

De nouveaux outils pour accéder aux molécules fluorées

Résumé L'atome de fluor est un élément incontournable et les molécules fluorées sont omniprésentes dans notre quotidien : des polymères (e.g. revêtement des poêles) aux médicaments, en passant par les composés agrochimiques. De par son importance, le domaine de la chimie du fluor est en constante évolution. Toutefois, des défis synthétiques persistent et suscitent un vif intérêt de la part de la communauté scientifique. En effet, parmi les objectifs clés dans ce domaine de recherche, il reste la quête d'outils plus respectueux de l'environnement (transformations plus écoresponsables, réactifs efficaces...). Cet article souligne comment la chimie du fluor et une des méthodes modernes de la chimie organique, qu'est l'activation d'une simple liaison C-H par les métaux de transition, peuvent être combinées et utilisées comme un outil moderne plus respectueux de l'environnement, avec notamment l'exemple de la synthèse de molécules contenant un motif SCF₃, motif important par sa forte lipophilie et ses applications, notamment en agrochimie. Enfin, de récents travaux pour la conception de nouveaux réactifs fluorés sont présentés. Leur élaboration est capitale puisque ces sources de fluor permettent d'introduire des motifs fluorés existants ou inédits sur des molécules, offrant un accès à des composés fluorés originaux à fort potentiel.

Mots-clés Chimie du fluor, activation de liaisons C-H, méthodologies de synthèse, transformations modernes et écoresponsables, catalyse homogène.

Abstract **New tools to access fluorinated molecules**

The fluorine atom is a key element present in our daily life. From synthetic fluorinated polymers such as the polytetrafluorethylene (PTFE) found in Teflon (pan's coating) to drugs (Lipitor®, Prozac®...) through agrochemicals, fluorinated molecules are key compounds. Due to its prime importance, the field of organofluorine chemistry is on continuous development. However, synthetic challenges remain and arouse a strong interest from the scientific community. Indeed, among the main objectives in that research field, there is the quest for more eco-compatible tools (eco-friendlier transformations, efficient reagents...). This article highlights how organofluorine chemistry and one of the modern methods in organic chemistry, namely the transition metal catalyzed C-H bond activation, might be combined to offer modern and eco-friendlier tools especially with the example of the synthesis of SCF₃-containing molecules, an important fluorinated moiety thanks to its high lipophilicity and its applications in agrochemicals for instance. Then recent works for the design of new fluorinated reagents are depicted. The access to new reagents is crucial since these fluorinated sources will allow the introduction of known or unprecedented fluorinated groups onto molecules, offering hence a new synthetic pathway towards original fluorinated compounds with strong potential.

Keywords Organofluorine chemistry, C-H bond activation, synthetic methodologies, eco-friendly transformations, homogeneous catalysis.

Molécules fluorées : intérêts et enjeux

La chimie organique est un outil incontournable, et la recherche fondamentale dans ce domaine fournit aux chercheurs de domaines variés les outils et éléments clés pour pouvoir développer leur recherche. Ceci a particulièrement été étudié pour la synthèse des dérivés organofluorés.

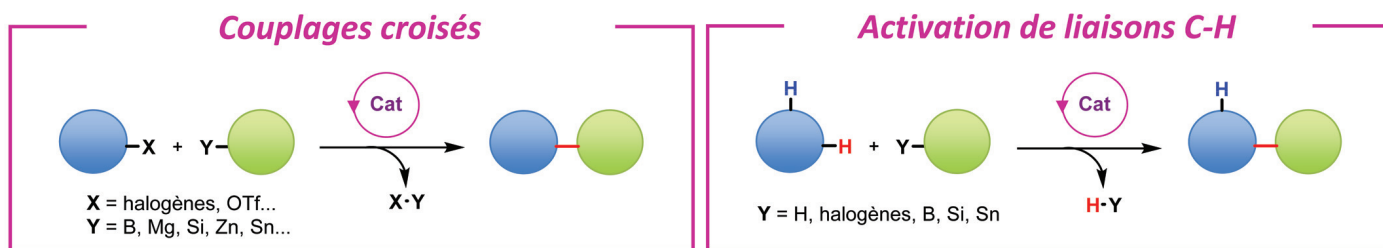
L'élément fluor en quelques mots

L'atome de fluor est un atome intrigant et omniprésent grâce à ses propriétés remarquables [1-2]. Parmi elles, sa forte électronégativité (atome le plus électronégatif de la classification périodique), son faible rayon de van der Waals (entre celui de l'atome d'hydrogène et de l'atome d'oxygène) et la force de la liaison C-F en font un élément incontournable. Ses propriétés intrinsèques permettent de modifier les propriétés physico-chimiques des molécules substituées par un atome de fluor ou un motif fluoré. Ainsi par exemple, le pKa des fonctions présentes à proximité de l'atome de fluor peut être modulé et la lipophilie modifiée. En conséquence, l'activité biologique de la molécule en sera impactée puisque la présence d'un motif fluoré peut jouer sur les processus de reconnaissance, d'interactions avec la cellule cible, sur le

passage des membranes lipidiques et la stabilité métabolique de la molécule.

Pourquoi s'intéresser au développement de nouveaux outils en chimie du fluor ?

Des polymères synthétiques fluorés comme le polytétrafluoréthylène (PTFE) qui constitue le téflon (revêtement des poêles) aux médicaments (Lipitor®, Prozac®...), en passant par les composés agrochimiques, les molécules fluorées sont incontournables. Leur importance n'est plus à démontrer et il est admis que 25 % des dérivés pharmaceutiques et 40 % des dérivés agrochimiques contiennent au moins un atome de fluor. Ceci contraste avec le nombre de molécules naturelles fluorées existantes estimé à moins d'une vingtaine. Dans ce contexte, la quête d'outils plus écoresponsables et efficaces est importante afin de répondre aux défis synthétiques persistants dans ce domaine. Au-delà des avancées incontournables qu'a permis le développement des couplages croisés, la fonctionnalisation directe d'une simple liaison C-H par un groupement fonctionnel catalysée par les métaux de transition a déjà apporté des solutions intéressantes pour lever des verrous synthétiques en chimie organique (figure 1) [3]. Cela a ainsi permis de nouvelles coupures rétrosynthétiques et le



Cat = métaux de transition

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Approche utilisée en milieu académique et industriel ● Réaction régiosélective ● Bonne tolérance fonctionnelle ● Substrats préfonctionnalisés ● Quantité stœchiométrique de déchets | <ul style="list-style-type: none"> ● Approche économe en atomes et étapes ● Nouvelles coupures rétrosynthétiques ● Substrats non préfonctionnalisés ● Défis en terme de réactivité ● Problème de régiosélectivité |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Figure 1 - Méthodes modernes pour fonctionnaliser les molécules.

développement d'approches plus respectueuses de l'environnement. En effet, en partant de substrats non préfonctionnalisés, les voies de synthèse sont plus économes en atomes, en étapes et génèrent aussi moins de déchets.

L'un de nos objectifs a donc été de combiner la catalyse homogène, et en particulier l'activation de liaisons C-H par les métaux de transition, avec la chimie du fluor afin d'accéder à des molécules fluorées inédites (dérivés comportant un motif SCF₃). Un deuxième axe de recherche a porté sur les réactifs fluorés, soit par la mise au point de voies de synthèse originales, soit par l'élaboration de réactifs inédits permettant l'introduction de motifs fluorés nouveaux.

Les molécules trifluorométhylthiolées, des composés d'intérêt

Le groupement SCF₃, un motif fluoré émergent [4]

Parmi les groupements fluorés, le motif SCF₃ est un groupement fluoré clé qui s'est avéré incontournable au cours des dernières années. En effet, son caractère électroattracteur et sa forte lipophilie (paramètre Hansch-Léon = 1,44) [5] le rendent très intéressant comme en témoignent le toltrazuril (antiprotozoaire) et le fipronil (insecticide), commercialisés respectivement par Bayer et BASF (figure 2). Toutefois, les voies synthétiques permettant d'accéder à des molécules trifluorométhylthiolées restent limitées en comparaison avec le nombre de méthodes permettant l'introduction d'un atome de fluor ou d'un groupement trifluorométhylé. En effet, ces molécules sont généralement obtenues par des approches classiques telles que la trifluorométhylation de dérivés soufrés ou la fonctionnalisation de molécules comportant un groupement fonctionnel sur leur squelette *via* des couplages croisés métallocatalysés. Aussi il apparaît comme primordial d'imaginer de nouvelles solutions qui permettront de fonctionnaliser une plus grande variété de molécules et dans des positions

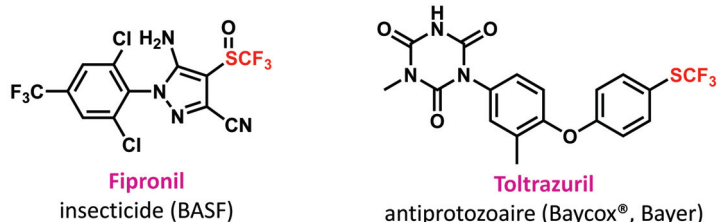


Figure 2 - Exemples de molécules d'intérêt présentant le motif SCF₃.

jusqu'alors difficiles, voire impossibles. Dans cette optique, nous avons choisi de privilégier la fonctionnalisation directe d'une liaison C-H par un réactif électrophile de SCF₃, élaborant ainsi des transformations répondant mieux aux critères de l'écocompatibilité.

Accès à de nouvelles molécules trifluorométhylthiolées

De par l'importance des molécules trifluorométhylthiolées, l'élaboration d'une approche unifiée permettant de fonctionnaliser des centres C(sp²) et C(sp³) par activation d'une liaison C-H a un intérêt indéniable et représente un défi à la fois en termes de réactivité et de sélectivité (figure 3). En effet, nous souhaitons trifluorométhylthioler une liaison C-H qui est non activée en comparaison avec une transformation mettant en jeu une liaison activée de type C-X (cf. figure 1, couplage croisé vs. activation de liaisons C-H). De plus, du fait du nombre de liaisons C-H présentes sur la molécule, pouvoir fonctionnaliser sélectivement une liaison C-H à une position donnée par un groupement SCF₃ est un défi de taille (utilisation de groupement directeur, cf. *vide infra*).

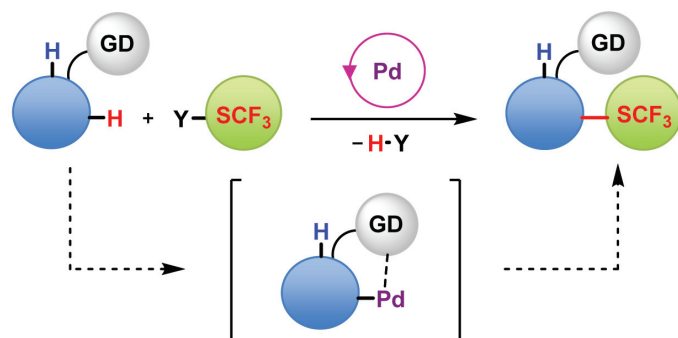


Figure 3 - Objectifs : élaboration d'une approche unifiée permettant la trifluorométhylthiolation des centres C(sp²) et C(sp³) par activation d'une liaison C-H (GD : groupement directeur).

Réaction de trifluorométhylthiolation de dérivés insaturés

Afin de développer un tel outil, nous avons porté notre attention sur la trifluorométhylthiolation d'un centre C(sp²) par fonctionnalisation d'une liaison C-H catalysée par les métaux de transition. Nous avons ainsi développé une nouvelle approche pour la formation d'une liaison oléfinique C(sp²)-SCF₃. En effet, les approches existantes reposent sur différentes approches métallocatalysées ou non qui conduisent

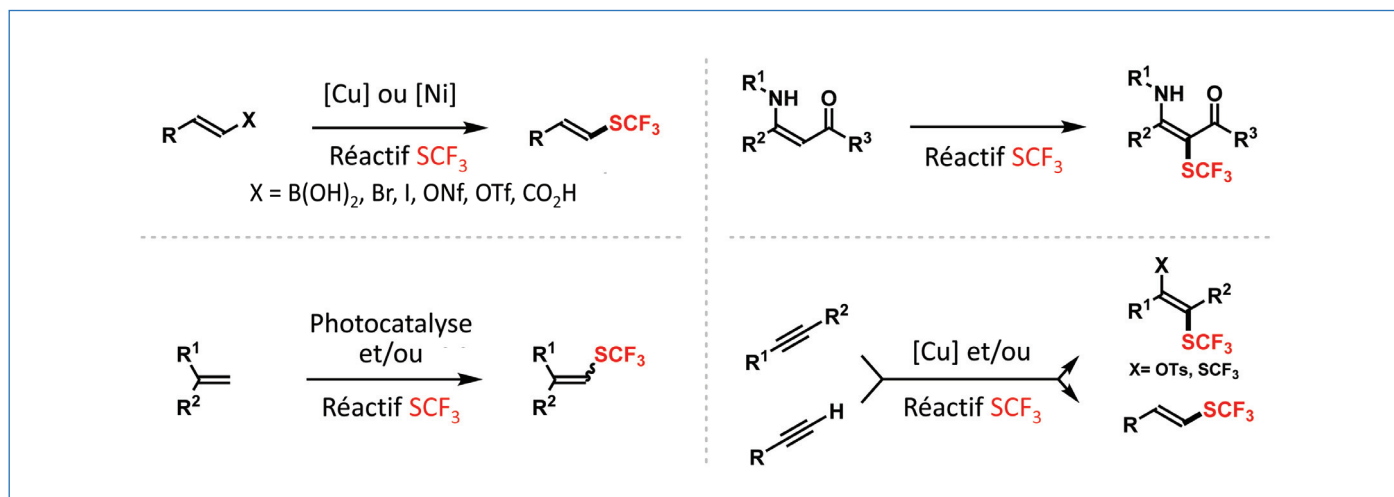


Figure 4 - État de l'art : oléfines trifluorométhylthiolées obtenues sous la forme de l'isomère *E* ou en mélange d'isomères *Z/E*.

généralement aux oléfines trifluorométhylthiolées sous la forme de l'isomère *E* ou en mélange d'isomères *Z/E* (figure 4).

Toutefois, si l'obtention sélective d'oléfines de stéréochimie *Z* est souhaitée, il est nécessaire d'inventer d'autres voies de synthèse ou de nouveaux outils. Dans ce contexte, nous avons choisi d'étudier la réaction de trifluorométhylthiolation de dérivés d'acrylamides pour lesquels deux liaisons C-H en position β peuvent être fonctionnalisées. Afin de s'assurer de la régiosélectivité de la transformation et d'obtenir sélectivement l'isomère *Z* souhaité, nous avons choisi d'utiliser un groupement fonctionnel installé au préalable sur la molécule qui va servir de groupement directeur (GD, figure 3) [6]. Ce groupement chélatant se coordonnera au métal de transition qui sera alors placé à proximité de la liaison C-H à fonctionnaliser, donnant ainsi lieu à la formation privilégiée de l'isomère *Z*. Il s'avère que l'amide dérivé de la 8-aminoquinoléine est un groupement directeur de choix (plus efficace) dans la transformation que nous avons étudiée. Aussi, après optimisation des conditions réactionnelles, l'acrylamide dérivé de la 8-aminoquinoléine substitué en position α par un groupement aromatique est fonctionnalisé sélectivement en position β par un groupement SCF_3 , via une catalyse au palladium en présence du réactif de Munavalli I [7]. Le réactif I est un réactif électrophile de SCF_3 , c'est-à-dire qu'il joue à la fois le rôle d'oxydant et de source de « SCF_3^+ » dans la réaction. Son utilisation a l'avantage de limiter le nombre d'espèces présentes dans le milieu réactionnel (ajout d'un oxydant additionnel non nécessaire), et la possibilité qu'il y ait des réactions secondaires indésirables s'en trouve ainsi réduite.

Dans ces conditions, un accès sélectif à des dérivés vinyliques trifluorométhylthiolés de configuration *Z* a été obtenu dans des conditions douces (80 °C) et en absence d'additifs (figure 4). Cette transformation est robuste puisque tolérante à l'eau et à l'oxygène et a permis d'obtenir des oléfines tri- et même tétra-substituées avec des rendements allant jusqu'à 89 % et une bonne tolérance fonctionnelle.

Ayant ce système catalytique en main, nous avons souhaité avoir un protocole général permettant de fonctionnaliser des liaisons $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$, en l'occurrence étendre cette transformation à la trifluorométhylthiolation de dérivés aromatiques. Ceci a été possible en modifiant légèrement la nature du groupement directeur et en travaillant à 120 °C au lieu de 80 °C (figure 5) [8].

Réaction de trifluorométhylthiolation de dérivés aliphatiques

En vue de développer une approche unifiée vers la synthèse de molécules trifluorométhylthiolées, nous nous sommes intéressés à la fonctionnalisation de dérivés aliphatiques par activation de liaisons C-H. En effet, la trifluorométhylthiolation de centres $\text{C}(\text{sp}^3)$ non activée par fonctionnalisation de liaisons C-H catalysée par les métaux de transition est un défi synthétique auquel nous avons répondu. En comparaison avec la fonctionnalisation des liaisons $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$, la fonctionnalisation de liaisons $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ qui sont non acides et n'ayant pas d'orbitales susceptibles d'interagir avec celles du métal sont plus difficiles à fonctionnaliser.

Dans cette optique et tenant compte de notre expérience dans le domaine, nous avons pu relever ce défi en développant une transformation palladocatalysée de trifluorométhylthiolation de liaisons $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ primaires. La fonctionnalisation de différentes classes de composés a été réalisée en utilisant également une source électrophile de SCF_3 (réactifs de Munavalli I et de Billard II) dans des conditions douces (70 °C, figure 5 p. 32) en présence d'un additif (PivOH). Ceci constitue une voie d'accès sélective pour la formation de liaisons $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-SCF}_3$ par activation de liaisons C-H sur des centres $\text{C}(\text{sp}^3)$ primaires [9].

Élaboration de nouveaux réactifs

Le développement de nouveaux réactifs permettant de fournir des outils inédits au domaine de la chimie du fluor est une question sur laquelle nous nous sommes penchés ces dernières années.

Dans les transformations précédemment décrites, le choix de la source de SCF_3 (réactif électrophile) a été crucial pour leur succès. Afin d'avoir un outil le plus efficace possible pour la réaction de trifluorométhylthiolation, nous avons envisagé d'élaborer une voie de synthèse alternative à celles connues. Cette nouvelle transformation devait répondre à deux objectifs distincts : un accès rapide et efficace à ces sources électrophiles en utilisant le moins d'étapes possibles, et la possibilité de synthétiser une bibliothèque de réactifs de type ArNSCF_3 dont les propriétés peuvent être modulées à volonté en fonction de la transformation visée.

Ainsi, en utilisant une source de SCF_3 nucléophile et facilement disponible (AgSCF_3) et non plus des sources électrophiles,

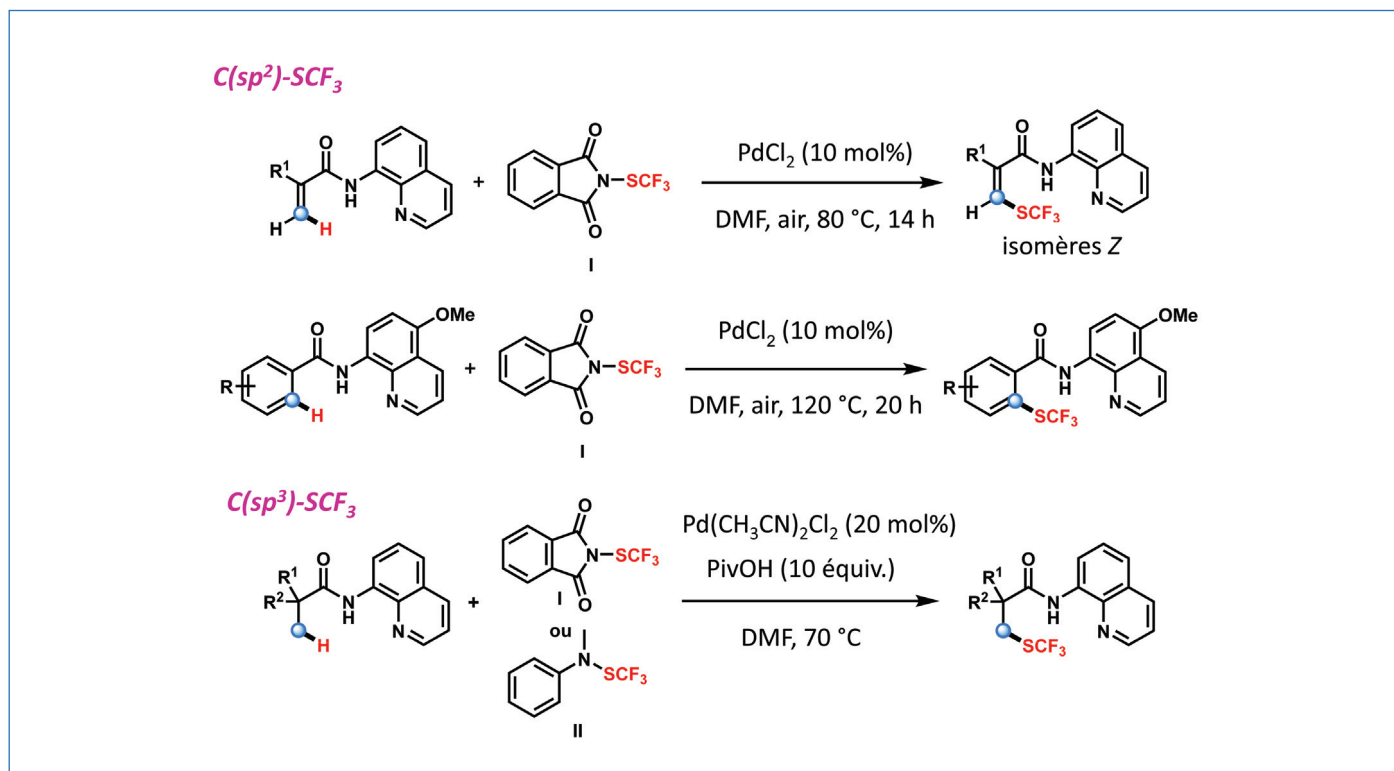


Figure 5 - Développement d'une nouvelle approche permettant la trifluorométhylthiolation de dérivés insaturés et aliphatiques.

elles-mêmes préparées à partir de AgSCF_3 en une ou plusieurs étapes, nous avons développé une voie de synthèse alternative qui, *via* une réaction « one-pot », permet d'obtenir en une étape les sources électrophiles correspondantes. En partant d'une simple amine, en présence d'un oxydant judicieusement choisi, le *N*-chlorosuccinimide, et de AgSCF_3 , un panel de molécules comportant une liaison N-SCF_3 a été synthétisé grâce à la diversité des amines disponibles utilisées dans cette transformation (figure 6) [10]. Par ailleurs, les molécules sont elles-mêmes intéressantes puisqu'un dérivé aromatique comportant un motif N-SCF_3 dénote une lipophilie plus marquée (paramètre Hansch-Léo = 1,50). De plus, des réactifs inédits,

sources de $\text{SCF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$ [11] et CHFMe [12], ont été aussi élaborés, permettant de synthétiser des molécules jusqu'alors inaccessibles (figure 6).

Défis et perspectives

Nous avons développé de nouvelles transformations basées sur l'activation de la liaison C-H et permettant d'accéder à des composés fluorés d'intérêt. Ce domaine est toujours à ces débuts car il reste de nombreux défis à relever afin de développer des transformations répondant aux nombreux critères de l'écocompatibilité. En particulier, la nécessité d'avoir un groupement directeur présent sur la molécule (étapes supplémentaires pour l'installer et l'enlever ou le modifier sur la molécule finale) et l'utilisation de catalyseurs à base de palladium constituent les principales limitations. Nous travaillons en ce sens pour développer de nouveaux outils, ce qui offrira de nouvelles perspectives d'avenir. Par ailleurs, nous avons mis au point de nouvelles voies de synthèse pour accéder à des réactifs fluorés inédits. Toutefois, la quête de réactifs toujours plus efficaces et sélectifs, moins onéreux et générant moins de déchets, est toujours un axe important de recherche que nous souhaitons continuer à développer par le futur. Il est raisonnable de penser que les avancées technologiques qui seront ainsi faites et les molécules fluorées qui seront alors accessibles auront un intérêt pour les domaines tels que l'agrochimie, la pharmacie ou les matériaux.

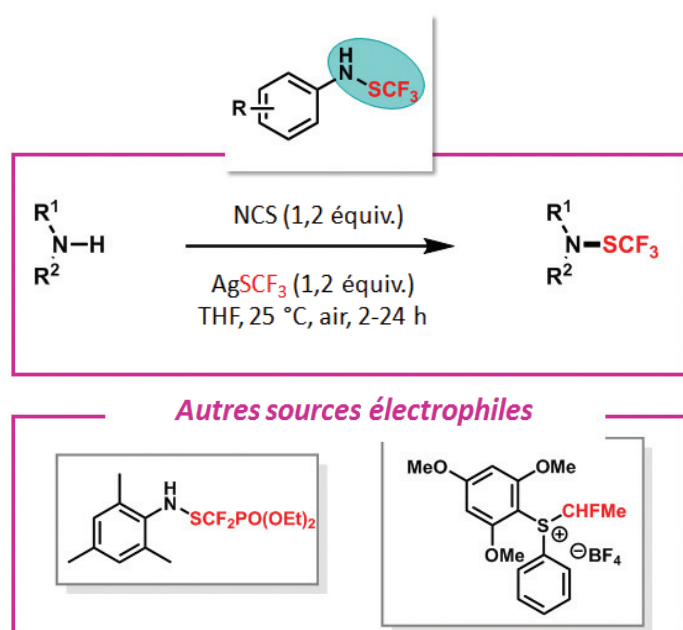


Figure 6 - Élaboration de nouvelles voies de synthèse et design de nouveaux réactifs électrophiles.

[1] « Fluorine chemistry » special issue, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, p. 563-1306.

[2] Dossier « Le fluor, un élément qui vous veut du bien », *L'Act. Chim.*, **2017**, *421*, p. 11-39.

[3] « C-H activation » special issue, *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, p. 8481-9520.

[4] Xu X.-H., Matsuzaki K., Shibata N., Synthetic methods for compounds having $\text{CF}_3\text{-S}$ units on carbon by trifluoromethylation, trifluoromethylthiolation, triflylation, and related reactions, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, p. 731.

[5] Hansch C. *et al.*, Aromatic substituent constants for structure-activity correlations, *J. Med. Chem.*, **1973**, *16*, p. 1207.

- [6] Sambiagio C. *et al.*, A comprehensive overview of directing groups applied in metal-catalysed C-H functionalisation chemistry, *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, *47*, p. 6603.
- [7] Zhao Q., Poisson T., Pannecoucke X., Bouillon J.-P., Besset T., Pd-catalyzed diastereoselective trifluoromethylthiolation of functionalized acrylamides, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, p. 5106.
- [8] Zhao Q. *et al.*, Pd-catalyzed trifluoromethylthiolation of unsaturated compounds: a general approach, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, *44*, p. 6167.
- [9] Xiong H.-Y., Besset T., Cahard D., Pannecoucke X., Palladium(II)-catalyzed directed trifluoromethylthiolation of unactivated C(sp³)-H bonds, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, p. 4204.
- [10] Xiong H.-Y., Pannecoucke X., Besset T., Oxidative trifluoromethylthiolation and thiocyanation of amines: a general approach to N-S bond formation, *Org. Chem. Front.*, **2016**, *3*, p. 620.
- [11] Xiong H.-Y., Pannecoucke X., Besset T., An electrophilic reagent for the direct introduction of the SCF₂PO(OEt)₂ group onto molecules, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, p. 13490.
- [12] Carbonnel E., Pannecoucke X., Besset T., Jubault P., Poisson T., An electrophilic reagent for the synthesis of OCHFMe-containing molecules, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, p. 2491.

Tatiana BESSET,
Chargée de recherche au CNRS,
laboratoire COBRA (UMR 6014),
Normandie Université, INSA Rouen.
**Lauréate de la Médaille de bronze
du CNRS en 2018, elle a reçu
la même année le prix Jeune
chercheur (prix « Jean-Pierre
Sauvage ») de la division Chimie
organique de la Société Chimique
de France.**

*tatiana.besset@insa-rouen.fr
www.bessetgroup.cnrs.fr ;
Twitter : @TatianaBesset

© Magali TENCE/CNRS Photothèque.



Search

Build

Insert

MODULAR LAB MANAGEMENT & NOTEBOOK SOLUTION

CENTRALIZE YOUR INVENTORY MANAGEMENT
stock management, barcode usage, alerts...

OPTIMIZE SAMPLES TRACEABILITY
storage locations, full I/O details

STORE AND FOLLOW ALL EXPERIMENTAL RESULTS
USING BUILT-IN LAB NOTEBOOK (ELN)
easy secure sharing, e-signatures, compliancy

Scientists
to Scientists

LabCollector
www.labcollector.com

Software adopted in more than 700 laboratories around the world!

AgileBio, Paris, sales@agilebio.com, +33 1 41 79 15 85