

ADS DE CHIMIE

THÈME : INFLUENCE DU FLUOR EN CHIMIE ORGANIQUE

- Temps de préparation : 2 h
- Temps de présentation devant le jury : 15 min
- Entretien avec le jury : 25 min

DOCUMENTS FOURNIS

Article n°1 : « Fluor et santé », p 31 à 34, l'Actualité Chimique n°421, septembre 2017.

Article n°2 : « Chimie du Soufre et du Fluor : Méthodes et Réactifs pour l'Introduction Directe du Motif SCF3 », p 21 à 18 et p 22 à 23, extrait de thèse, septembre 2018.

Article n°3 : « Le SF5 : un groupe fluoré à grand potentiel », p 59 à 60, l'Actualité Chimique n°488, octobre 2023.

ANNEXE

Une classification périodique des éléments est fournie.

TRAVAIL À EFFECTUER

Présenter un exposé d'une quinzaine de minutes sur « l'influence du fluor en chimie organique » en utilisant les textes fournis et en faisant appel à votre culture personnelle.

Fluor et santé

Thierry Billard et Emmanuel Magnier

Résumé L'objectif de cet article est de montrer l'impact positif apporté par l'atome de fluor dans les produits de santé. Cet élément, quasiment absent des composés organiques naturels, apporte des propriétés remarquables aux molécules, ce qui a permis aux chimistes de préparer des médicaments beaucoup plus efficaces et sélectifs et cela pour presque toutes les pathologies. L'atome de fluor s'est également avéré indispensable pour l'imagerie médicale et est ainsi présent dans tous les domaines de la santé, du diagnostic au curatif.

Mots-clés Fluor, TEP, médicaments, imagerie.

Abstract Fluorine and health

The aim of this article is to highlight the benefit of the presence of the fluorine atom for health compounds. This element, almost absent in organic natural compounds, brings remarkable properties to molecules. This has allowed chemists to design and synthesize new drugs, much more efficient and selective for all the diseases. The fluorine atom is also essential for medical imaging and is then present at each stage of the medicine, from the diagnosis to the treatment.

Keywords Fluorine, PET, drugs, imagery.

L'atome de fluor s'est progressivement affirmé comme un élément clé, voire indispensable dans le développement de médicaments. Son introduction permet souvent d'améliorer les propriétés des substances actives et donc de diminuer les doses nécessaires ainsi que les effets indésirables grâce à une meilleure sélectivité.

Des fluorures inorganiques aux composés organiques fluorés

La fluoroapatite dans la prévention des caries dentaires

Les ions fluorures sont naturellement présents dans le corps humain et contribuent à la résistance osseuse ainsi qu'au renforcement de l'émail dentaire. C'est d'ailleurs pour cette propriété que l'atome de fluor est célèbre auprès du grand public : les publicitaires ont popularisé la maxime « *Le fluor, c'est bon pour les dents* ». Cette phrase manque toutefois de précision et mérite d'être discutée, à commencer par le terme fluor qui désigne soit l'atome soit, par abus de langage, le fluor moléculaire, F_2 , gaz toxique et extrêmement réactif. Les ions fluorures, naturellement apportés en très faible quantité par les aliments (principalement les eaux minérales, le thé mais aussi certains poissons) réagissent avec l'hydroxyapatite ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), principal constituant de l'émail dentaire, et forment de la fluoroapatite ($Ca_5(PO_4)_3F$). Deux principaux effets bénéfiques, conséquences de cette précédente transformation, sont reconnus : inhiber des bactéries cariogènes et favoriser la minéralisation. Cependant, et à l'instar de toute substance exogène ingérée par le corps humain, un taux d'ions fluorures trop important peut avoir des conséquences dramatiques. Un excès peut provoquer chez l'adulte une fragilisation osseuse et chez l'enfant une fluorose dentaire. Cette pathologie se caractérise à un stade peu avancé par la formation de taches irréversibles et blanches sur les dents. De nombreux adolescents ont été touchés

par la fluorose à la fin du siècle dernier. Depuis, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) recommande l'apport d'ions fluorures à dose faible, contrôlée et régulée en fonction de l'âge [1]. Ainsi des limites sont fixées pour chaque tranche d'âge et aucun apport ne doit être réalisé avant l'âge de six mois.

Composés inorganiques et organiques fluorés naturels

Si la lutte pour une meilleure hygiène dentaire nécessite de recourir à des dérivés fluorés inorganiques, les médicaments ainsi que tous les composés employés pour la santé sont des molécules organiques. Deux paradoxes se cachent derrière cet état de fait. Le premier est le très faible nombre et la faible abondance de composés organiques naturels fluorés malgré une forte présence de l'atome de fluor (13^e élément) dans la croûte terrestre (*figure 1*) [2]. Le deuxième paradoxe est la grande toxicité de ces composés. Les plantes qui les produisent, présentes essentiellement dans l'hémisphère sud, sont de véritables poisons pour les troupeaux d'animaux qui les ingèrent. L'explication la plus probante réside dans la toxicité du fluoroacétate, principal composé naturel fluoré, qui s'insère de façon irréversible dans le cycle de Krebs et bloque ce dernier, c'est-à-dire le processus de la respiration cellulaire.

Malgré toutes ces données assez contradictoires, l'atome de fluor a trouvé une place de choix dans la palette des chimistes médicaux en raison des fortes modifications qu'il apporte aux molécules qui le portent.

Biosynthèse et synthèse des molécules organiques fluorées

Le très faible nombre de composés organiques fluorés provient de la faible solubilité des sources inorganiques de cet élément (fluor spar CaF_2 , cryolite Na_2AlF_6 ...) dans l'eau et les milieux physiologiques, ce qui représente un frein

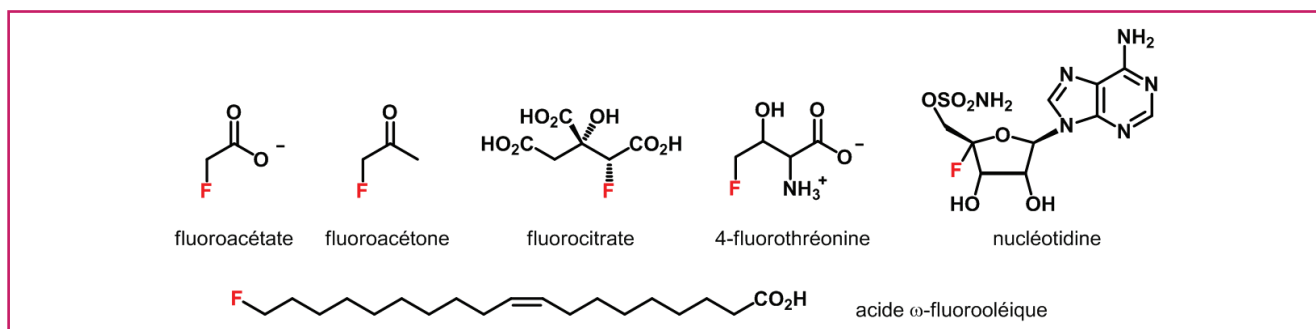


Figure 1 - Principaux composés naturels fluorés.

naturel à leur incorporation dans les systèmes biologiques. Le groupe de O'Hagan est parvenu à isoler une enzyme capable d'incorporer des sources d'anion fluorure et de produire ainsi des métabolites fluorés [3]. La seule source de briques organiques fluorées reste néanmoins l'apanage des chimistes organiciens dont les efforts remarquables ont conduit à la préparation d'une multitude de composés fluorés inédits.

Importance de l'atome de fluor dans les médicaments

Principales modifications physico-chimiques induites par cet halogène

L'atome de fluor occupe une place très particulière dans la classification périodique qui lui confère la plus grande électronégativité connue ainsi qu'une taille assez petite, caractérisée par un rayon de van der Waals compris entre ceux de l'hydrogène et de l'oxygène. Ainsi, la liaison carbone-fluor est très forte, polarisée et faiblement polarisable. De plus, l'introduction d'un atome de fluor et surtout d'un groupe fluoré peut fortement augmenter la lipophilie de la molécule qui le porte. Cela est presque toujours vrai lorsque le groupe fluoré est porté par un noyau aromatique, mais doit être nuancé lorsqu'il s'agit d'une chaîne aliphatique. Parmi d'autres conséquences remarquables de la présence de ce motif halogéné, il convient de citer les profondes modifications conformationnelles et électroniques induites non seulement par l'atome de fluor mais aussi par des groupes perfluoroalkyles.

Conséquences sur les propriétés biologiques des molécules

Ces modifications physico-chimiques peuvent entraîner des conséquences positives sur l'activité biologique [4]. La première est la protection vis-à-vis de l'oxydation métabolique des positions carbonées contiguës et adjacentes portant cet halogène. C'est la conséquence de la force de liaison C-F, difficile à cliver notamment par les cytochromes P-450. Cette propriété, très souvent utilisée pour la décoration des noyaux aromatiques, permet ainsi, en ralentissant la dégradation métabolique, de diminuer les doses nécessaires. La deuxième conséquence, complémentaire de la précédente, est l'augmentation de la lipophilie des molécules, ce qui assure un meilleur transport vers la cible notamment pour le passage de la paroi cellulaire. Enfin, la petite taille de l'atome de fluor permet de construire des molécules, mimées de composés bioactifs, sans modification stérique trop importante

afin de ne pas nuire à la reconnaissance par le site actif de la protéine. Par contre, les profondes modifications électroniques (comme la diminution de la basicité des amines ou l'augmentation de l'acidité des alcools et acides) peuvent permettre par exemple d'améliorer les interactions stabilisantes dans le site actif et ainsi de générer des molécules plus actives que leurs homologues non fluorées.

Notion de bioisostérie

Au fur et à mesure de l'amélioration des connaissances, certaines règles empiriques ont été établies et servent souvent de repère pour le « drug design ». Ainsi les fonctions organiques clés possèdent un équivalent fluoré. On parle alors de bioisostère, c'est-à-dire d'un groupe qui change peu la taille et la structure de celle que l'on veut mimer mais qui *a priori* modifiera favorablement l'activité de la molécule (figure 2). Ainsi, une fonction alcool peut être remplacée au profit d'un atome de fluor, une fonction éther par un groupe CF_2 , un amide par un fluoro vinyl...

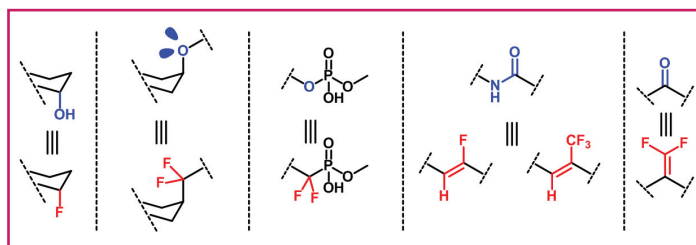


Figure 2 - Quelques exemples de groupes fluorés bioisostères.

Même si le rôle exact des atomes de fluor dans l'activité d'un composé n'est pas toujours clairement identifié ni compris, leur introduction induit presque systématiquement un changement important dans les molécules.

Quelques exemples de médicaments fluorés et de leur mode d'action

Deux exemples de médicaments parmi les plus anciens et les plus emblématiques ont été choisis afin d'illustrer la suite du propos.

Les fluorocorticoïdes

La fluoration des corticoïdes, molécules d'origine stéroïdienne utilisées dans le traitement des inflammations, a été le premier exemple de l'apport positif du fluor en médecine. La fluoration de la position 9 s'est avérée particulièrement

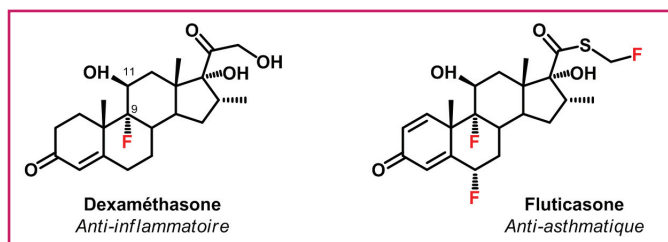


Figure 3 - Deux exemples de fluorocorticoïdes.

efficace et incontournable (figure 3). Tous les médicaments de cette famille possèdent invariablement et *a minima* un atome de fluor sur cette position. Plusieurs explications de cet effet convergent : la position 11 est à la fois moins oxydable (ce qui diminue les effets secondaires) et l'acidité de l'hydrogène porté par l'oxygène accrue, la lipophilie est exacerbée tandis que la modification conformationnelle du cycle A permet une meilleure reconnaissance par les cibles.

Le 5-fluorouracile

Cette molécule est le premier anticancéreux fluoré, commercialisé dans les années 1960 et toujours utilisé dans les traitements de certaines tumeurs, notamment celles du sein et du colon. Son mécanisme d'action consiste en une inhibition de la thymidylate synthase. Cette enzyme convertit la désoxyuridine en désoxythymidine, constituant de l'ADN des cellules (figure 4). Il s'agit d'une étape de méthylation, après incorporation de l'uracil, qui s'opère par le recrutement d'un cofacteur (l'acide tétrahydrofolique, source de méthylène) suivi par une étape d'élimination. Lorsque le fluorouracil est incorporé à la place de l'uracil, l'étape d'élimination est inhibée par la présence de l'atome de fluor, provoquant l'arrêt de ce phénomène biologique et donc de la prolifération des cellules cancéreuses.

Bilan des médicaments fluorés commercialisés

Même s'il y a des variables en fonction des pays, il est communément admis qu'environ 20 % des médicaments mis sur le marché possèdent au moins un atome de fluor. Par exemple, le médicament le plus vendu aux États-Unis en 2008, l'atorvastatine, est un composé fluoré. Pour toutes les grandes classes de pathologies, un ou plusieurs médicaments fluorés sont à la disposition des prescripteurs. Cette tendance s'accroît ainsi que la complexité des groupes fluorés associés. On peut trouver sur internet une liste exhaustive de ces médicaments [5].

Les anesthésiques

Ces composés particuliers ont une place à part dans le domaine de la santé mais sont des outils indispensables dans la panoplie des molécules organiques utilisées en médecine.

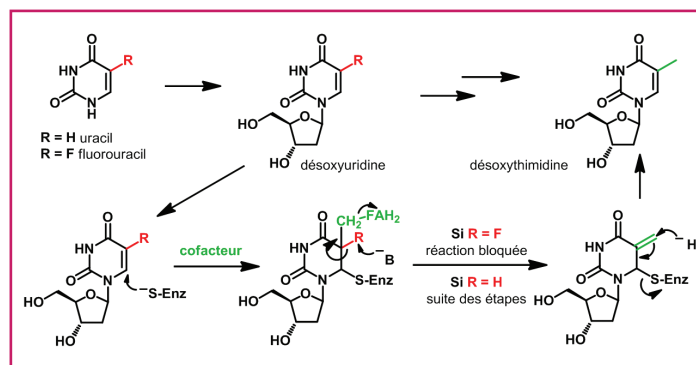


Figure 4 - Mécanisme d'action du fluorouracile.

En chirurgie, les anesthésiques par inhalation viennent souvent compléter les anesthésiques intraveineux. La figure 5 illustre l'évolution des molécules pour lesquelles la proportion d'atomes de fluor est en augmentation constante, permettant de proposer des composés toujours plus efficaces, aux effets indésirables réduits. Leur structure permet notamment de contrôler à la minute près la durée de l'anesthésie grâce aux propriétés apportées par l'atome de fluor (volatilité, taille adaptée aux récepteurs du cerveau...).

Agents de tamponnement rétinien

Le décollement de la rétine provient de la séparation des deux feuillets qui la composent par accumulation de liquide entre eux. Le traitement est chirurgical et consiste à cicatrifier et colmater les trous et les déchirures rétiniennes. Très souvent, une bulle de gaz peut être introduite dans l'œil pour obturer provisoirement les trous et déchirures et appuyer sur la rétine pendant la cicatrisation (figure 6). Les gaz utilisés sont en général fluorés. Dans le cas de déchirements rétinien complexes, une vitrectomie est alors réalisée et la cavité est remplie avec un liquide perfluoré (perfluorodécane, perfluorooctane) pour favoriser la réapplication rétinienne [6]. Dans certains cas, des huiles silicones peuvent également être utilisées. En particulier, une huile silicone lourde (Oxane HD®, mélange d'une oléfine mixte fluorée et hydrogénée et d'huile silicone) a été développée pour favoriser le tamponnement interne temporaire [7].

Imagerie médicale et TEP

Imagerie TEP

La tomographie par émission de positons (TEP) est une méthode d'imagerie médicale permettant de visualiser *in vivo* des phénomènes physiologiques. Elle est basée sur l'injection au patient de molécules marquées avec des radioisotopes émetteurs de positons. Les molécules utilisées en routine clinique sont des composés incorporant du fluor 18, un isotope

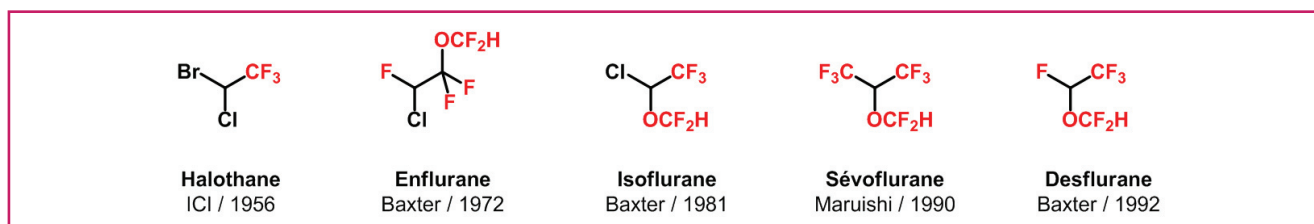


Figure 5 - Principaux anesthésiques gazeux.

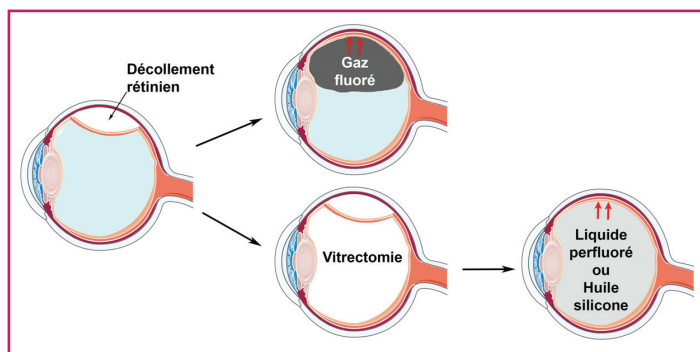
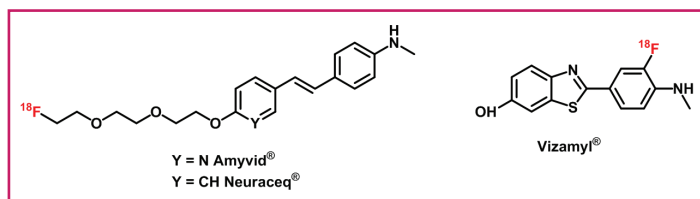


Figure 6 - Tamponnement rétinien.

non naturel du fluor, produit à l'aide d'un cyclotron [8]. La principale utilisation clinique de cette technique d'imagerie est l'oncologie via l'utilisation de [^{18}F]FDG (fluorodéoxyglucose). La grande sensibilité de la méthode permet de détecter des tumeurs à des stades précoces ainsi que d'éventuelles disséminations métastatiques. Cependant, l'imagerie TEP connaît un intérêt croissant en neurologie. Ainsi la [^{18}F]fluorodopa est non seulement utilisée dans la détection de certaines tumeurs cérébrales, mais également dans la détection de la perte fonctionnelle des terminaisons des neurones dopaminergiques dans le diagnostic de la maladie de Parkinson. Plus récemment, les molécules marquées au fluor 18 sont très étudiées pour le diagnostic des maladies neurodégénératives et trois radiotraceurs permettant de visualiser les plaques β -amyloïdes impliquées dans la maladie d'Alzheimer ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès des instances européennes (EMA) et américaines (FDA) (figure 7) [9].

Figure 7 - Radiotraceurs TEP pour l'imagerie des plaques β -amyloïdes.

Agents de contraste pour l'échographie

L'échographie est une technique d'imagerie médicale très répandue, mais du fait du contraste insuffisant de certains tissus, certains examens sont plus délicats à réaliser. Par conséquent, des agents de contraste, réflecteurs efficaces des ultrasons, ont été développés pour faciliter certains diagnostics. Les microsphères gazeuses sont de très bons réflecteurs des ondes sonores. L'injection de microbulles gazeuses dans les veines du patient permet d'obtenir un meilleur contraste sans risque associé. Cependant, il est nécessaire que ces microbulles possèdent une persistance *in vivo* suffisante pour être efficace. Ainsi, des microsphères réalisées à partir de gaz perfluorés, peu solubles dans l'eau (C_3F_8 , SF_6 , C_6F_{14}), encapsulés dans une enveloppe composée de lipides, protéines

ou polymères ont montré une persistance intravasculaire suffisante. Plusieurs agents de contraste basés sur cette technique sont actuellement mis sur le marché [10]. Ils sont entre autres utilisés pour le diagnostic d'anomalies cardiaques ou la détection de tissus anormaux [11].

Conclusion

L'introduction d'un atome de fluor dans une molécule organique permet clairement de moduler les propriétés de cet édifice moléculaire. Même si les effets ne sont pas bénéfiques « à coup sûr », nul doute que l'apport de cet halogène est bénéfique dans le domaine de la santé. Pour l'imagerie médicale, étape cruciale dans la détection de pathologies à un stade natif, l'atome de fluor est indispensable.

Références

- http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7db1d82db7f5636b56170f59e844dd3a.pdf
- O'Hagan D., Harper D.P., Fluorine-containing natural products, *J. Fluorine Chem.*, **1999**, *100*, p. 127.
- O'Hagan D., Schaffrath C., Cobb S.L., Hamilton J.T.G., Murphy C.D., Biochemistry: biosynthesis of an organofluorine molecule, *Nature*, **2002**, *416*, p. 279.
- Bégué J.-P., Bonnet-Delpon D., *Chimie bioorganique et médicinale du fluor*, CNRS Editions/EDP Sciences, **2005**.
- <http://njardarson.lab.arizona.edu/sites/njardarson.lab.arizona.edu/files/Fluorinated%20Pharmaceuticals3.pdf>
- Chiquet C., Thuret G., Perfluorocarbones liquides et chirurgie vitéo-rétinienne en 2011, *J. Fr. Ophthalmol.*, **2011**, *34*, p. 663.
- Pagot-Mathis V., Benouaich X., Mathis A., Rico-Lattes I., Dumoulin A., Tamponnement interne par huile de silicone lourde (Oxane Hd®) dans les décollements de rétine complexes, *J. Fr. Ophthalmol.*, **2006**, *29*, p. 137.
- Le Bars D., Fluorine-18 and medical imaging: radiopharmaceuticals for positron emission tomography, *J. Fluorine Chem.*, **2006**, *127*, p. 1488.
- Zhu L., Ploessi K., Kung H.F., PET/SPECT imaging agents for neurodegenerative diseases, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, p. 6683.
- Qin S., Caskey C.F., Ferrara K.W., Ultrasound contrast microbubbles in imaging and therapy: physical principles and engineering, *Phys. Med. Biol.*, **2009**, *54*, p. R27.
- Quaia E., Microbubble ultrasound contrast agents: an update, *Eur. Radiol.*, **2007**, *17*, p. 1995.



T. Billard

Thierry Billard

est directeur de recherche au CNRS à l'Institut de Chimie et Biochimie de Lyon (ICBMS, UMR 5246) et au CERMEP-Imagerie du vivant*.

Emmanuel Magnier

est directeur de recherche au CNRS à l'Institut Lavoisier de Versailles (UMR 8180)**.



E. Magnier

* Université Claude Bernard-Lyon 1, Bât. Raulin, 43 bd du 11 Novembre 1918, F-69622 Villeurbanne.

Courriel : thierry.billard@univ-lyon1.fr

** Université de Versailles-Saint-Quentin, ILV, Bât. Lavoisier, 45 avenue des États-Unis, F-78035 Versailles Cedex.

Courriel : emmanuel.magnier@uvsq.fr



CONGRÈS SCF 18
30 juin - 4 juillet 2018
Montpellier & Toulouse
www.scf18.fr

Introduction

I. Généralités à propos de l'atome de fluor

I.1. Caractéristiques de l'atome de fluor et propriétés des molécules fluorées

Depuis plusieurs décennies, l'atome de fluor attire grandement l'attention de la communauté scientifique en raison de ses propriétés remarquables. Parmi ces dernières peuvent notamment être citées son électronégativité notoire, qui s'avère être la plus élevée du tableau périodique sur l'échelle de Pauling ($\chi_F = 3,98$, contre $\chi_C = 2,55$; $\chi_O = 3,44$; $\chi_{Cl} = 3,16$), mais également sa petite taille, ainsi que sa faible polarisabilité. Ces caractéristiques contribuent à l'importante polarisation de la liaison C-F du carbone sp^3 (δ^+) vers le fluor (δ^-), lui attribuant un caractère partiellement ionique, dont découle une très forte énergie de liaison. (Pour CH_3X : C-F : 108.3 kcal/mol ; C-H : 104.3 kcal/mol ; C-C : 88.8 kcal/mol ; C-Cl : 82.9 kcal/mol).¹

Du fait de ses spécificités, l'atome de fluor dispose d'une influence non négligeable sur les propriétés des molécules auxquelles il est lié. Cette faculté à moduler lesdites propriétés est tout particulièrement bien illustrée par l'exemple de la lipophilie, qui peut être fortement impactée par la présence de groupements fluorés. Pour ce qui est des composés aromatiques, ou plus généralement des systèmes possédant des électrons π , la substitution d'un atome d'hydrogène par un motif fluoré mène typiquement à une augmentation de la lipophilie de la molécule, ce qui se traduit par une hausse de son coefficient de partage entre l'octanol et l'eau P . Dans le cas précis du benzène, il en résulte ainsi un paramètre de Hansch π_x (où $\pi_x = \log P_{C_6H_5X} - \log P_{C_6H_6}$) positif, comme reporté dans le Tableau 1.²

X	π_x
F	0,14
CH ₃	0,56
CF ₃	0,88
OCH ₃	- 0,02
OCF ₃	1,04
SCH ₃	0,61
SCF ₃	1,44

Tableau 1 : Paramètres de Hansch π_x de benzènes monosubstitués

¹ Bégulé, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Chimie Bioorganique et Médicinale du Fluor*; Savoirs Actuels; EDP Sciences, **2005**.

² a) Ojima, I. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*; Wiley-Blackwell, **2009**. b) Hansch, C.; Leo, A.; Unger, S. H.; Kim, K. H.; Nikaitani, D.; Lien, E. J. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207–1216.

Au contraire, pour les chaînes aliphatiques, la tendance inverse est globalement observée: la fluoration d'alcane débouche généralement sur une diminution de la valeur du $\log P$ (Tableau 2).^{1,3}


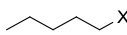
R-X	$\log P_{R-H}$	$\log P_{R-F}$	$\log P_{R-F} - \log P_{R-H}$
	1,81	0,75	- 1,06
	3,11	2,33	- 0,78

Tableau 2 : $\log P$ de composés aliphatiques

La lipophilie n'est néanmoins pas la seule propriété moléculaire sur laquelle l'incorporation d'un atome de fluor influe. En effet, du fait de sa nature fortement électro-négative précédemment évoquée, la présence de cet atome se traduit par des modifications drastiques de l'acidité ou la basicité des groupements fonctionnels voisins.



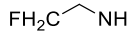

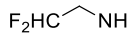
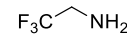

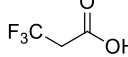
Amines	pK_a	Alcools	pK_a
	10,7		16,0
	9,0		12,4
	7,3	Acides carboxyliques	pK_a
	5,7		4,9
			3,1

Tableau 3 : Influence du fluor sur le pK_a d'amines, d'alcools et d'acides carboxyliques

Ainsi, comme en témoignent les valeurs de pK_a reportées dans le Tableau 3, la fluoration tend à diminuer grandement la basicité des amines, et à augmenter notablement l'acidité des alcools et des acides carboxyliques.⁴

Il est intéressant de mentionner que l'atome de fluor peut être exploité en tant qu'isostère de l'atome d'hydrogène ou du groupement hydroxyle, principalement pour des raisons stériques : la valeur de son rayon de Van de Waals est effectivement intermédiaire entre ceux de l'hydrogène et de l'oxygène (F: 1,47 Å; H: 1,20 Å; O: 1,52 Å).¹ Cependant, ce type de substitution impacte le moment dipolaire de la molécule et peut aussi aboutir à une

³ Haynes, W. M. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 92nd ed.; CRC Press: Boca Raton, **2011**.

⁴ a) Morgenthaler, M.; Schweizer, E.; Hoffmann-Röder, A.; Benini, F.; Martin, R. E.; Jaeschke, G.; Wagner, B.; Fischer, H.; Bendels, S.; Zimmerli, D.; Schneider, J.; Diederich, F.; Kansy, M.; Müller, K. *ChemMedChem* **2007**, *2*, 1100–1115. b) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359–4369.

transformation de la conformation de la molécule de départ. Ce phénomène est notamment observé lors du remplacement du méthyle du méthoxybenzène par un groupement CF_3 . En effet, si le méthoxybenzène adopte usuellement une conformation plane, ce n'est pas le cas du trifluorométhoxybenzène, pour lequel le motif OCF_3 se trouve hors du plan de l'aromatique, présentant un angle diédral C C O C pouvant aller jusqu'à 90° .⁵

Globalement, l'atome de fluor se révèle donc être un outil attractif pour la conception de molécules bioactives. Effectivement, grâce à l'ensemble des caractéristiques préalablement détaillées, l'introduction de groupements fluorés sur un composé organique représente un bon moyen d'ajuster certains de ses paramètres pharmacocinétiques, dont sa biodisponibilité (via, entre autres, le contrôle de sa capacité à passer les membranes cellulaires, très dépendante de sa lipophilie et de son pK_a), sa stabilité métabolique, ou encore sa sélectivité à l'encontre d'une cible donnée.^{6,7}

Par conséquent, les molécules fluorées sont naturellement très plébiscitées dans les domaines de la chimie médicinale et de l'agrochimie.

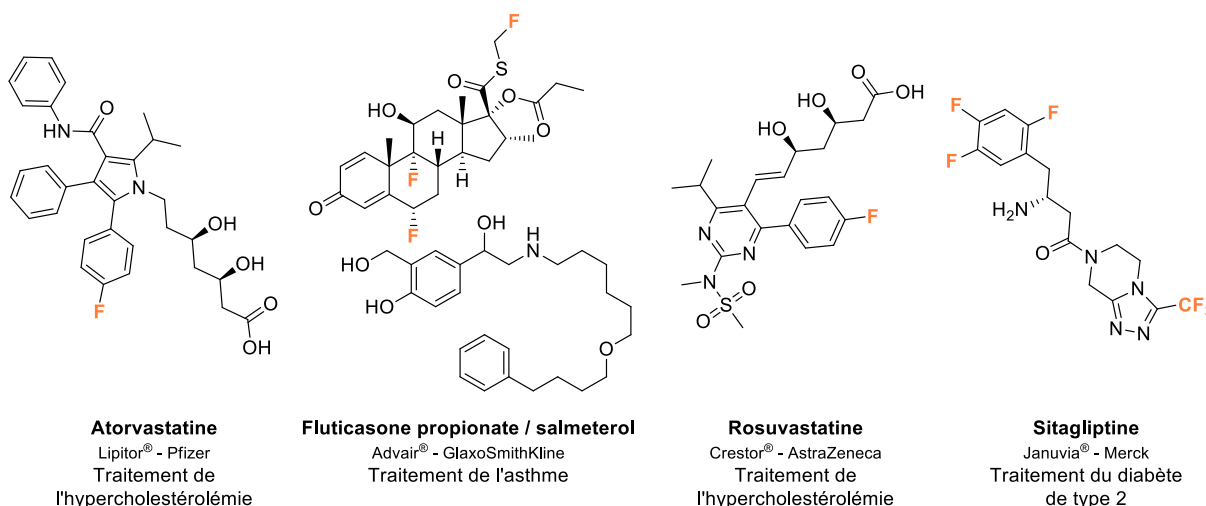


Figure 1 : Médicaments fluorés les plus vendus depuis 1996 (2012)

⁵ a) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330. b) Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637–643.

⁶ Pour une sélection de revues à propos du fluor en chimie médicinale et en agrochimie, voir : a) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359–4369. b) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881–1886. c) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Soroichinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432–2506. d) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315–8359. e) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422–518. f) Maienfisch, P.; Hall, R. G. *Chim. Int. J. Chem.* **2004**, *58*, 93–99. g) Jeschke, P. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570–589. h) Theodoridis, G. Chapter 4 Fluorine-Containing Agrochemicals: An Overview of Recent Developments. In *Advances in Fluorine Science*; Elsevier, **2006**; Vol. 2, pp 121–175.

Ainsi, il a été estimé qu'en 2010, 20% des médicaments présents sur le marché contenaient au moins un atome de fluor.⁷ Qui plus est, en 2016, trente-six de ces molécules figuraient parmi les deux-cent médicaments les plus vendus aux Etats-Unis.⁸ On retrouve également quatre composés fluorés dans la liste des dix-huit médicaments les plus vendus depuis 1996 publiée par Forbes en 2012, dont, en tête, le Lipitor, développé par Pfizer (Figure 1).⁹

Quant aux produits agrochimiques, les molécules fluorées représentaient 30 à 40% de ceux présents sur le marché en 2006.¹⁰ On trouve parmi eux une majorité d'herbicides, des insecticides, et des fongicides.^{6g} Trois d'entre eux sont listés sur la Figure 2.

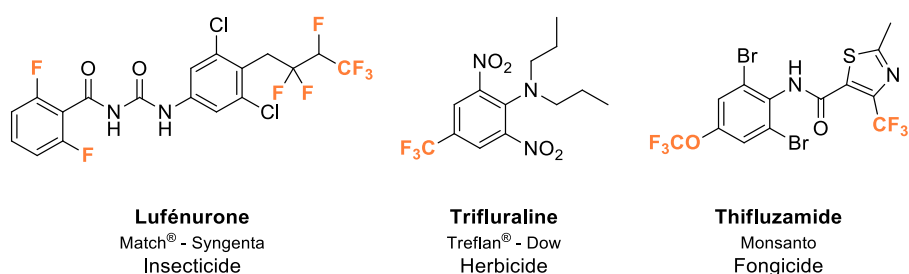


Figure 2 : Exemples de produits agrochimiques fluorés

I.2. Présence de l'atome fluor dans notre environnement

I.2.1. Composés inorganiques

Etant donné le grand intérêt des molécules incluant des atomes de fluor, il est légitime de s'interroger sur les ressources naturelles à disposition pour cette catégorie de composés. Le fluor est le treizième élément le plus abondant de la croûte terrestre, représentant environ 0.065% de cette dernière ; les minéraux la composant constituent la grande majorité du fluor naturel. Peuvent être notamment citées la fluorine, ou fluorite (CaF_2), prépondérante, ainsi que la cryolite (Na_3AlF_6) et les fluorapatites (dont $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$).¹¹ On retrouve aussi du fluor dans les eaux souterraines, principalement via le lessivage des roches précédemment évoquées, mais à des teneurs bien moins élevées, du fait de la faible solubilité des fluorures minéraux dans l'eau. A titre d'exemple, l'eau de mer contient seulement 1,3 ppm de fluorures, contre 19 000 ppm de chlorures.¹²

⁷ O'Hagan, D. J. *Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1071–1081.

⁸ a) McGrath, N. A.; Brichacek, M.; Njardarson, J. T. *J. Chem. Educ.* **2010**, *87*, 1348–1349. b) Njardarson Web site : <http://njardarson.lab.arizona.edu/content/top-pharmaceuticals-poster> (consulté en avril 2018).

⁹ King, S. The Best Selling Drugs Since 1996 - Why AbbVie's Humira Is Set To Eclipse Pfizer's Lipitor. *Forbes*. **2013**.

¹⁰ Thayer, A. M. *Chem. Eng. News* **2006**, *84*, 15–24.

¹¹ Atwood, D. A. Fluorine: Inorganic Chemistry. In *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, **2006**.

¹² Harper, D. B.; O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123–133.

De plus, le volcanisme contribue à l'émission de fluor dans l'atmosphère, principalement sous forme d'acide fluorhydrique HF.¹³

La plus exploitée de ces sources de fluorures reste néanmoins la fluorine, qui est à l'origine de la grande majorité de la production industrielle de HF, dont est issu, directement ou non, l'essentiel des molécules fluorées commerciales (Figure 3).¹⁴

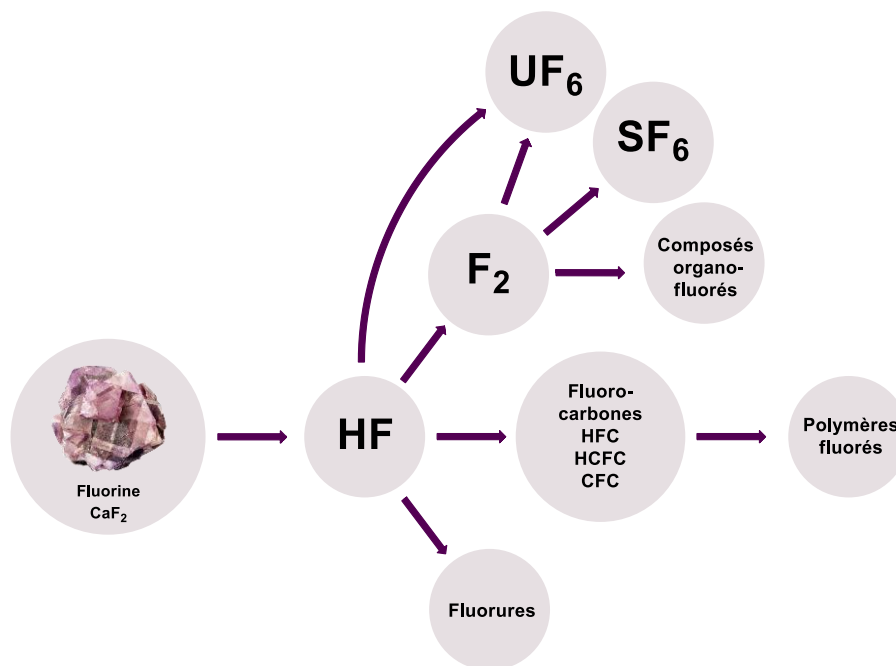


Figure 3 : Production de molécules fluorées à partir de la fluorine

En effet, l'obtention d'acide fluorhydrique ouvre notamment la porte à la synthèse du fluor élémentaire F_2 . Celui-ci est principalement utilisé pour l'enrichissement de l'uranium, conjointement avec HF, ainsi que pour la production de SF_6 . Le fluor gazeux est également exploité pour la génération de certains composés organofluorés, tels que NF_3 , ClF_3 , ou encore le Selectfluor. En outre, divers fluorocarbones, dont des hydrofluorocarbones (HFC), hydrochlorofluorocarbones (HCFC) et chlorofluorocarbones (CFC), sont obtenus au moyen de l'acide fluorhydrique. Ces derniers peuvent par ailleurs donner accès à des polymères fluorés, dont le polytétrafluoroéthylène, plus connu sous le nom de Téflon®. Pour finir, HF peut aussi être converti en d'autres fluorures, qu'ils soient métalliques (NaF) ou organiques (R_4NF , $HF.pyr$, $Et_3N.3HF$).

¹³ D'Alessandro, W. Human Fluorosis Related to Volcanic Activity: A Review; WIT Press, 2006; Vol. 1, pp 21–30.

¹⁴ Aigueperse, J.; Mollard, P.; Devilliers, D.; Chemla, M.; Faron, R.; Romano, R.; Cuer, J. P. Fluorine Compounds, Inorganic. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2000.

I.2.2. Composés organiques

Si les composés inorganiques fluorés sont bien représentés dans la nature, ce n'est pas pour autant le cas de leurs analogues organiques. En effet, ceux-ci sont bien plus rares, ayant été identifiés dans un nombre réduit de plantes et de microorganismes.^{12,15}

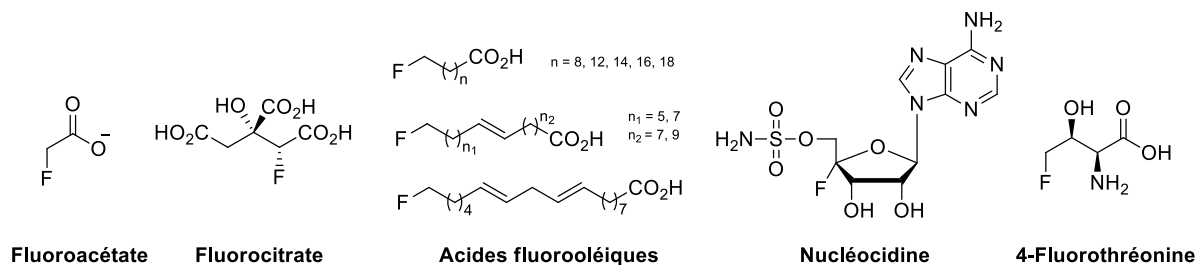


Figure 4 : Principales molécules organiques fluorées naturelles

Le fluoroacétate, qui est le plus répandu d'entre eux, ainsi que le fluorocitrate et les acides fluorooléiques sont issus de plantes et arbustes appartenant majoritairement au genre *Dichapetalum*, que l'on retrouve dans le sud, le centre et l'ouest de l'Afrique, mais aussi en Australie. La nucléocidine, quant à elle, est produite par la bactérie *Streptomyces calvus*, elle-même isolée dans des échantillons de terre en Inde.

Les mécanismes de biosynthèse de ces molécules sont à ce jour encore incertains. Néanmoins, leur compréhension a pu progresser avec la découverte de la fluorinase, une enzyme présente dans la bactérie *Streptomyces cattleya*, capable de catalyser la fluoration de la S-adénosylméthionine (SAM), menant à la formation subséquente de fluoroacétate, et de la 4-fluorothréonine (Schéma 1).¹⁶

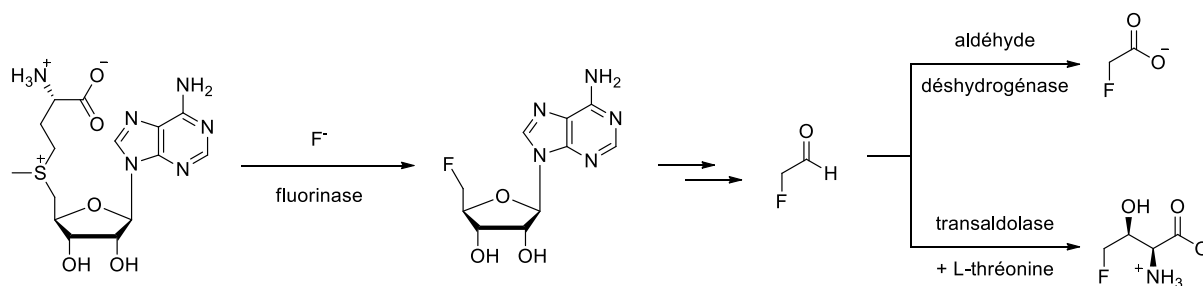


Schéma 1 : Biosynthèse du fluoroacétate et de la 4-fluorothréonine

I.3. Influence de l'atome de fluor en synthèse organique

Comme il l'a été mentionné précédemment, les molécules organiques fluorées présentent un intérêt notable, en particulier dans les domaines de l'agrochimie et de la chimie médicinale, du

¹⁵ O'Hagan, D.; Harper, D. B. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127–133.

¹⁶ a) O'Hagan, D.; Schaffrath, C.; Cobb, S. L.; Hamilton, J. T. G.; Murphy, C. D. *Nature* **2002**, *416*, 279–279. b) Murphy, C. D.; Schaffrath, C.; O'Hagan, D. *Chemosphere* **2003**, *52*, 455–461. c) O'Hagan, D.; Deng, H. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 634–649.

fait de leurs propriétés d'exception. Toutefois, devant la faible abondance de ce type d'espèces dans la nature, le développement de composés bioactifs porteurs d'un ou plusieurs atomes de fluor repose essentiellement sur les épaules des chimistes. Cependant, leur synthèse est loin d'être anodine : en effet, les caractéristiques remarquables du fluor entrent encore une fois en jeu, et peuvent ainsi bouleverser les schémas classiques de réactivité, de sélectivité ou même impacter certains mécanismes réactionnels.¹⁷

I.3.1. Impact sur la réactivité

La réactivité peut notamment être modifiée dans deux contextes différents : le transfert d'un groupement fluoré sur un substrat, ou la fonctionnalisation de composés porteurs d'atomes de fluor.

I.3.1.1. Introduction de motifs fluorés

Concernant l'introduction de motifs fluorés, la formation de liaisons C(aryl)-CF₃ par couplage au palladium représente un exemple parlant de changement notable de réactivité imputable à l'atome de fluor. En effet, si la construction de liaisons C-C par ce type de méthode est monnaie courante en synthèse organique, la réalisation de telles réactions pour la trifluorométhylation s'est révélée être tout particulièrement délicate, l'étape d'élimination réductrice étant fortement défavorisée d'un point de vue thermodynamique (Schéma 2).

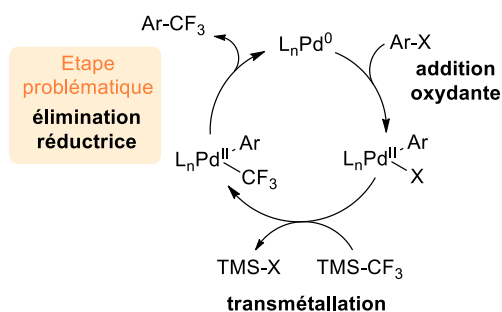
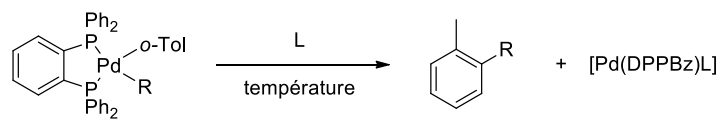


Schéma 2 : Formation de liaisons C(aryl)-CF₃ par catalyse au palladium

Ceci peut être expliqué par l'importante électronégativité du groupement CF₃, qui confère un caractère ionique stabilisant à la liaison Pd(II)-C. Ainsi, dans des conditions similaires, le complexe A (Tableau 4) donne accès au produit méthylé correspondant en quelques minutes à

¹⁷ a) Orsi, D. L.; Altman, R. A. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 7168–7181. b) Cahard, D.; Bizet, V. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 135–147.

90 °C, tandis qu'aucune trace de trifluorométhylbenzène n'est observée après plusieurs jours à 130 °C dans le cas du complexe **B** (Tableau 4).¹⁸



	R	L	T° (°C)	t _{1/2} (min)
Complexe A	CH ₃	DPPBz	90	< 5
Complexe B	CF ₃	PPh ₃	130	Pas de réaction

Tableau 4 : Influence du fluor sur l'étape d'élimination réductrice d'un couplage au palladium (DPPBz = 1,2-Bis(diphénylphosphino)benzène)

Les systèmes catalytiques usuels ne suffisant pas à la mise en place de ces réactions dans des conditions suffisamment douces pour éviter la formation de produits secondaires indésirables, des procédures alternatives, basées sur l'utilisation de ligands spécifiques ou sur la génération d'un complexe de Pd(IV) intermédiaire ont cependant été proposées.¹⁹

I.3.1.2. Réactivité des substrats fluorés

Une autre perspective intéressante à aborder est celle de la réactivité des composés d'ores et déjà porteurs d'atomes de fluor. Si l'implication des atomes en question peut contribuer à rendre le déroulement de certaines réactions difficile, elle peut également bien favoriser d'autres, dont, par exemple, certains réarrangements sigmatropiques [3,3].²⁰ Ainsi, réaliser un réarrangement de Claisen à partir du cinnamyl vinyl éther requiert des conditions dures (chauffage à 190 °C pendant 6h en tube scellé),²⁰ tandis que la même réaction arrive à son terme en 1h à 80 °C lorsque que le substrat est substitué par deux atomes de fluor en α de l'éther d'énol (Schéma 3).²¹

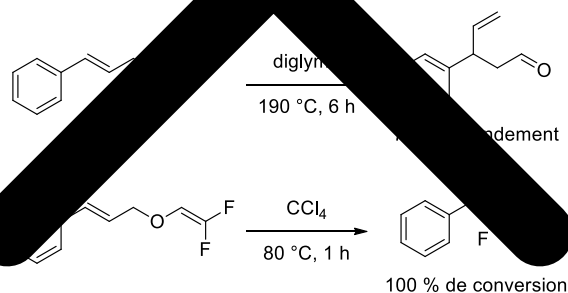


Schéma 3 : Réarrangement de Claisen du cinnamyl vinyl éther et de son analogue difluoré

¹⁸ a) Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **2004**, *23*, 3398–3416. b) Hartwig, J. F. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1936–1947.

¹⁹ a) Grushin, V. V.; Marshall, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4632–4641. b) Grushin, V. V.; Marshall, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12644–12645. c) Ball, N. D.; Kampf, J. W.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2878–2879. d) Cho, E. J.; Senecal, T. D.; Kinzel, T.; Zhang, Y.; Watson, D. A.; Buchwald, S. L. *Science* **2010**, *328*, 1679–1681.

²⁰ Burgstahler, A. W.; Gibbons, L. K.; Nordin, I. C. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4986–4989.

²¹ Metcalf, B. W.; Jarvi, E. T.; Burkhart, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2861–2864.

II. Le motif SCF₃, groupement émergent d'intérêt

II.1. Propriétés des molécules porteuses du groupement SCF₃

Comme expliqué dans la partie I, l'atome de fluor dispose de qualités attractives pour la mise au point de molécules bioactives. Durant ces dernières années, d'autres motifs fluorés ont également été évalués dans l'optique d'accéder à des espèces témoignant d'une activité biologique. Parmi eux se démarque le groupement SCF₃ : celui-ci a ainsi récemment attiré l'attention de bon nombre de groupes de recherche à travers le monde.²⁶ Cet engouement est majoritairement justifié par le paramètre de Hansch dudit groupement : s'élevant à 1,44, il est significativement plus important que ceux des groupes CF₃ ou OCF₃ (Tableau 1). De ce fait, les molécules le portant peuvent voir augmenter notablement leur lipophilie, et représentent donc des candidats d'intérêt pour la conception de principes actifs disposant d'une capacité accrue à traverser les membranes cellulaires, mais aussi d'une biodisponibilité améliorée.

Dans ce contexte, plusieurs molécules bioactives incluant le motif SCF₃ ont été développées durant les dernières décennies (Figure 5).

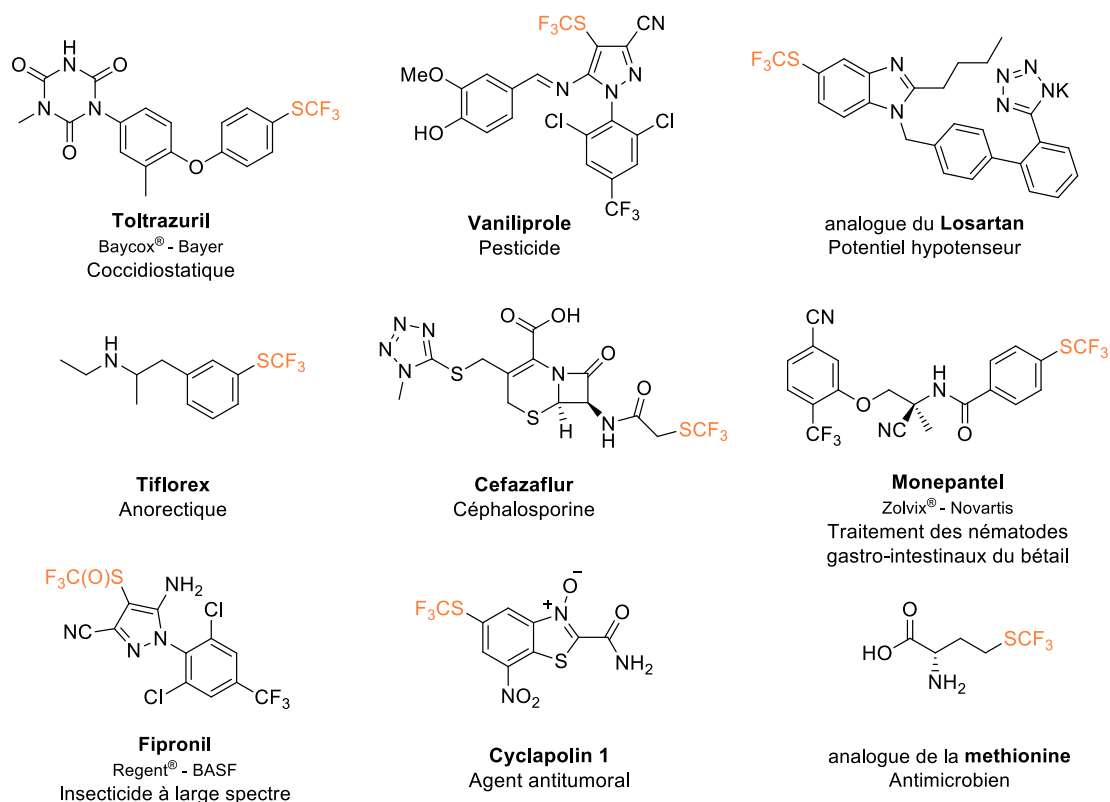


Figure 5 : Exemples de molécules SCF₃ témoignant d'une activité biologique

²⁶ Pour une sélection de revues à propos du développement de la chimie du groupement SCF₃, voir : a) Tlili, A.; Billard, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6818–6819. b) Toulgoat, F.; Alazet, S.; Billard, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2415–2428. c) Xu, X.-H.; Matsuzaki, K.; Shibata, N. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731–764. d) Barata-Vallejo, S.; Bonesi, S.; Postigo, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7150–7182. e) Toulgoat, F.; Billard, T. Toward CF₃S Group. In *Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds*; Elsevier, **2017**; pp 141–179.

Celles-ci témoignent de propriétés biologiques variées : certaines sont exploitées en agrochimie (insecticides, pesticides), d'autres en chimie médicinale (antibiotiques, hypotenseur, etc.).²⁷

Il est néanmoins important de préciser que, malgré leur activité démontrée, peu d'entre elles sont présentes sur le marché. Qui plus est, pour ce qui est des médicaments effectivement commercialisés, leur usage est à ce jour limité aux animaux (Baycox®, Zolvix®).

II.2. Méthodes d'introduction du groupement SCF₃

Considérant leur intérêt, de nombreuses stratégies permettant l'obtention de molécules SCF₃ ont naturellement été décrites. Chronologiquement, des méthodes indirectes, impliquant un échange d'halogènes à partir de thioéthers halogénés, ou encore la trifluorométhylation de précurseurs soufrés ont été développées en premier lieu.^{26c,26e,28} Cependant, la difficulté d'accès aux substrats a motivé la mise au point de voies de synthèse plus simples, mais aussi plus générales, reposant sur l'introduction directe du motif SCF₃ sur une sélection de molécules (Schéma 9).²⁶

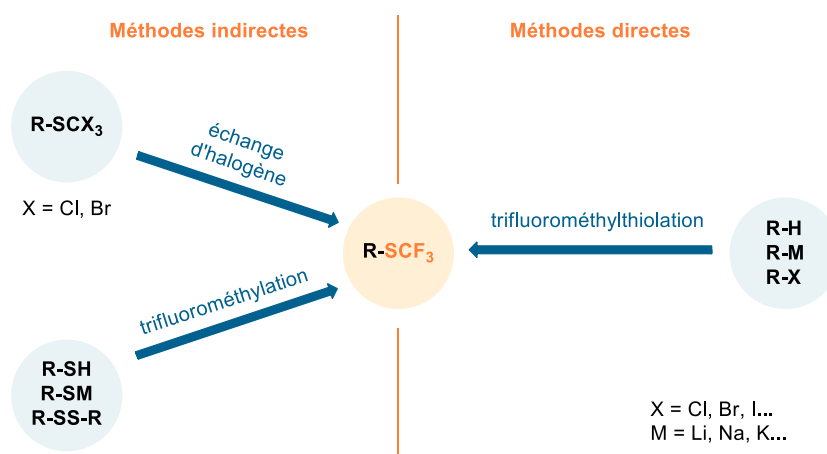


Schéma 9 : Voies de synthèse des molécules SCF₃

²⁷ a) Laczay, P.; Voros, G.; Semjen, G. *Int. J. Parasitol.* **1994**, *25*, 753–756. b) Pommier, P.; Keita, A.; Wessel-Robert, S. *Rev. Méd. Vét.* **2003**, 41–46. c) Huang, J.; Ayad, H. M.; Timmons, P. R. Preparation of 1-Aryl-5-(Arylalkylideneimino)Pyrazoles as Pesticides. EP 511845 (A1), November 4, **1992**. d) Yagupolskii, L. M.; Maletina, I. I.; Petko, K. I.; Fedyuk, D. V.; Handrock, R.; Shavaran, S. S.; Klebanov, B. M.; Herzig, S. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 97–94. e) Buntain, I. G.; Hatton, L. R.; Hawkins, D. W.; Pearson, C. J.; David, A. Derivatives of N-Phenylpyrazoles. EP0295117 (A1), December 14, **1988**. f) Silverstone, T.; Fincham, J.; Plumley, J. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1979**, *7*, 353–356. g) Counts, G. W.; Gregory, D.; Zeleznik, D.; Turck, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1977**, *11*, 708–711. h) Aswapokee, N.; Neu, H. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, *15*, 444–446. i) Ducray, P.; Gauvry, N.; Pautrat, F.; Goebel, T.; Fruechtel, J.; Desaulles, Y.; Weber, S. S.; Bouvier, J.; Wagner, T.; Froelich, O.; Kaminsky, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2935–2938. j) Zygmunt, W. A.; Tavormina, P. A. *Can. J. Microbiol.* **1966**, *12*, 143–148. k) McInnes, C.; Mazumdar, A.; Mezna, M.; Meades, C.; Midgley, C.; Scaerou, F.; Carpenter, L.; Mackenzie, M.; Taylor, P.; Walkinshaw, M.; Fischer, P. M.; Glover, D. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 608–617.

²⁸ Pour une sélection d'exemples de construction indirecte du motif SCF₃, voir : a) Wakselman, C.; Tordeux, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4047–4051. b) Koshechko, V. G.; Kiprianova, L. A.; Fileleeva, L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6677–6678. c) Billard, T.; Langlois, B. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6865–6868. d) Billard, T.; Large, S.; Langlois, B. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 65–68. e) Yasui, H.; Yamamoto, T.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 186–189. f) Straathof, N. J. W.; Tegelbeckers, B. J. P.; Hessel, V.; Wang, X.; Noël, T. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4768–4773.

Le SF₅ : un groupe fluoré à grand potentiel

Le SF₅, un groupe fluoré émergent

Le groupe pentafluorosulfanyl (SF₅) fait partie des groupes fluorés dits émergents. Bien que découvert dans les années 1950, il ne connaît un engouement exponentiel que depuis les vingt dernières années. Souvent appelé « super CF₃ », il est comparé à ce dernier par ses propriétés physico-chimiques proches mais exacerbées. Le groupe SF₅ possède une géométrie unique de type octaédrique et un large volume. Sa haute lipophilie permet l'amélioration de la capacité de perméation des membranes cellulaires avec les récepteurs biologiques, et sa forte électro-négativité lui confère une grande stabilité métabolique. Toutes ces propriétés font du groupe SF₅ une alternative intéressante au groupement CF₃ en tant que bioisostère, en particulier dans le développement de médicaments [1].

Des domaines d'application variés

Le potentiel thérapeutique observé pour les molécules contenant le motif SF₅ est souvent équivalent, sinon meilleur que celles disposant d'un motif CF₃ [2] comme, par exemple, pour la SF₅-méfloquine évaluée pour son activité antipaludique [3]. Le caractère fortement électro-attracteur du groupe SF₅ est également mis à profit en chimie des matériaux pour la synthèse de matrices à cristaux liquides utilisés par exemple dans les écrans LCD [4] (figure 1). Ainsi le groupe SF₅, fortement polaire et électro-attracteur, permet d'améliorer la tension de seuil des cristaux liquides, comme l'indique la valeur d'anisotropie diélectrique Δε de 12,0 pour SF₅ vs 8,6 pour CF₃ [5]. En agrochimie, des « analogues SF₅ » de la trifluraline se sont avérés jusqu'à cinq fois plus puissants que le produit original [6].

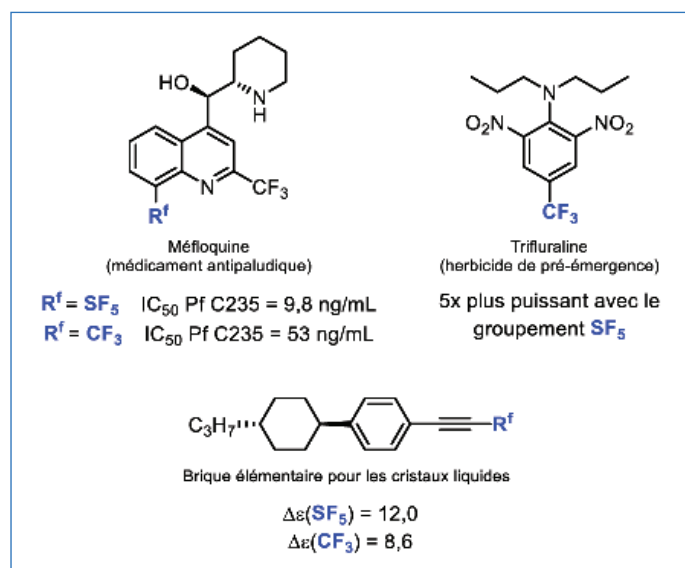


Figure 1 - Composés SF₅ d'intérêt.

Accès au motif SF₅ et applications en synthèse

À ce jour, les méthodes de construction et d'introduction du motif SF₅ sont encore peu nombreuses et reposent principalement sur des réactions de fluoration oxydante de composés soufrés pour la

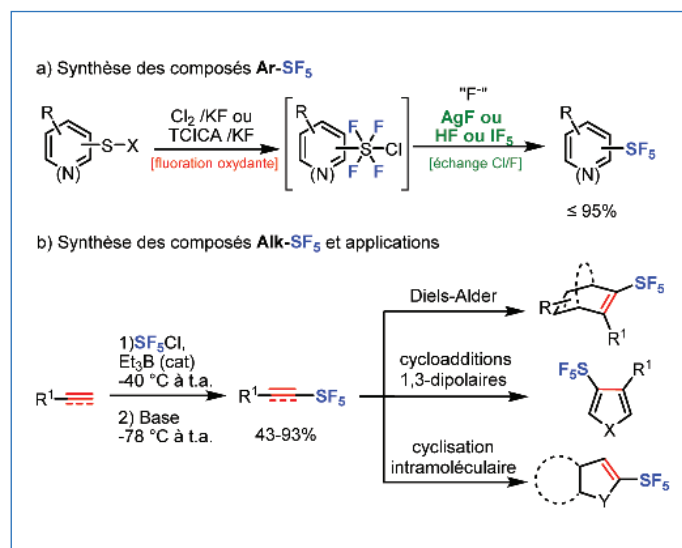


Figure 2 - Principales méthodes de synthèse des composés SF₅.

synthèse de composés aromatiques et hétéroaromatiques Ar-SF₅ [7] (figure 2a). Pour cela, il est nécessaire d'utiliser un oxydant très puissant comme le dichlore gazeux (Cl₂) en présence de fluorure de potassium (KF). Plus récemment, l'utilisation de l'acide trichloroisocyanurique (TCICA) – un oxydant solide d'ordinaire utilisé comme désinfectant – a permis de rendre cette méthode plus accessible. Les composés SF₄Cl obtenus sont très sensibles à l'humidité et une étape d'échange Cl/F doit être réalisée avec des sources de fluorure comme AgF, HF ou IF₅, par exemple, pour obtenir les composés ArSF₅. Une autre stratégie consiste en une introduction directe du motif SF₅ via l'utilisation de gaz commerciaux tels que le SF₅Cl et plus récemment le SF₆, principalement pour la synthèse d'alcènes et d'alcynes-SF₅ [8-9] (figure 2b). La méthode la plus utilisée consiste à réaliser une addition radicalaire d'un groupement •SF₅ grâce à l'utilisation de triéthylborane (Et₃B) qui permet d'initier la réaction radicalaire. Ces « alcynes-SF₅ » représentent des briques moléculaires facilement valorisables pour accéder à des structures plus complexes telles que des hétérocycles via des réactions de cyclisation ou de cycloaddition [10]. L'engouement grandissant pour l'utilisation du groupe SF₅ en chimie médicinale nous a encouragé à explorer la synthèse d'indoles 2-SF₅, car les indoles sont des structures privilégiées que l'on retrouve dans de nombreux produits naturels (sérotonine, tryptophane, etc.). Les indoles 2-SF₅ sont obtenus dans des conditions douces avec une grande tolérance fonctionnelle (nitrile, ester, OCF₃...) permettant d'obtenir une trentaine d'exemples, dont un analogue de la donaxine (aussi appelé gramine), un alcaloïde indolique que l'on retrouve dans les graminées [11] (figure 3a). Nous avons ensuite déterminé expérimentalement des propriétés physico-chimiques telles que les pKa (acidité du NH de l'indole) et LogP et comparé avec d'autres indoles fluorés, permettant ainsi de confirmer que le SF₅ est plus électro-attracteur qu'un groupement CF₃ (pKa (NH) = 24,44 pour SF₅ vs 26,76 pour CF₃) et qu'il apporte également une lipophilie plus marquée (LogP = 3,8 pour SF₅ vs 3,5 pour CF₃). De plus, des études d'analyses calorimétriques à balayage DSC (méthode d'analyse

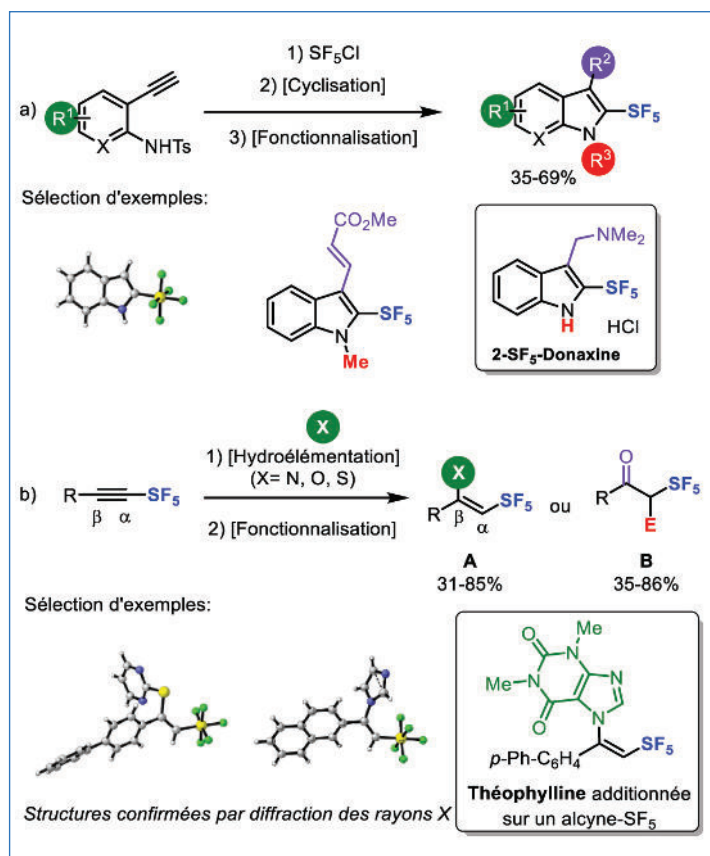


Figure 3 - Alcyne SF₅ comme brique moléculaire.

thermique) nous ont appris que ces composés étaient stables thermiquement et que le procédé de synthèse était sûr. L'indole SF₅ présente une exothermie à 165 °C pour une enthalpie de -1 180 kJ/kg, bien au-delà des 40 °C utilisés pour sa synthèse. Enfin, des tests biologiques de toxicité de Ames [12] ont été réalisés et ont montré que ces composés ne présentent aucun potentiel mutagène, ce qui est une première étape vers leur incorporation dans de futurs candidats médicaments.

Plus récemment, nous avons démontré que les alcynes-SF₅ sont d'excellents partenaires électrophiles et nous avons développé des réactions d'hydroélémentation régio- et stéréosélectives d'alcynes-SF₅ avec des nucléophiles azotés, oxygénés et soufrés, permettant alors l'accès à des motifs vinyl-SF₅ tels que des énamines **A** ainsi que la formation de cétones fonctionnalisées **B** [13] (figure 3b). La réaction conduit à la formation d'un unique régio- et stéréoisomère **A** avec introduction du nucléophile exclusivement en position β du groupe SF₅. Une large gamme de nucléophiles s'est révélée compatible avec cette méthode, permettant l'accès à près d'une cinquantaine de dérivés de configuration β,Z exclusivement, confirmé par la diffraction des rayons X.

De la même manière, il est possible de greffer des molécules issues du monde du vivant comme des briques élémentaires de

l'ADN (adénine) ou la théophylline contenue dans les feuilles de thé, ce qui pourrait mener, à terme, à la synthèse de principes actifs plus sélectifs. Une étude théorique a également permis de mieux appréhender la réactivité particulière des alcynes SF₅, telle qu'une polarisation forte de l'alkyne (délocalisation de charge Δq = 0,39e pour le SF₅ contre 0,22e pour l'homologue CF₃ vers le carbone α de l'alkyne), une forte répulsion stérique du SF₅ (ΔE_{Pauli} = 520,5 kJ/mol en α contre 484,9 kJ/mol en β, ce qui correspond à l'encombrement du motif SF₅ qui bloque l'addition de nucléophiles en position α du groupe SF₅) et des orbitales frontières plus accessibles (E_{LUMO} = -1,17 eV pour SF₅ contre -1,04 eV pour CF₃) [13]. Cette compréhension plus fine de la réactivité des « alcynes SF₅ » est une étape essentielle pour le développement de composés R-SF₅ toujours plus complexes, plus sélectifs et à haute valeur ajoutée.

Cette chimie du groupe SF₅ est en plein essor et de nombreuses évolutions sont à prévoir à très court terme. Des études de métabolisation et de biodégradation de composés R-SF₅ ont été menées en 2018 [14] et semblent indiquer que des bactéries de type *Pseudomonas* que l'on retrouve couramment dans l'environnement peuvent dégrader ces composés R-SF₅ avec libération de fluorures. Ces résultats préliminaires sont très encourageants pour de futures applications de ce groupement fluoré émergent dans de nombreux produits bioactifs.

[1] R. Kordnezhadian *et al.*, Chemistry of pentafluorosulfanyl derivatives and related analogs: from synthesis to applications, *Chem. Eur. J.*, **2022**, *28*, e202201491.

[2] M. Sani, M. Zanda, Recent advances in the synthesis and medicinal chemistry of SF₅ and SF₄ Cl compounds, *Synthesis* **2022**, *54*, p. 4184-209.

[3] P. Wipf *et al.*, Synthesis and biological evaluation of the first pentafluorosulfanyl analogs of mefloquine, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, p. 4163-65.

[4] J.M.W. Chan, Pentafluorosulfanyl group: an emerging tool in optoelectronic materials, *J. Mater. Chem. C*, **2019**, *7*, 12822.

[5] P. Kirsch, M. Bremer, M. Heckmeier, K. Tarumi, Liquid crystals based on hypervalent sulfur fluorides: pentafluorosulfuranyl as polar terminal group, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, p. 1989-92.

[6] D.S. Lim, J.S. Choi, C.S. Pak, J.T. Welch, Synthesis and herbicidal activity of a pentafluorosulfanyl analog of trifluralin, *J. Pestic. Sci.*, **2007**, *32*, p. 255-259.

[7] M. Magre, S. Ni, J. Cornella, (Hetero)aryl-S^{VI} fluorides: synthetic development and opportunities, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, *61*, e202200904.

[8] G. Haufe, Synthesis and application of pentafluorosulfanylation reagents and derived aliphatic SF₅-containing building blocks, *Tetrahedron*, **2022**, *109*, 132656.

[9] A. Tlili, A. Taponard, Transformer un gaz à effet de serre en produit à forte valeur ajoutée, *L'Act. Chim.*, **2023**, *480*, p. 59-60.

[10] L. Popek, T.M. Nguyen, N. Blanchard, D. Cahard, V. Bizet, Synthesis and further use of SF₅-alkynes as platforms for the design of more complex SF₅-containing products, *Tetrahedron*, **2022**, *117-118*, 132814.

[11] V. Debrauwer *et al.*, Synthesis and physicochemical properties of 2-SF₅-(aza)indoles, a new family of SF₅ heterocycles, *ACS Org. Inorg. Au*, **2021**, *1*, p. 43-50.

[12] M. De Méo, Le test d'Ames ou Mutatest, *La Gazette du Laboratoire*, **1997**, *20*.

[13] L. Popek *et al.*, Regio- and stereoselective hydroelementation of SF₅-alkynes and further functionalizations, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2023**, *62*, e202300685.

[14] M. Saccomanno *et al.*, Biodegradation of pentafluorosulfanyl-substituted aminophenol in *Pseudomonas* spp, *Biodegradation* **2018**, *29*, p. 259-270.

Cette fiche a été préparée par **Vincent BIZET***, chargé de recherche CNRS, **Lucas POPEK** et **David MATCHAVARIANI**, doctorants, Laboratoire LIMA UMR 7042 CNRS, Université de Haute-Alsace, Université de Strasbourg, Mulhouse (vbizet@unistra.fr).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par Jean-Pierre FOULON (jpfoulon@wanadoo.fr). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org.

Classification Périodique

légende

masse atomique en $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (1)

numéro atomique

nom

symbole (2)

notes : (1) basé sur le ^{12}C

(2) état physique du corps pur simple à 25°C et 1,013 bar :

Fe = solide ; O = gaz ; Br = liquide ; Te = préparé par synthèse

période	Classification Périodique																																														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18																													
I	1 1,0 H Hydrogène																	2 4,0 He Hélium																													
II	3 6,9 Li Lithium	4 9,0 Be Béryllium											5 10,8 B Bore	6 12,0 C Carbone	7 14,0 N Azote	8 16,0 O Oxygène	9 19,0 F Fluor	10 20,2 Ne Néon																													
III	11 23,0 Na Sodium	12 24,3 Mg Magnésium											13 27,0 Al Aluminium	14 28,1 Si Silicium	15 31,0 P Phosphore	16 32,1 S Soufre	17 35,5 Cl Chlore	18 39,9 Ar Argon																													
IV	19 39,1 K Potassium	20 40,1 Ca Calcium	21 45,0 Sc Scandium	22 47,9 Ti Titane	23 50,9 V Vanadium	24 52,0 Cr Chrome	25 54,9 Mn Manganèse	26 55,8 Fe Fer	27 58,9 Co Cobalt	28 58,7 Ni Nickel	29 63,5 Cu Cuivre	30 65,4 Zn Zinc	31 69,7 Ga Gallium	32 72,6 Ge Germanium	33 74,9 As Arsenic	34 79,0 Se Sélénium	35 79,9 Br Brome	36 83,8 Kr Krypton																													
V	37 85,5 Rb Rubidium	38 87,6 Sr Strontium	39 88,9 Y Yttrium	40 91,2 Zr Zirconium	41 92,9 Nb Niobium	42 95,9 Mo Molybdène	43 99 Tc Technétium	44 101,1 Ru Ruthénium	45 102,9 Rh Rhodium	46 106,4 Pd Palladium	47 107,9 Ag Argent	48 112,4 Cd Cadmium	49 114,8 In Indium	50 118,7 Sn Étain	51 121,8 Sb Antimoine	52 127,6 Te Tellure	53 126,9 I Iode	54 131,3 Xe Xénon																													
VI	55 132,9 Cs Césium	56 137,3 Ba Baryum	57 138,9 La Lanthane	72 178,5 Hf Hafnium	73 180,9 Ta Tantale	74 183,9 W Tungstène	75 186,2 Re Rhénium	76 190,2 Os Osmium	77 192,2 Ir Iridium	78 195,1 Pt Platine	79 197,0 Au Or	80 200,6 Hg Mercure	81 204,4 Tl Thallium	82 207,2 Pb Plomb	83 209,0 Bi Bismuth	84 210 Po Polonium	85 210 At Astaté	86 222 Rn Radon																													
VII	87 223 Fr Francium	88 226 Ra Radium	89 227 Ac Actinium	<table border="1"> <tr> <td>58 140,1 Ce Cérium</td> <td>59 140,9 Pr Praséodyme</td> <td>60 144,2 Nd Néodyme</td> <td>61 145 Pm Prométhium</td> <td>62 150,4 Sm Samarium</td> <td>63 152,0 Eu Europium</td> <td>64 157,3 Gd Gadolinium</td> <td>65 158,9 Tb Terbium</td> <td>66 162,5 Dy Dysprosium</td> <td>67 164,9 Ho Holmium</td> <td>68 167,3 Er Erbium</td> <td>69 168,9 Tm Thulium</td> <td>70 173,0 Yb Ytterbium</td> <td>71 175,0 Lu Lutétium</td> </tr> <tr> <td>90 232,0 Th Thorium</td> <td>91 231,0 Pa Protactinium</td> <td>92 238,0 U Uranium</td> <td>93 237,0 Np Neptunium</td> <td>94 242 Pu Plutonium</td> <td>95 243 Am Américium</td> <td>96 247 Cm Curium</td> <td>97 247 Bk Berkélium</td> <td>98 251 Cf Californium</td> <td>99 254 Es Einsteinium</td> <td>100 253 Fm Fermium</td> <td>101 256 Md Mendélévium</td> <td>102 254 No Nobélium</td> <td>103 257 Lr Lawrencium</td> </tr> </table>																58 140,1 Ce Cérium	59 140,9 Pr Praséodyme	60 144,2 Nd Néodyme	61 145 Pm Prométhium	62 150,4 Sm Samarium	63 152,0 Eu Europium	64 157,3 Gd Gadolinium	65 158,9 Tb Terbium	66 162,5 Dy Dysprosium	67 164,9 Ho Holmium	68 167,3 Er Erbium	69 168,9 Tm Thulium	70 173,0 Yb Ytterbium	71 175,0 Lu Lutétium	90 232,0 Th Thorium	91 231,0 Pa Protactinium	92 238,0 U Uranium	93 237,0 Np Neptunium	94 242 Pu Plutonium	95 243 Am Américium	96 247 Cm Curium	97 247 Bk Berkélium	98 251 Cf Californium	99 254 Es Einsteinium	100 253 Fm Fermium	101 256 Md Mendélévium	102 254 No Nobélium	103 257 Lr Lawrencium
58 140,1 Ce Cérium	59 140,9 Pr Praséodyme	60 144,2 Nd Néodyme	61 145 Pm Prométhium	62 150,4 Sm Samarium	63 152,0 Eu Europium	64 157,3 Gd Gadolinium	65 158,9 Tb Terbium	66 162,5 Dy Dysprosium	67 164,9 Ho Holmium	68 167,3 Er Erbium	69 168,9 Tm Thulium	70 173,0 Yb Ytterbium	71 175,0 Lu Lutétium																																		
90 232,0 Th Thorium	91 231,0 Pa Protactinium	92 238,0 U Uranium	93 237,0 Np Neptunium	94 242 Pu Plutonium	95 243 Am Américium	96 247 Cm Curium	97 247 Bk Berkélium	98 251 Cf Californium	99 254 Es Einsteinium	100 253 Fm Fermium	101 256 Md Mendélévium	102 254 No Nobélium	103 257 Lr Lawrencium																																		

(H Bépa, chimie PCSI)