

*Intramolekulare C–H-Aktivierung von  
1-substituierten Naphthalenen*

*Cyclopalladierung von 1-Naphthylamin-Derivaten und  
anschliessende Alkylierung*

Abhandlung

zur Erlangung des Titels

**DOKTOR DER TECHNISCHEN WISSENSCHAFTEN**

der

**EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZÜRICH**

vorgelegt von

**Lothar Franz Kind**

Dipl. Chem. ETH

geboren am 23. Juni 1967

von Gamprin-Bendern, Liechtenstein

angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. P. Rys, Referent

Prof. Dr. A. Togni, Korreferent

Dr. A.J. Klaus, Korreferent

Zürich 1997

# Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit verfolgte man das Ziel, 1-Naphthylamin-Derivate über Cyclometallierungsreaktionen und anschließende Spaltung der Metall-Kohlenstoff-Bindung mit Alkylierungsreagentien in *ortho*-Stellung selektiv zu substituieren. Für die Cyclometallierung wählte man Palladium(II)-Reagentien und als Beispiel einer C-C-Bindungsknüpfungsreaktion die Methylierung.

Zur Cyclopalladierung wurden Derivate des 1-Naphthylamins (1) mit einem N-, O- oder S-Atom als Donorzentrum hergestellt. Die symmetrische Azoverbindung 1-(Naphth-1'-ylazo)naphthalen (2) und das N-Methyl-N-nitroso-1-naphthylamin (5) stellen dem Pd(II) ein Stickstoff-Donoratom zur Verfügung und ergeben bei der Cyclopalladierung einen für diesen Reaktionstyp idealen fünfgliedrigen Chelatring. Das N-(1-Naphthyl)acetamid (3) und das entsprechende Thioamid 4 koordinieren über das Sauerstoff- resp. Schwefelzentrum und führen zu sechsgliedrigen Metallacyclen. Weiter wurden das 1-Naphthylacetat (6) und drei Vertreter von 1,3-Diaryltriazenen (7, 8, 9) auf ihre Cyclopalladierbarkeit hin untersucht. Die meisten Cyclopalladierungsreaktionen wurden unter z.T. modifizierten Standardbedingungen mit Palladiumacetat oder Tetrachloropalladat durchgeführt. Als eher selten verwendete Pd(II)-Quelle wurde zudem das Bis(1,1,1,5,5,5-hexafluorpentan-2,4-dionato-O,O)palladium(II) (Pd(hfa)<sub>2</sub>) (19) eingesetzt. Für die Methylierungsreaktion an den Komplexen erwies sich Tetramethylzinn als in jeder Hinsicht (Reaktivität, Ausbeute, Reaktionsbedingungen, Handhabung) ideal und ist den sonst üblichen Methylierungsreagentien wie etwa Methyljodid, Methylithium oder Methylmagnesiumchlorid vorzuziehen.

Das 1-(Naphth-1'-ylazo)naphthalen (2) liess sich unter allen getesteten Bedingungen cyclopalladieren. Die entsprechenden dinuklearen chlor- (20), acetat- (21) und trifluoracetatverbrückten (22) Komplexe konnten in sehr guten Ausbeuten isoliert werden. Mit O-Ethylthiocarbonat sowie mit ein- und zweizähligen Phosphanen wurden diese in mononukleare Einheiten (Komplexe 23, 24, 25, 26) gespalten. Von Kristallen des acetatverbrückten Komplexes 21 konnte eine Röntgenstruktur angefertigt werden, welche die erwartete *boat*-Struktur des Komplexes zeigt. Durch Methylierung der Komplexe erhielt man das 2-Methyl-1-(naphth-1'-ylazo)naphthalen (27), das seinerseits wieder

cyclopalladiert und anschliessend ein zweites Mal zum 2,2'-Dimethyl-1,1'-azonaphthalen (43) methyliert werden konnte.

Das *N*-Methyl-*N*-nitroso-1-naphthylamin (5) konnte nur mittels einer durch Zusatz von Trifluoressigsäure stark aktivierten Pd(II)-Spezies cyclometalliert werden. Aus diesem Trifluoracetatokomplex 33 liess sich dann durch Metathese der chlorverbrückte Komplex 34 herstellen. Ersterer konnte durch eine Kristallstrukturanalyse charakterisiert werden. Das *ortho*-methylierte *N*-Methyl-*N*-nitroso-1-naphthylamin (45) liess sich ohne weiteres aus dem Trifluoracetatokomplex 33 und Tetramethylzinn synthetisieren.

Wie schon die *N*-Nitrosoverbindung 5 konnte das *N*-(1-Naphthyl)acetamid (3) nur mittels einer stark aktivierten Pd(II)-Spezies cyclopalladiert werden. Die Reaktionsparameter Zeit, Temperatur und Trifluoressigsäure-Überschuss wurden grob optimiert, wodurch der trifluoracetatverbrückte Komplex 30 in 85%iger Ausbeute gewonnen werden konnte. Der chlorverbrückte Komplex 31 war wiederum über eine Metathese-Reaktion aus 30 zugänglich. Die Methylierung der Komplexe 30 und 31 führte zum *N*-(2-Methylnaphth-1-yl)acetamid (44), welches auch aus der direkten Umsetzung von 3 mit Palladiumacetat und Methyljodid erhalten werden konnte, d.h. ohne Isolierung eines cyclometallierten Zwischenproduktes.

Das schwefelanaloge Thioamid *N*-(1-Naphthyl)thioacetamid (4) ergab keinen cyclopalladierten Komplex, sondern einen über die Thioamidgruppen verbrückten dinuklearen Komplex 38. Die Röntgenstrukturanalyse zeigt, dass jedes der beiden Pd-Zentren eine unterschiedliche Koordinationssphäre aufweist (Pd-*N,N* vs. Pd-*S,S*). Ebenfalls nicht cyclopalladiert werden konnte der das 1-Naphthylacetat (6) sowie die 1,3-Diaryltriazene 7, 8 und 9.

Durch Umsetzung von 1,1'-Azonaphthalen (2) mit Pd(hfa)<sub>2</sub> (19) konnte erstmals an aromatischen Azoverbindungen eine Regioselektivität bezüglich der Palladierung in C(2) oder C(8) beobachtet werden. In Toluol überwiegt der Anteil an *ortho*-palladiertem Komplex 40, der so auch mit 100%iger Regioselektivität gewonnen werden kann. Die Reaktion in Dioxan führt bei fast quantitativem Umsatz zu einem Isomerenmisch mit einem Anteil von bis zu 60% zugunsten des *peri*-Isomeren 41. Beide Isomeren 40 und 41 konnten mittels einer Röntgenstrukturanalyse einwandfrei charakterisiert werden.

## Abstract

The principal aim of the investigations described within this thesis is the selective *ortho*-alkylation of 1-naphthylamine derivatives *via* cyclometallation and subsequent cleavage of the metal-carbon bond by alkylating agents. For the cyclometallation reaction Pd(II) complexes were chosen, whereas for the alkylation various methylating agents were evaluated.

1-Naphthylamine (1) first had to be converted into cyclometallands offering N-, O- or S-donor sites, *i.e.* compounds that are amenable to cyclopalladation. The symmetrical azo compound 1-(naphth-1'-ylazo)naphthalene (2) and the *N*-methyl-*N*-nitroso-1-naphthylamine (5) both offer a nitrogen donor site for the Pd(II) and upon cyclopalladation a five-membered ring is formed, the preferred ring size for this type of reactions. The *N*-(1-naphthyl)acetamide (3) and the corresponding thioamide 4 coordinate *via* an oxygen or a sulphur centre and lead to six-membered metallacycles. Furthermore, also the 1-naphthylacetate (6) and the 1,3-diaryltriazene derivatives 7, 8 and 9 were evaluated as potential cyclopalladands, but to no avail. Most cyclopalladation reactions were carried out under partly modified standard conditions with palladium acetate or tetrachloropalladate or with the somewhat unusual bis-hexafluoroacetylacetonate complex Pd(hfa)<sub>2</sub> (19). Tetramethyltin proved to be the better methylating agent than the conventional ones such as iodomethane, methyl lithium or methylmagnesium bromide.

The 1-(naphth-1'-ylazo)naphthalene (2) underwent cyclopalladation under all the conditions tested. The corresponding dinuclear complexes (chloro-bridged (20), acetato-bridged (21), trifluoroacetato-bridged (22)) were isolated in excellent yields. With *O*-ethyldithiocarbonate and with mono- or bidentate phosphanes the dinuclear complexes were converted into the mono-nuclear species 23, 24, 25 and 26, respectively. The X-ray analysis of the acetato-bridged complex 21 shows the expected *boat*-shaped structure. Methylation of the azonaphthalene complexes afforded the 2-methyl-1-(naphth-1'-ylazo)-naphthalene (27) which itself could again be cyclopalladated and subsequently methylated to yield the 2,2'-dimethyl-1,1'-azonaphthalene (43).

The *N*-methyl-*N*-nitroso-1-naphthylamine (**5**) could be cyclopalladated only by strongly activated Pd(II) species like Pd(II) acetate in trifluoroacetic acid. Metathesis of the trifluoroacetato complex **33** afforded the chloro complex **34**. The former could be characterized by means of an X-ray structure analysis. The *ortho*-methylated *N*-methyl-*N*-nitroso-1-naphthylamine **45** could be prepared easily from the trifluoroacetato complex **33** and tetramethyltin.

As with the *N*-nitroso compound **5**, a strongly activated Pd(II) species was necessary for the cyclopalladation of *N*-(1-naphthyl)acetamide (**3**). Reaction parameters such as time, temperature and amount of trifluoroacetic acid were roughly optimized so that the trifluoroacetato-bridged complex **30** could be isolated in 85% yield. The corresponding chloro-bridged complex **31** was again accessible *via* a metathesis reaction from **30**. The methylation of the complexes **30** and **31** led to the *N*-(2-methylnaphth-1-yl)acetamide (**44**), which was also obtained by the direct conversion of **3** with palladium(II) acetate and iodomethane, *i.e.* without isolation of a cyclopalladated intermediate.

The sulphur analogon of **3**, the *N*-(1-naphthyl)thioacetamide (**4**) did not yield a cyclopalladated complex, but rather a complex bridged by the thioamide groups. An X-ray structure analysis of this complex **38** revealed that each of the two Pd(II) centres has a different coordination sphere (Pd-*N,N* vs. Pd-*S,S*).

The reaction of 1,1'-azonaphthalene (**2**) with Pd(hfa)<sub>2</sub> (**19**) resulted in the regioselective palladation of C(2) and C(8), respectively, a phenomenon hitherto not observed with aromatic azo compounds. In toluene, longer reaction times resulted in the predominance of the *ortho*-complex **40**. Finally, all reagents were converted into the latter and **40** was isolated exclusively. The reaction in dioxane led to almost quantitative yields of a mixture of both isomers consisting of up to 60% of the *peri*-complex **41**. Both isomers **40** and **41** could be characterized with the aid of an X-ray structure analysis.