



Pergamon

Tetrahedron Letters 41 (2000) 4875–4879

TETRAHEDRON
LETTERS

N-Trifluoroacétylation sélective d'*ortho*-arylènediamines sous ultrasons

Khalid Bougrin,^a André Loupy,^b Alain Petit,^b Rachid Benhida,^c
Jean-Louis Fourrey,^c Boujemâa Daou^a et Mohamed Soufiaoui^{a,*}

^aLaboratoire de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bio-organique, Université Mohammed V,
Faculté des Sciences, B.P. 1014 R.P. Rabat, Maroc

^bLaboratoire des Réactions Sélectives sur Supports, ICMO, CNRS, UMR 8615, Université Paris-Sud, Bât. 410,
91405 Orsay cédex, France

^cInstitut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91198 Gif-sur-Yvette, France

Reçu le 18 février 2000; accepté le 14 avril 2000

Abstract

Mono and di-*N*-trifluoroacetylation of *ortho*-arylenediamines can be performed selectively under ultrasound irradiation according to the relative amounts of starting materials. Mono and di-trifluoroacetylated compounds **3** and **4** are prepared with good yields in dry THF during 1 to 2 min sonication. © 2000 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Résumé

Sous ultrasons, la mono ou di-*N*-trifluoroacétylation sélective des *ortho*-arylènediamines est réalisée sélectivement selon les quantités relatives de produits de départ. Les dérivés mono et di-trifluoroacétylés **3** et **4** sont préparés avec de bons rendements dans le THF anhydre après 1 à 2 min de sonication. © 2000 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

L'activation par les ultrasons est couramment utilisée dans divers domaines de la chimie.^{1–4} En synthèse organique, de très nombreuses réactions ont ainsi été réétudiées à l'aide de cette technique d'activation non classique. Le transfert d'énergie ultrasonique est intimement lié au phénomène de cavitation⁵ qui peut s'expliquer par des considérations thermiques,⁶ électriques⁷ ou par la théorie de l'état plasma.⁸ Le rôle spécifique des ultrasons en chimie a été mis en évidence tant en milieu homogène⁹ en favorisant les transferts monoélectroniques qu'en milieu hétérogène¹⁰ en intervenant par des effets purement mécaniques tels l'émulsification, la pulvérisation de solides et le décapage de métaux.

* l'autre correspondant. Fax: (212)7 77 54 40; e-mail: soufiaou.ou.bougrin@fsr.ac.ma, aloupy.ou.apetit@icmo.u-psud.fr, j.l.fourrey.ou.rachid.benhida@icsn.cnrs-gif.fr

Les dérivés trifluoroacétylés des *ortho*-arylènediamines présentent de nombreuses activités biologiques en tant qu' herbicides, fongicides et insecticides.¹¹ Ce sont d'intéressants précurseurs dans la synthèse des 2-trifluorométhylarylimidazoles¹² qui sont connus pour leurs applications pharmacologiques¹³ et biologiques.¹⁴ Néanmoins, la *N*-trifluoroacétylation des arylènediamines a fait l'objet de peu de travaux.^{11,12,15,16}

Vu l'intérêt de ces dérivés et dans le but d'étendre nos travaux^{17,18} concernant la réactivité des anilines *ortho*-substituées par activation non classique, nous décrivons une nouvelle méthode de trifluoroacétylation des *ortho*-arylènediamines **1** avec l'anhydride trifluoroacétique **2** dans le tétrahydrofurane anhydre sous ultrasons. Deux exemples de *N*-acylation d'amines sous ultrasons ont été décrits en tant que méthode rapide et efficace d'accès à des amines protégées par des groupes Boc¹⁹ et à des amino-acides *N*-acétylés.²⁰

La sélectivité de la réaction (mono et di-trifluoroacétylation) est gouvernée par les quantités relatives des réactifs **1:2**. Lorsqu'on soumet la réaction aux ultrasons, on obtient exclusivement les dérivés monotrifluoroacétylés **3**²¹ en utilisant un équivalent d'anhydride trifluoroacétique **2**. En présence d'au moins deux équivalents de **2**, on observe la formation des composés di-trifluoroacétylés **4** (Schéma 1, Tableau 1).

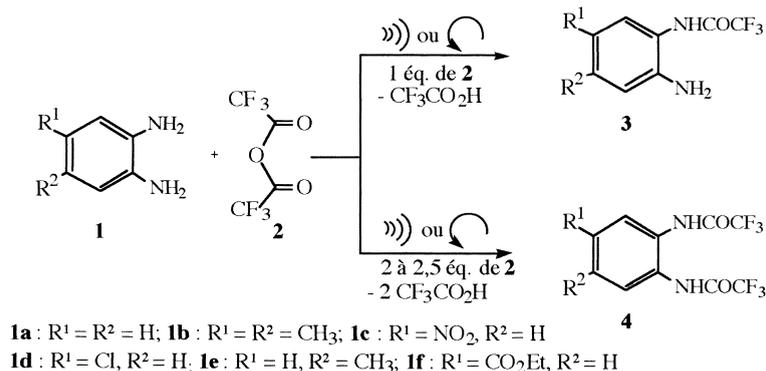


Schéma 1.

En 1 min de sonication, la réaction de mono-trifluoroacétylation s'effectue avec une très bonne sélectivité puisqu'on obtient les composés **3** avec des rendements de 85–98%. Dans les mêmes conditions sous agitation magnétique il faut 60 à 90 min. pour obtenir des rendements qui varient entre 8–12% pour **3a–c** et sont même nuls pour **3d–f**.

En utilisant un excès de **2** (2 à 2,5 équiv.), on obtient les composés di-trifluoroacétylés **4** avec des rendements quasi-quantitatifs de 90–98% (Tableau 1). Par agitation mécanique classique et à la même température que sous ultrasons, nous constatons une diminution importante des rendements en produits **4** (10–30%) après 60 à 120 min d'agitation.

A notre connaissance, cette technique sélective de trifluoroacétylation sous ultrasons est appliquée pour la première fois sur les arylènediamines. Cette méthode s'avère d'autant plus intéressante qu'elle utilise l'anhydride trifluoroacétique, liquide aisément manipulable, évitant ainsi l'emploi délicat et aléatoire du chlorure d'acide trifluoroacétique gazeux.¹¹ Joshi et al.¹⁵ ont préparés les dérivés monotrifluoroacétylés **3** comme précurseurs des benzimidazoline-2-thiones en trois étapes (*N*-trifluoroacétylation, *ortho*-nitration et réduction de NO₂ en NH₂) à partir des anilines *para*-substituées. En 1995, Hazelton et al.¹² ont décrit une méthode de di-trifluoro-acétylation des

Tableau 1
Réactions de trifluoroacétylation des *ortho*-arylènediamines **1** avec l'anhydride trifluoroacétique **2** dans le THF sous ultrasons ())) et par agitation magnétique (↻)

Réactif	Proportions relatives 1 : 2)))		Rdt. [%] ^a		↻		Rdt. [%] ^a	
		t [min]	T [°C]	3	4	t [min]	T [°C]	3	4
1a	1 : 1 1 : 2	1	15	90	0	60	15	10	0
		2	15	0	97	60	15	0	25
1b	1 : 1 1 : 2	1	15	98	0	60	15	12	0
		1,5	25	0	98	60	25	0	30
1c	1 : 1 1 : 2,5	1	20	85	0	90	20	8	0
		2	24	0	94	60	25	0	15
1d	1 : 1 1 : 2,2	1	15	89	0	60	15	0	0
		2	12	0	92	90	12	0	10
1e	1 : 1 1 : 2	1	15	93	0	60	15	0	0
		2	20	0	98	120	20	0	13
1f	1 : 1 1 : 2,5	1	15	87	0	60	15	0	0
		2	20	0	90	90	20	0	18

^aRendements en produits isolés

ortho-arylènediamines dans un mélange acide–anhydride trifluoroacétique en présence d'une petite quantité de HCl concentré durant 12 heures à température ambiante avec des rendements moyens. Pour proposer un mécanisme, nous avons utilisé deux types d'additifs dans nos réactions (Tableau 2):

- l'hydroquinone (HQ), susceptible de piéger d'éventuels radicaux engendrés dans le milieu réactionnel, et notamment sous ultra-sons,
- le peroxyde de benzoyle (PB), en tant qu'initiateur de réactions radicalaires, dont l'effet sera envisagé lors de la réaction sous agitation mécanique classique.

Tableau 2
Synthèse de **3a**, **3b** et **3e** dans le THF sous ultrasons en présence de 10% mol d'hydroquinone (HQ) et sous agitation magnétique en présence de 10% mol de peroxyde de benzoyle (PB)

Réactif	Proportions relatives 1 : 2	Additif)))			↻		
			t [min]	T [°C]	Rdt. [%]	t [min]	T [°C]	Rdt. [%]
1a	1 : 1	--	1	15	90	60	15	10
		HQ	1	15	1	--	--	--
		PB	--	--	--	60	15	45
		PB	--	--	--	120	15	58
1b	1 : 1	--	1	15	98	60	15	12
		HQ	1	15	14	--	--	--
		PB	--	--	--	60	15	50
1e	1 : 1	--	1	15	93	60	15	0
		HQ	1	15	12	--	--	--
		PB	--	--	--	60	15	30

En présence de HQ, la réaction sous ultrasons est partiellement bloquée, et les rendements deviennent très faibles (10–15%) en produits mono et di-trifluoroacétylés dans les mêmes conditions de temps et de température. Lorsqu'on opère avec des traces de PB, la réaction sous agitation magnétique est accélérée et les rendements en produits sont améliorés (30–61%) relativement à ceux donnés en l'absence du catalyseur (0–30%) dans des conditions réactionnelles identiques (Tableau 3).

Tableau 3
Synthèse de **4a**, **4b** et **4c** dans le THF sous ultrasons en présence de 10% mol d'hydroquinone (HQ) et sous agitation magnétique en présence de 10% mol de peroxyde de benzoyle (PB)

Réactif	Proportions relatives 1 : 2	Additif))			↻		
			t [min]	T[°C]	Rdt.[%]	t [min]	T[°C]	Rdt.[%]
1a	1 : 2	--	2	15	97	60	15	25
		HQ	2	15	10	--	--	--
		PB	--	--	--	60	15	60
1b	1 : 2	--	1,5	25	98	60	25	30
		HQ	1,5	25	15	--	--	--
		PB	--	--	--	60	25	61
1c	1 : 2	--	2	20	98	60	20	5
		HQ	2	20	8	--	--	--
		PB	--	--	--	60	20	42

En ce qui concerne le mécanisme de la réaction, les effets d'additifs suggèrent que l'accélération observée sous ultrasons est liée au fait que des processus radicalaires sont très vraisemblablement mis en cause^{8,9,22–26} lors de la *N*-trifluoroacétylation. Ceci est corroboré par les résultats décrits par McCoy et al.¹⁶ qui ont proposé un mécanisme par transfert monoélectronique lors de la *N*-trifluoroacétylation des *N*-phénylphénylènediamines et *N,N'*-diphénylphénylènediamines avec l'anhydride trifluoroacétique **2** par voie électrochimique.

En conclusion, nous avons décrit l'obtention de produits de mono et di-trifluoroacétylation sélective des *ortho*-arylènediamines sous ultrasons en modifiant les quantités relatives des réactifs. Les résultats obtenus sont remarquablement améliorés grâce aux ultrasons qui accélèrent les réactions, celles-ci ayant donc lieu vraisemblablement par un transfert monoélectronique. La monotrifluoroacétylation constitue par ailleurs une excellente voie ultérieure pour la préparation des précurseurs incontournables dans la synthèse des 2-trifluorométhylarylimidazoles.²⁷

References

- (a) Einhorn, C.; Einhorn, J.; Luche, J. L. *Synthesis* **1989**, 787. (b) Einhorn, J.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4124. (c) Pétrier, C.; Luche, J. L., *ibid.* **1985**, 50, 910.
- Liou, K. F.; Yang, P. H.; Lin, Y. T. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 294, 145.
- Luche, J. L. *Synthetic Organic Sonochemistry*; Plenum Press: New York, 1998, et références citées.
- Mason, T. J.; Luche, J. L. *Chemistry Under Extreme or Non-Classical Conditions*; van Eldik, R.; Hubbard, C. D., Eds.; Wiley and Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, 1997; 317.
- (a) Suslick, K. S. *Ultrasound in Synthesis*; Scheffold, R., Ed. *Modern Synthetic Methods*. Springer: Berlin, Heidelberg, New York, 1986; Vol. 4, 1. (b) Lorimer, J. P.; Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 239. (c) Neppiras, E. A. *Phys. Rep.* **1980**, 61, 159. (d) Mason, T. J.; Lorimer, J. P. *Sonochemistry: Theory, Applications and Uses of Ultrasound in Chemistry*; Ellis Horwood: Chichester, 1988.

6. (a) Flint, E. B.; Suslick, K. S. *Science* **1991**, 253, 1397. (b) Noltingk, B. E.; Neppiras, E. A. *Proc. Phys. Soc. B* (London) **1950**, 63, 674.
7. (a) Lepoint, T.; Mullie, F. *Ultrasonics Sonochemistry* **1994**, 1, 13. (b) Margulis, M. A. *ibid.* **1994**, 1, 87.
8. (a) Ando, T.; Sumi, S.; Kawate, T.; Ichihara, J.; Hanafusa, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 439. (b) Luche, J. L.; Dickens, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4709.
9. (a) El'Piner, I.; *Ultrasonics: Physical, Chemical and Biological Effects*; Consultants Bureau: New York, 1964. (b) Weissler, A. *Encyclopedia of Chemical Technology*; Kirk, R. E.; Othmer, D. F., Eds.; Wiley Interscience: New York, USA, **1987**; Vol. 15, p. 773. (c) Boudjounacher, P. *Chem. Techn. Lab.* **1983**, 31, 797.
10. (a) Luche, J. L.; Damiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 7927. (b) Yamaguchi, R.; Kawasaki, H.; Kawanisi, M. *Synth. Commun.* **1982**, 12, 1027. (c) Dupuy, C.; Pétrier, C.; Sarandeses, L. A.; Luche, J. L. *Synth. Commun.* **1991**, 21, 643. (d) Bougrin, K.; Lamiri, M.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4455. (e) Syassi, B.; El Bakkali, B.; Benabdellah, G. A.; Hassikou, A.; Dinia, M. N.; Rivière, M.; Bougrin, K.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7205.
11. Rumanowski, E. J. *Ger Offen. I* **1969**, 805, 317; [*Chem. Abst.* **1969**, 71, 70344e].
12. Hazelton, J. C.; Iddon, B.; Suschitzky, H.; Woolley, L. H. *Tetrahedron* **1995**, 51, 10771.
13. Buckle, D. R.; Foster, K. A.; Taylor, J. F.; Tedder, J. M.; Thody, V. E.; Webster, R. A. B.; Bermudez, J.; Markwel, R. E.; Smith, S. A. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 2216.
14. Teunissen, H. P. Shell International Research Maatschappij N.V. Neth. Appl. 1965; Ger Appl., 1963, pp. 13; [*Chem. Abst.* **1965**, 63, 9954h].
15. Joshi, K. C.; Misra, R. A.; Jain, R.; Sharma, K. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, 26, 409.
16. McCoy, C. H.; Lorkovic, I. M.; Wrighton, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6934.
17. Bougrin, K.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3683.
18. Bougrin, K.; Loupy, A.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron* **1998**, 54, 8055, et références citées.
19. Einhorn, J.; Einhorn, C.; Luche, J. L. *Synlett* **1991**, 37.
20. Anuradha, M. V.; Ravindranath, B. *Tetrahedron* **1997**, 53, 1123.
21. Mode opératoire général: Dans une cuve à ultrasons (Bransonic 2210E-DTH, 47 KHz, 70 W, équipée d'un thermomètre digital) refroidie à une température donnée, on place dans un ballon de 50 ml muni d'un septum, 5 mmol de l'*ortho*-aryldiamine aromatique **1** dissoute dans 5 ml de THF anhydre. On additionne sous irradiation ultrasonique 5 mmol ou un excès d'anhydride trifluoroacétique **2** pendant une durée déterminée (Tableau 1). Le solvant est évaporé à sec sous pression réduite. Le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol. Les dérivés mono et di-trifluoroacétylés ont été identifiés par chromatographie sur couche mince (plaques de silice de 0,2 mm d'épaisseur comme support et un mélange d'hexane:acétate d'éthyle: 8:2 comme éluant) et par analyse de leurs spectres NMR ¹H, ¹³C, SM et IR.
22. Christman, C. L.; Carmichael, A. J.; Mossoba, M. M.; Riesz, P. *Ultrasonics* **1985**, 25, 31.
23. Henglein, A. *Ultrasonics* **1987**, 25, 6.
24. Mead, E. L.; Sutherland, R. G.; Verrall, R. F. *Can. J. Chem.* **1976**, 54, 1114.
25. Amis, E. S. *Solvent Effects on Reaction Rates and Mechanisms*; Academic Press: New York, London, 1966; 74.
26. Suslick, K. S.; Goodale, J. W.; Schubert, P. F.; Wang, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5781.
27. Bougrin, K.; Loupy, A.; Petit, A.; Benhida, R.; Fourrey, J. L.; Daou, B.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron* **2000**, soumis.