

DISS. ETH Nr. 10866

**Ortho-C-H-Aktivierung in modifizierten  
*meta*-Toluidinen durch Palladium(II)**

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels

**DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN**

der

**EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZÜRICH**

vorgelegt von

Waldo Mossi

dipl. Chem. ETH

geboren am 13. März 1966

von S. Antonio (TI)

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. P. Rys, Referent

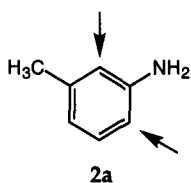
Prof. Dr. A. Togni, Korreferent



Zürich 1994

## Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, mittels des Prinzips "Cyclometallierung" die C–H-Bindungen *ortho* zur Aminofunktion in *meta*-Toluidin (**2a**) zu aktivieren, um nachfolgend dort am Arylkern spezifisch Substituenten, wie z.B. Halogene, einzuführen.



Damit für die *Cyclometallierung* mit einer Pd(II)-Spezies ein geeignetes Donor-System für die *Vorkoordinierung* des Metall-Zentrums zur Verfügung stand, musste die toluidinische Amino-Funktion entsprechend modifiziert werden. Es wurden deshalb als *O*-Donor-*Cyclometallanden* die Acetanilide **3**, **5**, **7**, **9**, **11**, **13**, **15**, **17**, **19** und **21**, die *N*-Methylacetanilide **22**, **23** und **24** und die *N*-Methylformanilide **25**, **26** und **27** und das *N,N*-Diacetyl-*m*-toluidin (**28**) synthetisiert.

Als *N*-Donor-*Cyclometallanden* wurden die *N*-Methyl-*N*-nitrosoaniline **29**, **30** und **31** und die Hydrazone **33**, **35** und **37** hergestellt.

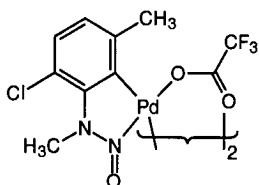
Die *N*-Sulfonylanilide **38**, **40** und **42** und die *N*-Methyl-sulfonylanilide **39** und **43** boten sich als geeignete *S*-Donor-*Cyclometallanden* an.

Die *Cyclopalladierungsversuche* wurden alle unter optimierten Reaktionsbedingungen (Palladium(II)acetat, Überschuss an Trifluoressigsäure, Dioxan) durchgeführt.

Die Versuche mit den Acetaniliden **3**, **5**, **7** und **9** zeigten, dass kein Palladacyclus gebildet wird, wenn gleichzeitig eine *ortho*-Stellung des *meta*-Toluidin-Systems durch Chlor besetzt ist, wie mit dem *Cyclometallanden* **7**, oder wenn beide Zentren *ortho* zur potentiellen Metallierungsstelle mit einer Methylgruppe substituiert sind, wie beim *Cyclometallanden* **9**. Die Acetanilide **3** und **5** liessen sich in guten Ausbeuten zu den Komplexen **44**, **45** und **46** cyclopalladieren. Analoge Acetamino-Benzoesäuren wie **11** und **13**, in denen modellmässig die *meta*-Methylgruppe der Toluidin-Struktur durch eine Carboxyl-Funktion ersetzt worden war, liessen sich ohne weiteres zu den Komplexen **47** bzw. **48** cyclopalladieren. Entsprechende Versuche mit dem Benzoesäureester **15**, dem *meta*-nitrierten Acetanilid **17** sowie dem *meta*-trifluormethylierten Derivat **21** führten hingegen zu keiner *Cyclopalladierung*, während das *ortho,ortho*-unsubstituierte 3-Trifluormethylacetanilid (**19**) erwartungsgemäss den Komplex **49** bildete.

Cyclopalladierungsversuche mit den *N*-methylierten Acetaniliden **22**, **23** und **24** sowie den *N*-Methylformaniliden **25**, **26** und **27** führten nur im Fall der beiden *ortho,ortho*-unsubstituierten Derivate **22** und **25** zu den gewünschten Komplexen **50** und **51**.

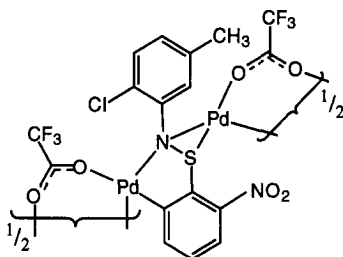
Die *N*-Methyl-*N*-nitrosoaniline **29**, **30** und **31** waren zwar nur über drei Stufen herzustellen, reagierten aber unter den Cyclopalladierungsbedingungen in guten Ausbeuten zu den cyclometallierten Pd(II)-Komplexen **52**, **53** und **54**. Diese Komplexe waren möglicherweise leichter zu bilden, weil hier im Gegensatz zu den Acetaniliden durch Cyclopalladierung ein fünfgliedriger Palladacyclus mit Koordinierung von Pd(II) am Stickstoff-Donor entstand, wie eine Röntgenstrukturanalyse des Komplexes **53** zweifelsfrei belegt.



**53**

Von den Hydrazonen **33**, **35** und **37** konnte lediglich ersteres unter Bildung des Komplexes **55** cyclopalladiert werden.

Bei den *S*-Donor-Cyclometallanden liessen sich das *N*-Sulfenylanilid **38** und die zwei *N*-methylierten Sulfenylanilide **39** und **43** in erwarteter Weise zu den Komplexen **56**, **57** und **59** umsetzen. Das 2-Chlor-5-methyl-sulfenylanilid **40** reagierte hingegen überraschenderweise unter Koordinierung von Pd(II) an der deprotonierten *N*-H-Funktion und Metallierung des 2'-Nitrophenyl-Kerns zu einem Komplex mit der folgenden postulierten Struktur **58** :



**58**

Schliesslich gelang auch die Cycloplatinierung des für die Zielsetzung dieser Arbeit wichtigen Cyclometallanden **30** zum entsprechenden Pt(II)-Komplex **60**.

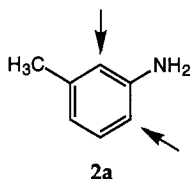
Die im Rahmen der Problemstellung wichtigen *Halogenierungsreaktionen* wurden mit dem *meta*-Toluidin-Komplex **52** sowie dem *ortho*-chlorierten Analogon **53** untersucht: Die *Iodierung* und die *Bromierung* von **52** lieferten in mässigen Ausbeuten die selektiv *ortho*-halogenierten *N*-Nitrosotoluidine **61** und **62**. Die *Chlorierung* von **52** mit dosierter Zugabe von Chlor führte bei tieferen Temperaturen sehr selektiv und in ausgezeichneter Ausbeute zum gewünschten *ortho*-chlorierten *N*-Nitroso-toluidin **30**. Als Nebenprodukt wurde auch noch das *ortho,ortho*-dichlorierte Derivat **63** gebildet, welches im Rahmen der Zielsetzung ebenfalls eine wichtige Rolle einnimmt, während mit grösseren Chlor-Überschüssen und/oder bei höheren Temperaturen auch das unerwünschte *ortho,ortho,para*-trichlorierte Derivat **64** entstand.

Die *Chlorierung* des bereits *ortho* zur toluidinischen Amino-Funktion chlorierten Komplexes **53** führte mit 100%iger Selektivität und in fast quantitativer Ausbeute zum gewünschten Produkt **63**, falls Chlor dosiert in höchstens achtfachem Überschuss eingesetzt wurde.

Vorversuche zur *Aktivierung* der *Cyclopalladierung* des reaktionsträgen *Cyclo-metallanden* **7** mit Basen oder Ultraschall brachten einzig mit letzterem ein vielversprechendes Resultat.

## Abstract

The aim of this work was to activate selectively the *ortho* C–H bonds of *meta*-toluidine (**2a**) by way of the *cyclometallation* principle in order to introduce *ortho* substituents as e.g. halogens onto the aromatic fragment.



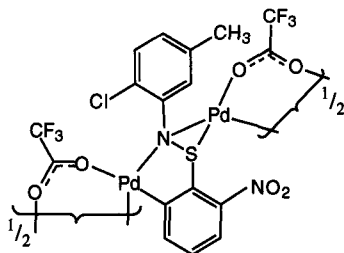
As the cyclometallation requires a donor center for the precoordination of the metal species and the subsequent formation of a five- or six-membered metallacycle including the donor atom, the toluidinic amino function had to be modified by a suitable donor bearing substituent. A number of *O*-donor cyclometallands (acetanilides **3**, **5**, **7**, **9**, **11**, **13**, **15**, **17**, **19**, **21**, *N*-methyl acetanilides **22**, **23**, **24**, *N*-methyl formanilides **25**, **26**, **27**, and *N,N*-diacetyl-*m*-toluidine (**28**)), *N*-donor cyclometallands (*N*-nitroso anilines **29**, **30**, **31**, and hydrazones **33**, **35**, **37**) as well as *S*-donor cyclometallands (*N*-sulfonyl anilides **38**, **40**, **42**, and *N*-methyl-*N*-sulfonyl anilides **39**, **43**) have been synthesized.

All these cyclometallands were submitted to the optimized cyclopalladation conditions (dioxane as solvent, Pd(II)acetate and an excess of trifluoroacetic acid) with the intention to isolate the corresponding metallacycles.

Among all the acetanilides examined, the cyclometallands **3** and **5** readily formed the complexes **45** and **46**, whereas the derivatives **7** and **9** did not react. Nevertheless, in contrast to the derivative **7**, the cyclometalland **13** with a carboxyl instead of a *meta*-methyl substituent could be converted into complex **48** by metallation of the position between the acetamino and the carboxyl function. The analogous *ortho*-chlorinated cyclometallands **15** (*meta*-carboxylic ester group), **17** (*meta*-nitro group) and **21** (*meta*-trifluoromethyl group) were unreactive. Attempts to cyclopalladate the *N*-methylated acetanilides **22**, **23** and **24** or the *N*-methyl formanilides **25**, **26** and **27** were successful only in the case of the *ortho,ortho* non-substituted derivatives **22** and **25**.

The *N*-nitroso anilines **29**, **30** and **31** proved to be more suitable cyclometallands for the cyclopalladation reaction: they could be readily converted into the corresponding complexes **52**, **53** and **54** containing a five-membered palladacycle with co-ordination of Pd(II) at the nitroso nitrogen atom, which was confirmed by an X-ray structure analysis of the complex **53**. Of all the hydrazones tested (**33**, **35**, **37**), only the formaldehyde hydrazone **33** could be reacted to the corresponding complex **55**.

The *N*-sulfenyl anilides **38** and **39** and **43** could be cyclopalladated to the desired complexes with metallation of the toluidinic moiety, whereas the *N*-sulfenyl 2-chloro-5-methylanilide **40** – upon co-ordination of Pd(II) at the deprotonated N–H group and metallation of the 2'-nitrophenyl ring – surprisingly formed a cyclopalladated complex for which structure **58** is postulated:



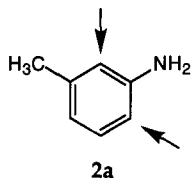
**58**

Finally, the cyclometalland **30**, a key structure within the aim of this work, was cycloplatinated to the corresponding Pt(II) complex **60**.

The halogenation reaction was investigated with the complexes **52** and **53**. The reactions of **52** with iodine, bromine and with an eight fold excess of chlorine afforded the *ortho*-halogenated derivatives **61**, **62** and **30** with high selectivity and – in the case of chlorine – in excellent yield. The conversion of **53** with chlorine led almost quantitatively to the *ortho,ortho*-dichlorinated *meta*-toluidine derivative **63**, a key derivative with respect to the target structure **1** of this work.

## Riassunto

L'intento di questo lavoro é, tramite la *ciclotmetallazione*, l'*attivazione* delle posizioni *orto* rispetto al gruppo amminico della *m*-toluidina (**2a**), allo scopo di introdurre sequenzialmente dei sostituenti *orto* (per esempio gli alogeni) sul sistema aromatico.



A tale fine é stato necessario modificare le molecole di anilina per garantire la *precoordinazione* dell'atomo di Palladio(II) ad un atomo idealmente basico; per questo intento sono stati sintetizzati leganti *O*-donori quali le acetaniline **3**, **5**, **7**, **9**, **11**, **13**, **15**, **17**, **19** e **21**, le acetaniline *N*-metiliche **22**, **23** e **24**, e le formaniline *N*-metiliche **25**, **26** e **27**, nonché la *N,N*-diacetil-*m*-toluidina (**28**). Quali leganti *N*-donori sono state scelte le aniline *N*-nitrosiliche **29**, **30** e **31**, e gli idrazoni **33**, **35** e **37**. Infine come leganti *S*-donori le aniline *N*-sulfeniliche **38**, **40** e **42**, e le *N*-metil-*N*-sulfeniliche **39** e **43**. Risulta conseguente da questo, che il complesso ciclotmetallato che dovrebbe conseguirne presenti una struttura con degli anelli a cinque o sei atomi.

Tutti i *ciclotmetallanti* sopra citati sono poi stati sottoposti a reazione di *ciclotmetallazione* sotto condizioni ottimizzate; l'utilizzo di acetato di palladio e acido trifluoroacetico in eccesso garantisce, in diossano, rese di *ciclotpalladazione* elevate.

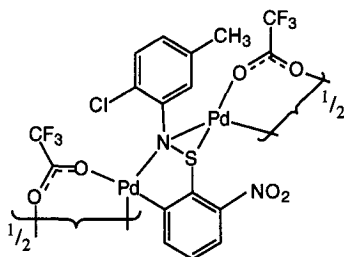
Tra i leganti *O*-Donori, la *ciclotpalladazione* delle acetaniline **3** e **5** ha fornito i complessi **45** e **46**, mentre i derivati **7** e **9** non hanno manifestato reattività. Il *ciclotmetallante* **13** invece, in contrasto con il derivato **7**, con un sostituyente carbossilico anziché metilico in posizione *meta* é stato convertito a complesso **48**, con una reazione metallante la posizione tra il gruppo acetammnico e quello carbossilico. Non cosí reattivi sono stati invece i *ciclotmetallanti orto*-clorati e *meta*-sostituiti **15** (*m*-estere carbossilico), **17** (*m*-gruppo nitro) e **21** (*m*-gruppo trifluorometilico) che infatti non hanno fornito prodotti ciclotmetallati.

Sottoposte alle stesse condizioni di *ciclotpalladazione*, le acetaniline *N*-metiliche **22**, **23** e **24**, e le formaniline *N*-metiliche **25**, **26** e **27** solo nel caso dei derivati non *orto,orto* sostituiti **22** e **25** hanno fornito la reazione desiderata.

Le aniline *N*-nitrosiliche **29**, **30** e **31** si sono rivelate dei derivati assolutamente idonei per questo tipo di reazione metallica: esse hanno reagito infatti prontamente fornendo i complessi ciclotpalladati **52**, **53** e **54**: la struttura ciclotpalladata con un anello a cinque é stata confermata da un'analisi ai raggi X del complesso **53**.

Tra gli idrazoni, solo il derivato **33** é stato ottenuto in forma di complesso ciclometallato **55**.

Le aniline *N*-sulfeniliche **38** e **39** e **43** sono state in grado di fornire forme ciclometallate sull'anello toluidinico; l'anilina 2-cloro-5-metile-*N*-sulfenilica **40** invece – con una coordinazione del Pd(II) al gruppo N-H deprotonato e con una *ciclometallazione* dell'anello con il sostituito nitro – ha fornito un complesso corrispondente alla struttura **58**.



**58**

Infine il *ciclometallante* **30** é stato anche fatto reagire con un complesso di Platino(II) per formare il corrispondente complesso cicloplatino **60**.

Le reazioni di alogenazione svolte in seguito con i complessi **52** e **53**, hanno mostrato come il primo di questi reagisca in presenza di iodio, bromo e di cloro (quest'ultimo fornito al complesso in un eccesso limitato) fornendo i derivati *orto* alogenati **61**, **62** e **30** con alta selettività e nel caso del cloro anche con una eccellente resa. La conversione del complesso **53** ha fornito in modo pressoché quantitativo la *m*-toluidina *orto,orto* dicloro sostituita **63**, un derivato essenziale per i fini che questo lavoro si era proposti.