

Le fluor en chimie organique : une montée en puissance

Thierry Billard, Emmanuel Magnier et Jean-Pierre Vors

Résumé L'atome de fluor est exceptionnel tant les propriétés conférées aux molécules par sa présence sont intéressantes. En quelques années, l'introduction douce et sélective d'un ou de plusieurs atomes de fluor à l'aide de réactifs stables et non toxiques a connu un essor remarquable. Cet article décrit les avancées récentes en listant tour à tour les méthodes de fluoration, de trifluorométhylation, l'imagerie médicale du fluor 18 et se termine par les applications en sciences du vivant.

Mots-clés Fluor, trifluorométhylation, TEP, médicaments, agrochimie.

Abstract Fluorine in organic chemistry: gaining momentum

The fluorine atom is remarkable since properties conferred by its presence in molecules are of great interest. During recent years, the smooth and selective introduction of one or several fluorine atoms with non-toxic and stable reagents has grown exponentially. This article describes the new reactions and reagents and particularly the mono- and perfluoroalkylation methods, the medical imagery by fluorine-18 and ends by the applications in life sciences.

Keywords Fluorine, trifluoromethylation, PET, drugs, agrochemistry.

Le fluor occupe une place très particulière dans la classification périodique et dans le cœur des chimistes. Il possède en effet une double particularité. Sa présence modifie profondément les propriétés (stériques, électroniques, conformationnelles, physico-chimiques...) des molécules et la faible polarisabilité de la liaison C-F confère une certaine inertie chimique. L'ensemble de ces caractéristiques a permis des progrès considérables, souvent méconnus, dans la vie quotidienne (réfrigération, matériaux et polymères hydrophobes, sels pour batteries, cristaux liquides, produits de santé). Mais son introduction dans les composés organiques est un des challenges les plus ardues de la chimie organique. Des développements récents, nombreux et remarquables ont permis de « démocratiser » la chimie du fluor, jusqu'ici « réservée » à des laboratoires spécialisés. Cet article ne peut, en aucun cas, prétendre à être complet ou exhaustif tant la littérature récente est abondante mais présente les résultats les plus marquants. Pour les lecteurs désireux d'aller plus loin, quelques revues récentes sont proposées dans les références.

L'introduction d'un seul atome de fluor sur une molécule organique est une des plus vieilles réactions de la chimie du fluor et les méthodes de fluoration industrielle des composés aromatiques restent encore assez limitées à la réaction de Balz-Schiemann et à l'échange halogène-fluor (réaction

Halex) [1]. Progressivement, la diversité moléculaire s'est fortement accrue et les réactions de fluoration se sont étendues à des motifs polyfluorés.

Méthodes de monofluoration

État de l'art des réactifs et méthodes existantes

Récemment, de nouvelles méthodes ont émergé, donnant accès facilement à des molécules monofluorées en série aromatique et aliphatique. En série aliphatique, même si la classique substitution nucléophile avec des ions fluorures – KF, CsF, AgF, fluorure de tétrabutylammonium (TBAF)... – peut conduire à l'obtention de produits monofluorés, des réactifs permettant, entre autres, de substituer un groupement OH par un fluor sont également disponibles et très utilisés ces dernières années : Deoxo-Fluor[®], XtalFluor[®], Fluolead[™], PhenoFluor[™] (figure 1) [2].

Des équivalents de fluor électrophile (« F⁺ ») ont également été développés, permettant en particulier d'introduire un atome de fluor à la place d'hydrogènes acides. Certains de ces réactifs sont également commerciaux : Selectfluor[®], NFSI (N-fluorobenzènesulfonimide), fluoropyridiniums (figure 2) [1, 3-4].

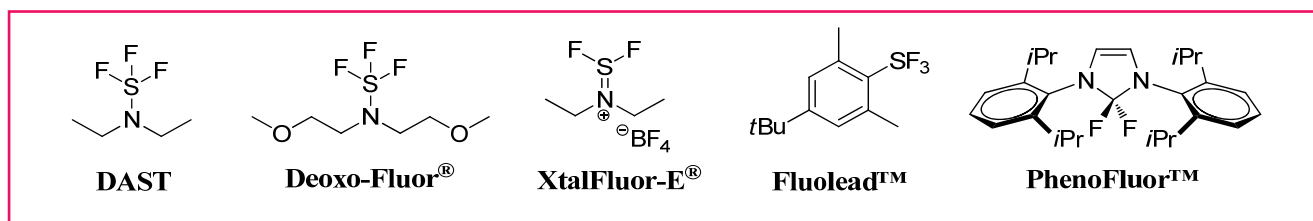


Figure 1 - Réactifs courants de déoxyfluoration.

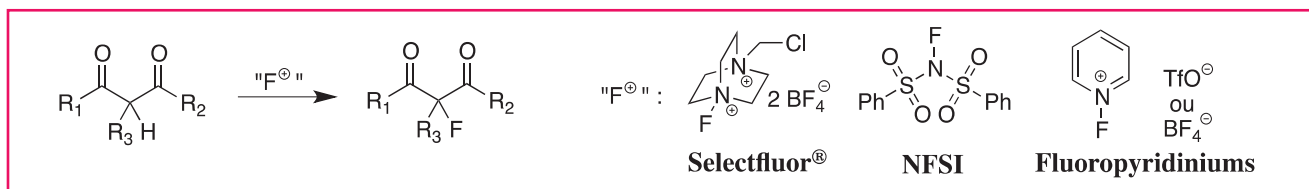


Figure 2 - Réactifs courants de fluoration électrophile.

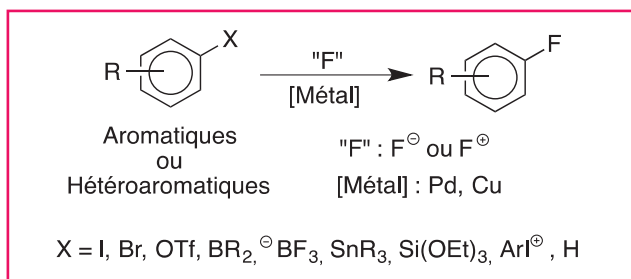


Figure 3 - Fluoration aromatique métallocatalysée.

électrophile (Selectfluor®, NFSI...), soit plus simplement des ions fluorures (CsF, AgF, KF) (figure 3).

Dans ces réactions, le métal favorise la substitution du groupe partant présent sur le noyau aromatique par un atome de fluor via des mécanismes faisant intervenir des complexes C-métallés. À l'issue du processus, le métal est régénéré, ne nécessitant ainsi son utilisation qu'en faible quantité. Ces méthodes sont des alternatives intéressantes aux méthodes de fluoration aromatiques déjà existantes car elles sont régiosélectives et nécessitent des conditions moins drastiques [3, 5-9].

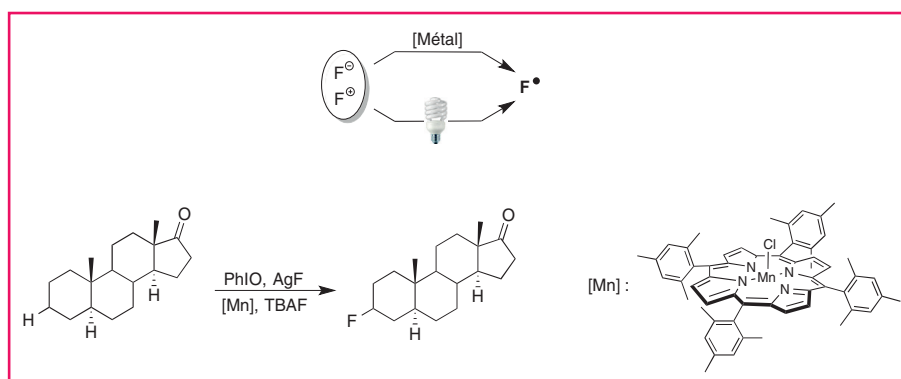


Figure 4 - Fluoration radicalaire.

Méthodes émergentes

La fluoration radicalaire a longtemps été un domaine peu développé du fait des difficultés à générer le radical F^\bullet , hormis en utilisant F_2 qui conduit à des réactions difficilement contrôlables et peu sélectives. Cependant, récemment, des méthodes de fluoration radicalaire utilisant des réactifs donneurs de « F^\bullet » ou des ions fluorures ont fait leur apparition. Ces réactions sont essentiellement basées sur l'utilisation de catalyseurs métalliques. Des processus photoredox ont également été développés (figure 4). En particulier, cette fluoration radicalaire a pu être utilisée pour réaliser des fluorations de liaisons $C_{sp^3}-H$ aliphatiques, non activées, qui jusqu'à présent n'avaient pu être fluorées qu'à partir de F_2 (figure 4) [10-12].

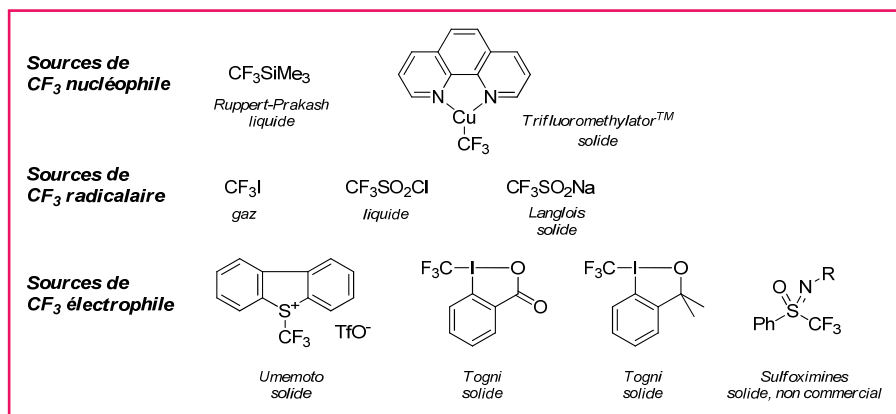


Figure 5 - Principaux réactifs de trifluorométhylation.

Méthodes de trifluorométhylation et de difluorométhylation

Les travaux de la littérature décrivant l'introduction d'un groupe trifluorométhyle sur un atome de carbone croissent de façon exponentielle. Ce phénomène s'explique à la fois par l'invention de nouveaux réactifs stables (ainsi que l'amélioration des voies de synthèse des composés « plus anciens ») et l'apport récent de la chimie organométallique (notamment de la chimie du cuivre et du palladium) [3,13].

État des lieux des réactifs existants

Les réactifs de trifluorométhylation sont traditionnellement présentés et classés en fonction de leurs propriétés : électrophile, radicalaire et nucléophile (figure 5). Le trifluorométhyltriméthylsilane, réactif de Ruppert-Prakash, est une

Nouvelles méthodes utilisant la catalyse

Les réactions de couplages organométalliques, devenues maintenant classiques en chimie organique, ont trouvées ces dernières années un nouveau champ d'investigation en chimie du fluor. Ainsi des réactions de fluoration, métallocatalysées (Pd, Cu...) de composés aromatiques porteurs des motifs esters boroniques, trifluoroborates, stannanes, silyloxys, triflates, iode, brome, trifluoroborates et iodoniums aromatiques, ainsi que des réactions d'activation C-H, ont été développées en utilisant soit des agents de fluoration

des principales sources de CF_3 nucléophile avec le trifluorométhyle cuivre. Ce dernier, longtemps formé *in situ* dans des conditions basiques donc peu tolérantes de nombreux groupes fonctionnels, est maintenant préparé dans des conditions douces et peut être stocké comme le composé commercial, le Trifluoromethylator™. Les composés, précurseurs de CF_3 radicalaire, sont l'iodotrifluorométhane, le trifluorométhane sulfinate de sodium (ou réactif de Langlois) et le chlorure de trifluorométhanesulfonyle. Enfin, les molécules stables capables de délivrer un groupe trifluorométhyle sur des nucléophiles sont les trifluorométhyle sulfoniums (réactif de Umemoto), les composés à base d'iode hypervalent (réactifs de Togni) et les sulfoximines.

Illustration du potentiel de chaque réactif

Le réactif de Ruppert-Prakash permet d'introduire une entité trifluorométhyle nucléophile par réaction avec des dérivés carbonyles ou des imines. L'association de ce composé avec du cuivre conduit à accroître significativement son spectre de réactivité et à former ainsi des liaisons avec des carbones aromatiques, vinyliques, acétyléniques et même aliphatiques de type sp^3 .

La voie radicalaire connaît elle aussi une véritable renaissance grâce à la mise au point de nouvelles méthodes et la (re)découverte de nouveaux réactifs. Ainsi, l'iodotrifluorométhane, le trifluorométhane sulfinate de sodium et le chlorure de trifluorométhanesulfonyle se sont révélés être d'excellentes sources de radicaux CF_3 , capables de réagir avec des dérivés aromatiques et vinyliques.

Enfin, les dérivés sources de CF_3 électrophile (sulfoniums, iode hypervalent, sulfoximines) réagissent avec une très large gamme de nucléophiles carbonés ou d'hétéroéléments, à l'exception des nucléophiles durs. De plus, l'utilisation de la photocatalyse a permis d'employer ces réactifs pour générer des radicaux. De même, leur association avec le cuivre engendre la formation du réactif nucléophile CF_3Cu . Ainsi, ces composés s'avèrent être très polyvalents puisqu'ils sont employés dans les trois approches : nucléophile, radicalaire et bien sûr électrophile.

Évolution vers l'introduction de CF_2H

Le groupe difluorométhyle est également au cœur des préoccupations de nombreux chimistes et sa préparation a bénéficié des progrès des réactifs de trifluorométhylation. En effet, les versions difluorométhylées des réactifs électrophiles (iode hypervalent, sulfoniums et sulfoximines), nucléophiles (difluorométhyltriméthylsilane) et radicalaires (difluorométhylsulfinate de zinc) ont récemment été décrites. Leur réactivité est très proche de leurs analogues trifluorométhylés.

Trifluorométhylation directe d'hétéroatomes

Les motifs OCF_3 et CF_3S figurent parmi les groupements fluorés les plus lipophiles. À ce titre, ils présentent un intérêt dans de nombreuses applications, et en particulier dans le domaine des sciences du vivant où la lipophilie d'une molécule est souvent directement reliée à sa biodisponibilité. L'introduction dans des édifices moléculaires complexes de

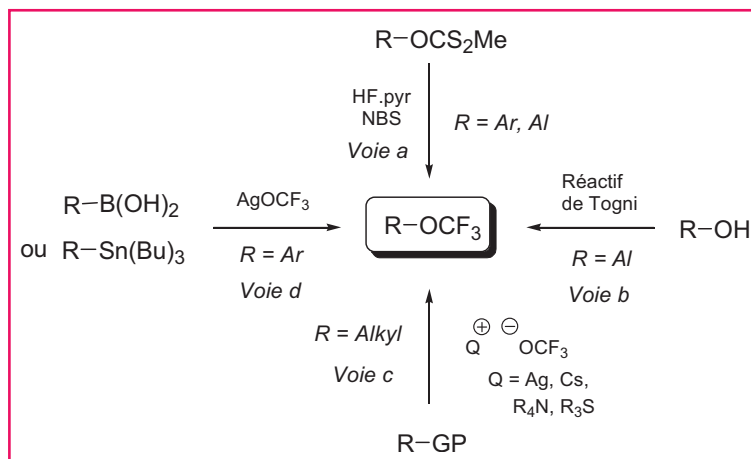


Figure 6 - Principales voies d'accès au groupe OCF_3 .

ces groupes fait l'objet de développements récents résumés ci-après.

Réactions de trifluorométhoxylation

Hormis l'emploi de réactifs onéreux, corrosifs et/ou toxiques, le groupe OCF_3 peut être préparé selon trois approches, faisant appel à des conditions relativement douces (figure 6). La première voie de synthèse (voie a) consiste à construire l'entité trifluorométhyle *via* le traitement d'un xanthate par un acide fluoré fort (HF /pyridine ou HF / Et_3N) et une source de brome (ou d'iode) électrophile [14]. La deuxième approche (voie b) permet de transformer directement les alcools en groupe OCF_3 à l'aide du réactif de trifluorométhylation électrophile de Togni (voir avant « État des lieux des réactifs existants ») [15]. L'introduction nucléophile du OCF_3 est la troisième alternative. La stabilisation de l'anion correspondant par des métaux (Ag ou Cs) ou des cations volumineux a permis de décrire soit l'emploi de ces réactifs comme nucléophiles face à des groupes partants (voie c) en série aliphatique, soit la trifluorométhoxylation d'aromatiques stannylés ou boroniques (voie d) [16].

Réactions de trifluorométhylthiolation

La trifluorométhylthiolation de molécules organiques reste la méthode la plus simple pour l'obtention de molécules portant un motif CF_3S . Récemment, de nouvelles méthodes et nouveaux réactifs ont vu le jour, offrant ainsi aux chimistes organiciens plus de facilités pour greffer ce groupe SCF_3 sur de nombreux substrats (figure 7). En particulier, des réactions de trifluorométhylthiolation métallocatalysées régiosélectives en utilisant l'anion CF_3S^- , dans des conditions douces, ont été développées. Une autre avancée majeure dans ce domaine

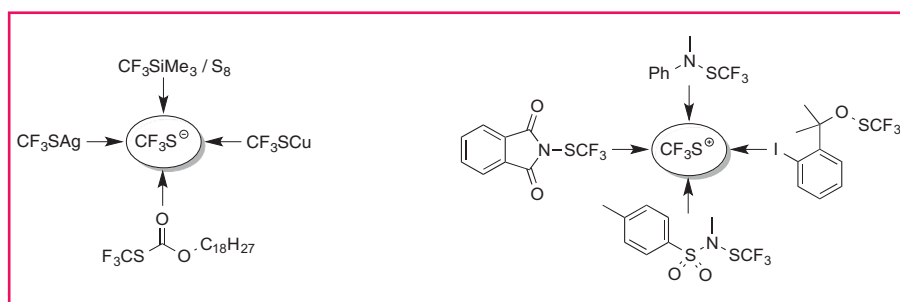


Figure 7 - Réactifs de trifluorométhylthiolation directe.

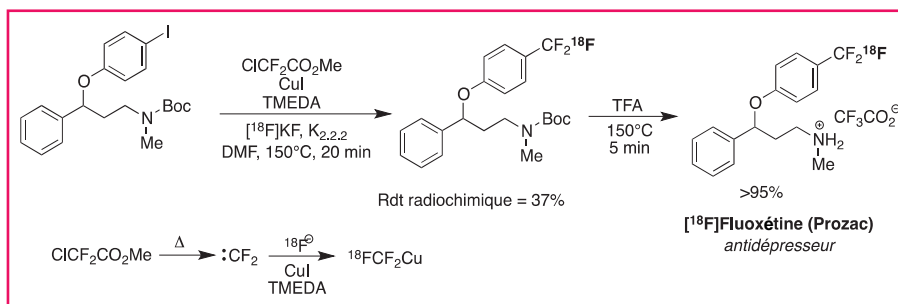


Figure 8 - Nouvelles méthodes de radiofluoration au fluor 18.

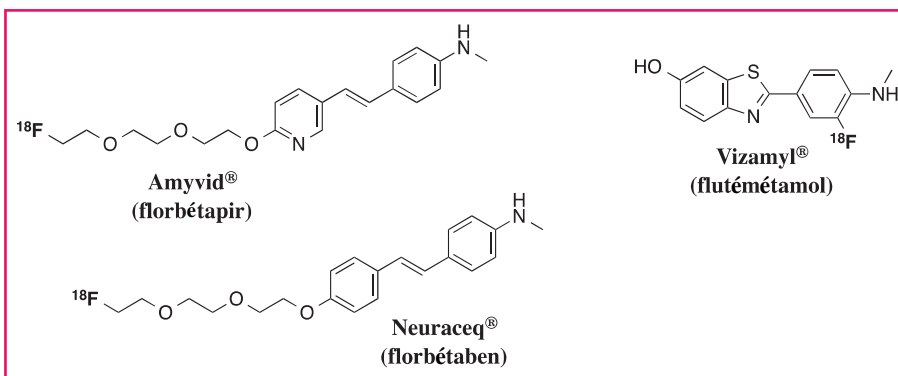


Figure 9 - Radioligands TEP pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

a été le développement de nouveaux réactifs de trifluorométhylthiolation électrophile, faciles à utiliser, susceptibles de remplacer CF_3SCl (réactif gazeux toxique). Ainsi, des trifluorométhanesulfénamides et un composé de type thioperoxyde ont été décrits. Ces réactifs se sont avérés être très efficaces dans de nombreuses réactions avec des électrophiles très variés. Des réactions de couplage métallocatalysées et de C-H activation ont également été mises au point [17].

Molécules marquées au fluor 18 et imagerie médicale

État de l'art et intérêt

La tomographie par émission de positons (TEP) permet de visualiser *in vivo* des phénomènes physiologiques, en utilisant des molécules marquées au fluor 18. Cliniquement, ce type d'imagerie est essentiellement utilisé en oncologie, mais d'autres champs d'applications sont en train d'émerger. Cependant, les méthodes d'introduction du fluor 18 sur les molécules organiques sont pour l'instant limitées à des réactions de substitution avec des ions fluorures ($^{18}\text{F}^-$). En série aromatique, la réaction de substitution nucléophile aromatique ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) nécessite la présence d'un groupement électroattracteur sur le noyau aromatique et restreint la présence de l'atome de fluor aux positions ortho et para. Ces contraintes limitent les possibilités de développement de nouveaux radiotraceurs [18].

Nouvelles méthodes

Ces dernières années ont vu naître un regain d'intérêt pour la radiochimie du fluor 18. Ceci a permis de voir émerger de nouvelles méthodes, directement inspirées des stratégies précédemment décrites, pour radiomarquer des molécules

en des positions difficilement accessibles avec les méthodes classiques déjà existantes [19-20]. La synthèse de molécules trifluorométhylées, dont un des fluors du groupe CF_3 est un fluor 18, a également pu être envisagée. Ceci a permis d'obtenir, par exemple, de la fluoxétine (Prozac®) radio-marquée (figure 8) [21]. Il faut cependant garder à l'esprit que toutes ces nouvelles méthodologies ont encore besoin d'être automatisées afin de pouvoir être utilisées en routine pour la production de divers radiotraceurs utilisables en essai clinique.

Nouveaux radiotraceurs

Même si à ce jour la principale utilisation clinique de l'imagerie TEP est dédiée à l'oncologie, via l'utilisation de [^{18}F]FDG, ce type d'imagerie commence à apparaître dans la routine clinique des maladies neurodégénératives (Alzheimer...). Ainsi trois radioligands, marqués au fluor 18, pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer ont récemment obtenu leur autorisation de mise sur le marché auprès des instances européennes (EMA) et américaines (FDA) : Amyvid® (florbétapir), Vizamyli® (flutémétamol), Neuraceq® (florbétaben) (figure 9) [22].

Applications

Importantes en sciences du vivant

Depuis le premier brevet en 1959 décrivant l'usage favorable de composés fluorés sur la santé dentaire (Knoll A.-G., DE971375), le fluor a parcouru un chemin considérable dans les sciences du vivant pour être aujourd'hui présent dans environ 20 % des produits commerciaux pharmaceutiques [23] et dans 38 % de ceux dédiés à la protection des cultures [24] (figure 10). Par exemple, chez Bayer CropScience, la moitié des produits mis sur le marché ces dix dernières années comporte au moins un atome de fluor.

Nature des groupes, exemples de structures

La diversité des groupes fluorés portés par les molécules bioactives est notable (figure 11). Elle va d'un simple atome de fluor aromatique ou du groupe trifluorométhyle, considérés aujourd'hui comme entités fluorées classiques, à des substituants plus élaborés tels que les groupes trifluorométhoxy, trifluorométhylsulfinyle et difluorométhyle, portés par des hétérocycles ou des carbones chiraux.

L'analyse des groupes fluorés les plus fréquemment rencontrés dans les composés pour la protection des cultures confirme cette tendance [25].

Illustration d'une synthèse à grande échelle d'un intermédiaire clé

À titre d'illustration de la chimie réalisée à grande échelle (plusieurs centaines de tonnes), on peut citer l'engouement récent pour des pyrazoles portant un groupe difluorométhyle en position 3. Ce synthon est présent dans les fongicides à

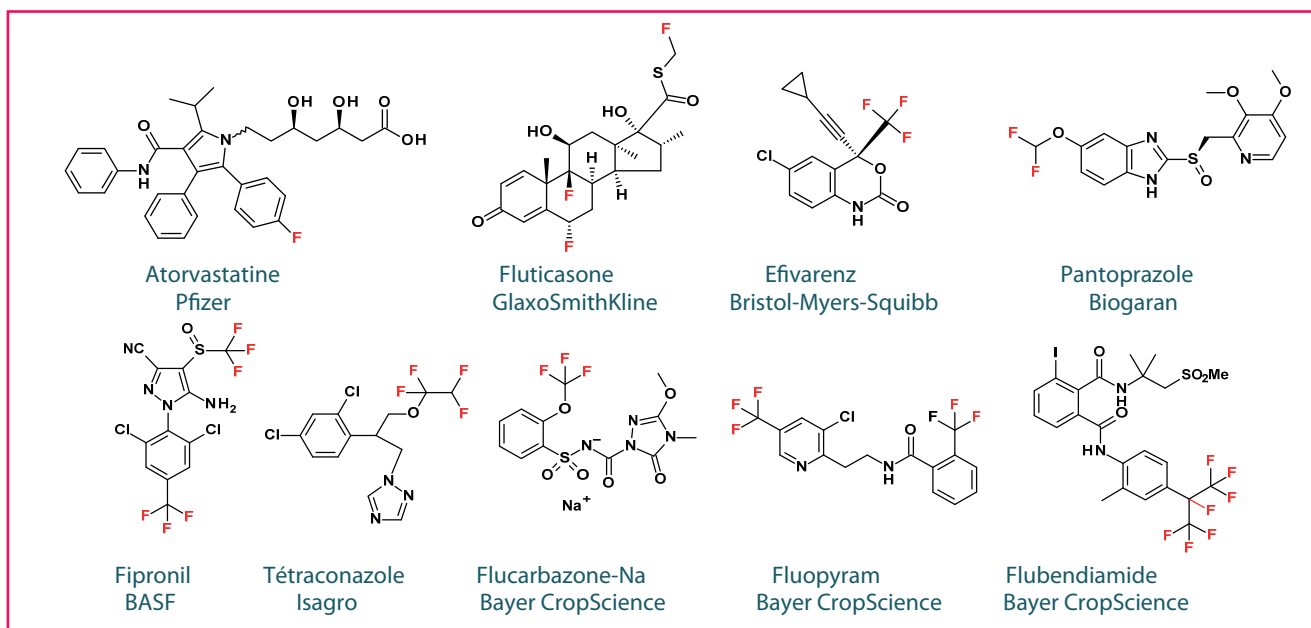


Figure 10 - Diversité des structures bioactives portant au moins un atome de fluor.

visée agrochimique inhibiteurs du complexe II de la respiration mitochondriale tels que le bixafen (Bayer CropScience),

le fluxapyroxad (BASF), et les sedaxane, isopyrazam et ben-zovindiflupyr (tous trois Syngenta) (figure 12).

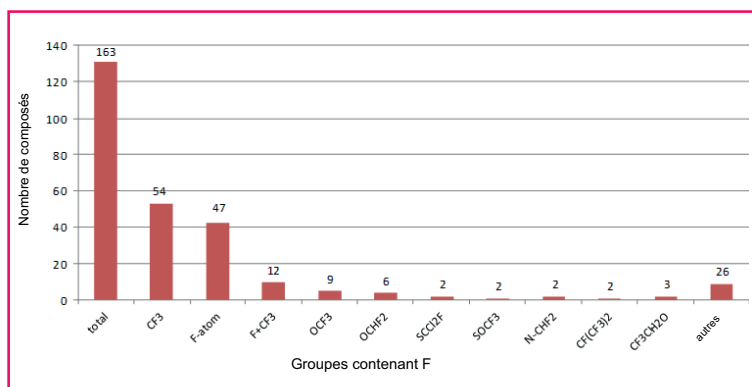


Figure 11 - Nature des groupes fluorés.

Cet hétérocycle fonctionnalisé peut être obtenu de manière classique par l'action de la méthylhydrazine sur le 2-éthoxyméthylène-alpha-difluoroacétoacétate [26] ou de manière plus originale par action de la TFEDMA (1,1,2,2-tétrafluoro-*N,N*-diméthyléthylamine) activée par le trifluorure de bore sur le 3-diméthylaminoacrylate d'éthyle (figure 13) [27].

Influence de l'atome de fluor

L'atome de fluor revêt une importance fondamentale dans la mesure où il modifie sensiblement les propriétés physico-chimiques liées à la pénétration et au transport, ainsi que la répartition électronique, modulant la métabolisation et l'affinité pour la cible. Par exemple, le remplacement d'un hydrogène aromatique par un fluor est une

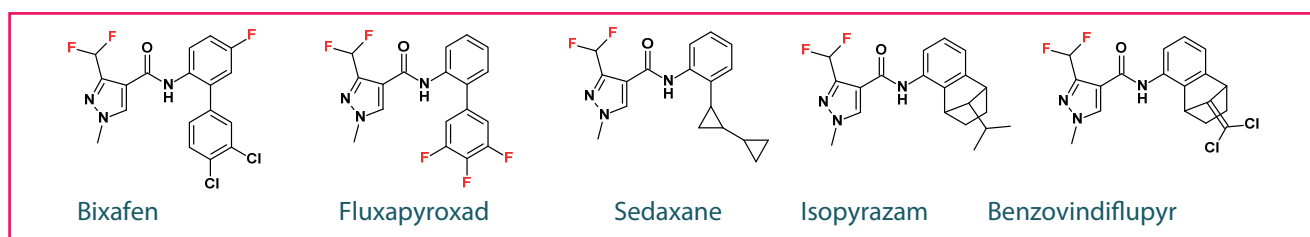


Figure 12 - Fongicides comportant un 3-difluorométhylpyrazole.

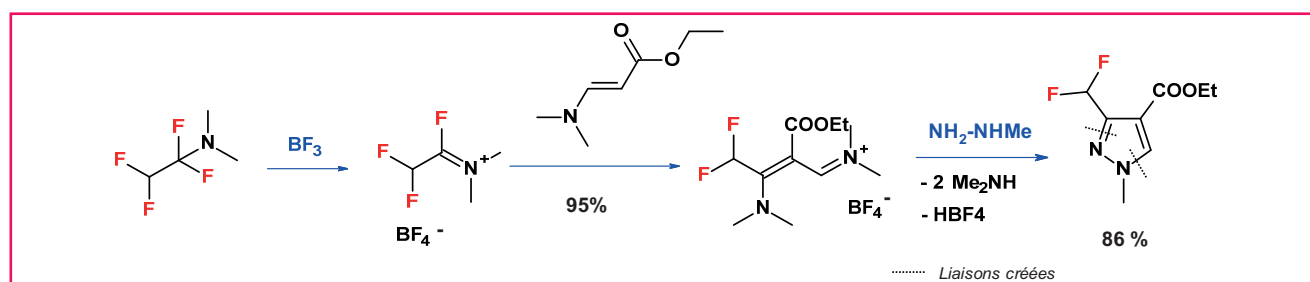


Figure 13 - Accès au 3-(difluorométhyl)-1-méthyl-1H-pyrazole-4-carboxylate.

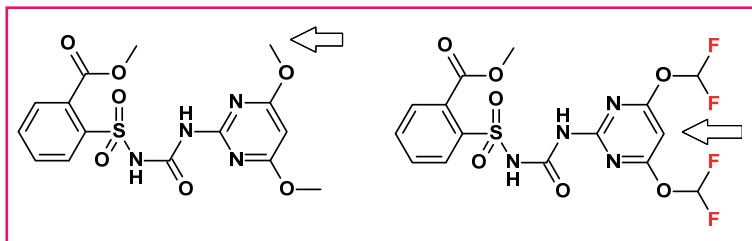


Figure 14 - Sites de métabolisation préférentielle du sulfométuron-méthyle et du primisulfuron-méthyle.

pratique courante pour empêcher l'hydroxylation par métabolisation du carbone portant cet hydrogène. Un exemple illustratif vient de la comparaison de deux herbicides inhibiteurs de l'acétolactate synthase (ou ALS), le sulfométuron-méthyle (DuPont) et le primisulfuron-méthyle (Syngenta). Le remplacement des groupes méthoxyles de la pyrimidine du premier par des groupes difluorométhoxyles modifie le site de métabolisation principal qui passe respectivement du carbone du OCH₃ au carbone en position 5 de la pyrimidine. De plus, le primisulfuron-méthyle peut être utilisé sur le maïs, contrairement au sulfométuron-méthyle qui le détruit (figure 14).

La relation entre la structure d'un composé organique de faible poids moléculaire et les activités biologiques attendues ou indésirables étant par nature multifactorielle, il est difficile de prévoir l'effet de l'introduction d'un groupe fluoré. Il est donc essentiel de tester le maximum de modifications en exploitant l'arsenal des synthons fluorés ou des méthodes de fluoration disponibles.

Conclusion

Ce bref panorama des récentes avancées de la chimie du fluor et de ses applications en sciences du vivant démontre bien l'engouement actuel que connaît la chimie organique du fluor, attirant de plus en plus d'acteurs de différents horizons. Les avancées récentes mettent à la portée des chercheurs de nouvelles méthodes de fluoration et de nouveaux intermédiaires fluorés qui peuvent être utilisés pour de multiples applications. D'un point de vue industriel, cette course à l'enrichissement de la panoplie des objets fluorés favorise l'exploration de l'espace chimique autour d'un « lead » (tête de série) dans la recherche du meilleur compromis entre coût, propriétés physico-chimiques, activité biologique, sécurité des personnes et de l'environnement. Cet intérêt croissant des chercheurs industriels tire la chimie du fluor vers l'avant et peut justifier de fructueuses collaborations université-industrie.

Références

- [1] Kirsch P., *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, Wiley, 2013.
- [2] Al-Maharik N., O'Hagan D., Organofluorine chemistry: deoxyfluorination reagents for C-F bond synthesis, *Aldrichimica Acta*, 2011, 44, p. 65.
- [3] Liang T., Neumann C.N., Ritter T., Introduction of fluorine and fluorine-containing functional groups, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52, p. 8214.
- [4] Ma J.A., Cahard D., Asymmetric fluorination, trifluoromethylation, and perfluoroalkylation reactions, *Chem. Rev.*, 2008, 108, p. 1.
- [5] Brown J.M., Gouverneur V., Transition-metal-mediated reactions for C_{sp}²-F bond construction: the state of play, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, p. 8610.
- [6] Hollingworth C., Gouverneur V., Transition metal catalysis and nucleophilic fluorination, *Chem. Commun.*, 2012, 48, p. 2929.
- [7] Watson D.A., Su M., Teverovskiy G., Zhang Y., Garcia-Fortanet J., Kinzel T., Buchwald S.L., Formation of ArF from LPdAr(F): catalytic conversion of aryl triflates to aryl fluorides, *Science*, 2009, 325, p. 1661.
- [8] Lee H.G., Milner P.J., Buchwald S.L., Pd-catalyzed nucleophilic fluorination of aryl bromides, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136, p. 3792.

- [9] Li Y., Wu Y., Li G.-S., Wang X.-S., Palladium-catalyzed C-F bond formation via directed C-H activation, *Adv. Synth. Catal.*, 2014, 356, p. 1412.
- [10] Sibi M.P., Landais Y., C_{sp}³-F bond formation: a free-radical approach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52, p. 3570.
- [11] Rueda-Becerril M., Mahé O., Drouin M., Majewski M.B., West J.G., Wolf M.O., Sammis G.M., Paquin J.-F., Direct C-F bond formation using photoredox catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136, p. 2637.
- [12] Halperin S.D., Fan H., Chang S., Martin R.E., Britton R., A convenient photocatalytic fluorination of unactivated C-H bonds, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, 53, p. 4690.
- [13] a) Macé Y., Magnier E., The new age of electrophilic perfluoroalkylation reactions, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, p. 2479; b) Liu H., Gu Z., Jiang X., Direct trifluoromethylation of the C-H bond, *Adv. Synth. Catal.*, 2013, 355, p. 617; c) Studer A., A "renaissance" in radical trifluoromethylation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51, p. 8950.
- [14] Kuroboshi M., Kanie K., Hiyama T., Oxidative desulfurization-fluorination: a facile entry to a wide variety of organofluorine compounds leading to novel liquid-crystalline materials, *Adv. Synth. Catal.*, 2001, 343, p. 235.
- [15] Koller R., Stanek K., Stolz D., Aardoom R., Niedermann K., Togni A., Zinc-mediated formation of trifluoromethyl ethers from alcohols and hypervalent iodine trifluoromethylation Reagents, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, p. 4332.
- [16] a) Kolomeitsev A.A., Vorobyev M., Gilland H., Versatile application of trifluoromethyl triflate, *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, p. 449; b) Marrec O., Billard T., Vors J.-P., Pazenok S., Langlois B., A deeper insight into direct trifluoromethoxylation with trifluoromethyl triflate, *J. Fluorine Chem.*, 2010, 131, p. 200; c) Huang C., Liang T., Harada S., Lee E., Ritter T., Silver-mediated trifluoromethoxylation of aryl stannanes and arylboronic acids, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133, p. 13308.
- [17] Toulgoat F., Alazet S., Billard T., Direct trifluoromethylthiolation reactions: the "renaissance" of an old concept, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, p. 2415.
- [18] Le Bars D., Fluorine-18 and medical imaging: radiopharmaceuticals for positron emission tomography, *J. Fluorine Chem.*, 2006, 127, p. 1488.
- [19] Tredwell M., Gouverneur V., ¹⁸F labeling of arenes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51, p. 11426.
- [20] Campbell M.G., Ritter T., Late-stage fluorination: from fundamentals to application, *Org. Process Res. Dev.*, 2014, 18, p. 474.
- [21] Huiban M., Tredwell M., Mizuta S., Wan Z., Zhang X., Collier T.L., Gouverneur V., Passchier J., A broadly applicable [¹⁸F]trifluoromethylation of aryl and heteroaryl iodides for PET imaging, *Nat. Chem.*, 2013, 5, p. 941.
- [22] Mason N.S., Mathis C.A., Klunk W.E., Positron emission tomography radioligands for in vivo imaging of Aβ plaques, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 2013, 56, p. 89.
- [23] Prakash G.K.S., Fluorine: the new kingpin of drug discovery, *Chemistry Today*, 2012, 30, p. 30.
- [24] *E-Pesticide Manual*, <http://bcpcdata.com/pesticide-manual.html>
- [25] a) Manteau B., Pazenok S., Vors J.-P., Leroux F.R., New trends in the chemistry of alpha-fluorinated ethers, thioethers, amines, and phosphines, *J. Fluorine Chem.*, 2010, 131, p. 140; b) *The Pesticide Manual*, XVI^e ed., C.D.S. Tomlin (ed), BCPC, 2012 (voir [24]).
- [26] Syngenta, Process for the production of pyrazoles, EP1997808, 2008.
- [27] Bayer CropScience, Process for preparing 3-dihalomethylpyrazole-4-carboxylic acid derivatives, WO2008022777, 2008.



T. Billard



E. Magnier



J.-P. Vors

Thierry Billard

est directeur de recherche CNRS à l'Institut de Chimie et Biochimie de Lyon (ICBMS, UMR 5246) et au CERMEP-Imagerie du vivant¹.

Emmanuel Magnier

est directeur de recherche CNRS à l'Institut Lavoisier de Versailles (UMR 8180)².

Jean-Pierre Vors

est responsable d'un groupe de recherche chez Bayer SAS³.

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

² Courriel : thierry.billard@univ-lyon1.fr
Université de Versailles-Saint-Quentin, ILV, Bât. Lavoisier, 45 avenue des États-Unis, F-78035 Versailles Cedex.

³ Courriel : emmanuel.magnier@uvsq.fr
Bayer SAS, 14 impasse Pierre Baizet, La Dargoire, F-69263 Lyon Cedex 09.
Courriel : jean-pierre.vors@bayer.com