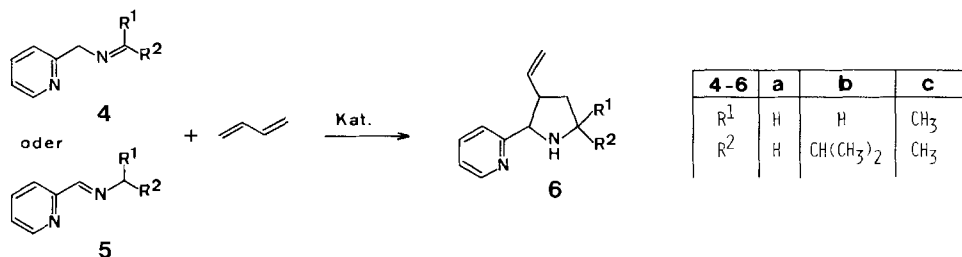
Je nach «En-Komponente» erhält man dabei 3'-funktionalisierte *a*-Nornicotin-Derivate in Ausbeuten bis zu 90%.

N-(2-Pyridylmethyliden)-methylamin **5a** und 1,3-Butadien⁴⁾ reagieren bei 40° am Nickel-Triphenylphosphin-Katalysator⁵⁾ in Ausbeuten von *ca.* 36% zu 2-(2-Pyridyl)-3-vinylpyrrolidin **6a**⁶⁾. Daneben entstehen *ca.* 60% nicht destillierbare höhere Oligomere.

Die zu **5** isomeren Azomethine **4** ergeben analoge Produkte. Aus *N*-(Isobutyliden)-(2-pyridylmethyl)-amin **4b** und Butadien resultieren *ca.* 40% des entsprechenden 5-Isopropyl-3-vinyl-substituierten Derivats **6b**⁷⁾⁸⁾.

Schiff'sche Basen mit 2 voluminösen Resten R¹, R² hingegen oligomerisieren sich unter gleichen Bedingungen nur noch in geringen Ausbeuten zu den (1:1)-Cycloaddukten **6**.

Schema 2



- 1) Das Produkteverhältnis **2** zu **3** kann je nach Reaktanden durch Veränderung der Reaktionstemperatur oder mit Hilfe von Cokatalysatoren in breiten Grenzen gesteuert werden.
- 2) *N*-Alkyliden-(2-pyridylmethyl)-amine **4** reagieren im allgemeinen wesentlich rascher als die isomeren *N*-(2-Pyridylmethyliden)-alkylamine **5**.
- 3) Nickel-Katalysatoren mit oder ohne Coliganden, wie z. B. Phosphine oder Phosphite.
- 4) Zweifacher Überschuss.
- 5) Ohne Coligand verlaufen die Additionen wesentlich langsamer.
- 6) *trans/cis*-Gemisch im Verhältnis von *ca.* 85:15.
- 7) Stereoisomerengemisch des 3-Vinylproduktes; Verhältnis variiert je nach Katalysator. Mit Triphenylphosphin als Coligand entsteht praktisch ausschliesslich ein Gemisch der 2,3-*cis*-Isomeren.
- 8) **4a** stand nicht zur Verfügung.

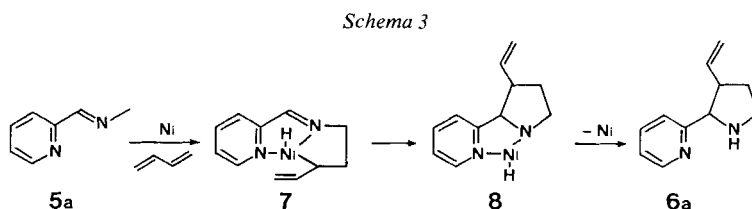
Im Falle von **4c** resultieren neben *ca.* 10-20% **6c**⁹⁾ und nicht mehr destillierbaren Oligomeren verschiedene isomere (2:1)-Addukte¹⁰⁾.

Unter Verwendung von Isopren bzw. 2,3-Dimethylbutadien anstelle von Butadien entstehen in gleicher Weise die entsprechend substituierten α -Nornicotine.

In einem typischen Versuch wurden unter Argon in einer 250 ml *Schlenck*-Ampulle 2,2 g (8,6 mmol) Nickelacetylacetonat, 2,2 g (8,4 mmol) Triphenylphosphin und 31,7 g (0,45 mol) Isopren in 100 ml Toluol gelöst. Anschliessend wurden 2,7 g (20,7 mmol) Äthoxydiäthylaluminium zugetropft. Dabei änderte die Farbe von grün nach rot. Zu dieser Lösung wurden 56,5 g (0,35 mol) *N*-(Isobutyliden)-(2-pyridylmethyl)-amin gegeben und auf 40° erwärmt. Nach 2 Std. 15 Min. wurde auf RT. abgekühlt und der Katalysator mit 11,1 g (36 mmol) Triphenylphosphit desaktiviert.

Vakuumdestillation (80-94°/0,001 Torr) ergab 62,7 g (78%) 4-Isopropyl-3-(2-propenyl)-2-(2-pyridyl)-pyrrolidin.

Eine mögliche Erklärung für die Entstehung der Nornicotine ist im *Schema 3* aufgezeigt.



Oxydative Addition des Nickels in die durch Komplexierung zusätzlich aktivierte (C-H)-Bindung der Methylgruppe von **5a** führt zu einem reaktiven 2-Azaallyl-Zwischenkomplex. Dieser reagiert mit Butadien zu **7**. Einschubung der (C=N)-Funktion in die Ni,C-Bindung ergibt **8** und anschliessende reduktive Eliminierung führt unter Freisetzung des Katalysators zum Pyrrolidin-Derivat **6a**.

Wir danken Herrn Dr. *T. Winkler* für die Interpretation der NMR.-Spektren.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] DOS 2330087 (1972), *Ciba-Geigy AG*, Basel.
- [2] *P. Heimbach, B. Hugelin, H. Peter, A. Roloff & E. Troxler*, *Angew. Chem.* 88, 29 (1976).
- [3] DOS 2507007 (1975), *Ciba-Geigy AG*, Basel.
- [4] *R. Baker, M.S. Nobbs & D.T. Robinson*, *J. chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 723.
- [5] *P. Heimbach, B. Hugelin, E.F. Nabbefeld, D. Reinehr, A. Roloff & E. Troxler*, *Angew. Chem.* 89, 261 (1977).
- [6] *H.U. Blaser & D. Reinehr*, *Helv.* 60, 208 (1977).

⁹⁾ Gas-chromatographisch bestimmt.

¹⁰⁾ Dabei entstehen ähnlich wie bei der Oligomerisation von Butadien mit Hydrazonen Gemische isomerer C₈-Addukte (vgl. dazu [4] [6]).