

## Le SF<sub>5</sub> : un groupe fluoré à grand potentiel

### Le SF<sub>5</sub>, un groupe fluoré émergent

Le groupe pentafluorosulfanyl (SF<sub>5</sub>) 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 CF<sub>3</sub> », il est comparé à ce dernier par ses propriétés physico-chimiques proches mais exacerbées. Le groupe SF<sub>5</sub> 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 SF<sub>5</sub> une alternative intéressante au groupement CF<sub>3</sub> 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 SF<sub>5</sub> est souvent équivalent, sinon meilleur que celles disposant d'un motif CF<sub>3</sub> [2] comme, par exemple, pour la SF<sub>5</sub>-méfloquine évaluée pour son activité antipaludique [3]. Le caractère fortement électro-attracteur du groupe SF<sub>5</sub> 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 SF<sub>5</sub>, 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 SF<sub>5</sub> vs 8,6 pour CF<sub>3</sub> [5]. En agrochimie, des « analogues SF<sub>5</sub> » de la trifluraline se sont avérés jusqu'à cinq fois plus puissants que le produit original [6].

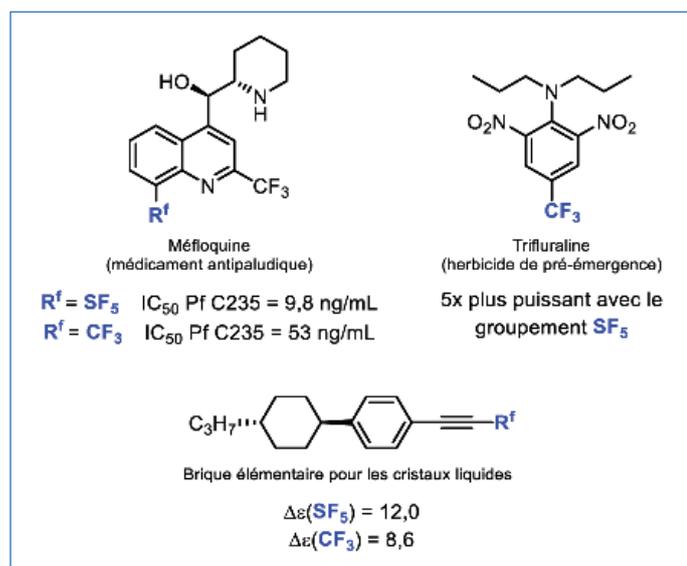


Figure 1 - Composés SF<sub>5</sub> d'intérêt.

### Accès au motif SF<sub>5</sub> et applications en synthèse

À ce jour, les méthodes de construction et d'introduction du motif SF<sub>5</sub> sont encore peu nombreuses et reposent principalement sur des réactions de fluoration oxydante de composés soufrés pour la

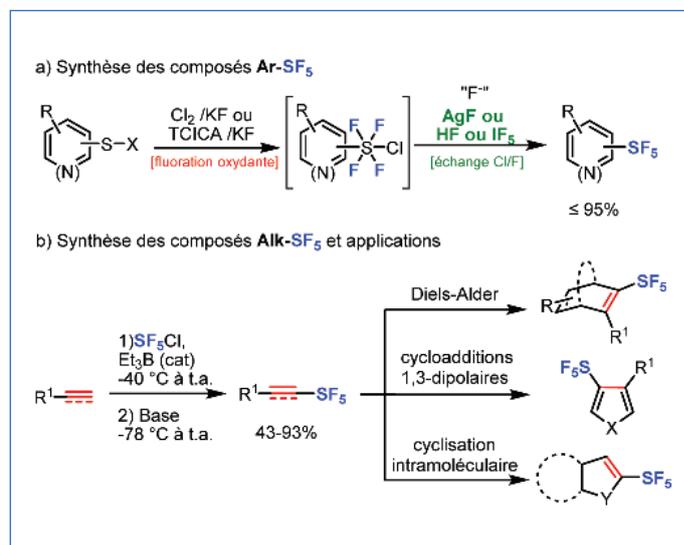


Figure 2 - Principales méthodes de synthèse des composés SF<sub>5</sub>.

synthèse de composés aromatiques et hétéroaromatiques Ar-SF<sub>5</sub> [7] (figure 2a). Pour cela, il est nécessaire d'utiliser un oxydant très puissant comme le dichlore gazeux (Cl<sub>2</sub>) 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 SF<sub>4</sub>Cl 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 IF<sub>5</sub>, par exemple, pour obtenir les composés ArSF<sub>5</sub>. Une autre stratégie consiste en une introduction directe du motif SF<sub>5</sub> via l'utilisation de gaz commerciaux tels que le SF<sub>5</sub>Cl et plus récemment le SF<sub>6</sub>, principalement pour la synthèse d'alcènes et d'alcynes-SF<sub>5</sub> [8-9] (figure 2b). La méthode la plus utilisée consiste à réaliser une addition radicalaire d'un groupement •SF<sub>5</sub> grâce à l'utilisation de triéthylborane (Et<sub>3</sub>B) qui permet d'initier la réaction radicalaire. Ces « alcynes-SF<sub>5</sub> » 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 SF<sub>5</sub> en chimie médicinale nous a encouragé à explorer la synthèse d'indoles 2-SF<sub>5</sub>, car les indoles sont des structures privilégiées que l'on retrouve dans de nombreux produits naturels (sérotonine, tryptophane, etc.). Les indoles 2-SF<sub>5</sub> sont obtenus dans des conditions douces avec une grande tolérance fonctionnelle (nitrile, ester, OCF<sub>3</sub>...) 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 SF<sub>5</sub> est plus électro-attracteur qu'un groupement CF<sub>3</sub> (pKa (NH) = 24,44 pour SF<sub>5</sub> vs 26,76 pour CF<sub>3</sub>) et qu'il apporte également une lipophilie plus marquée (LogP = 3,8 pour SF<sub>5</sub> vs 3,5 pour CF<sub>3</sub>). De plus, des études d'analyses calorimétriques à balayage DSC (méthode d'analyse

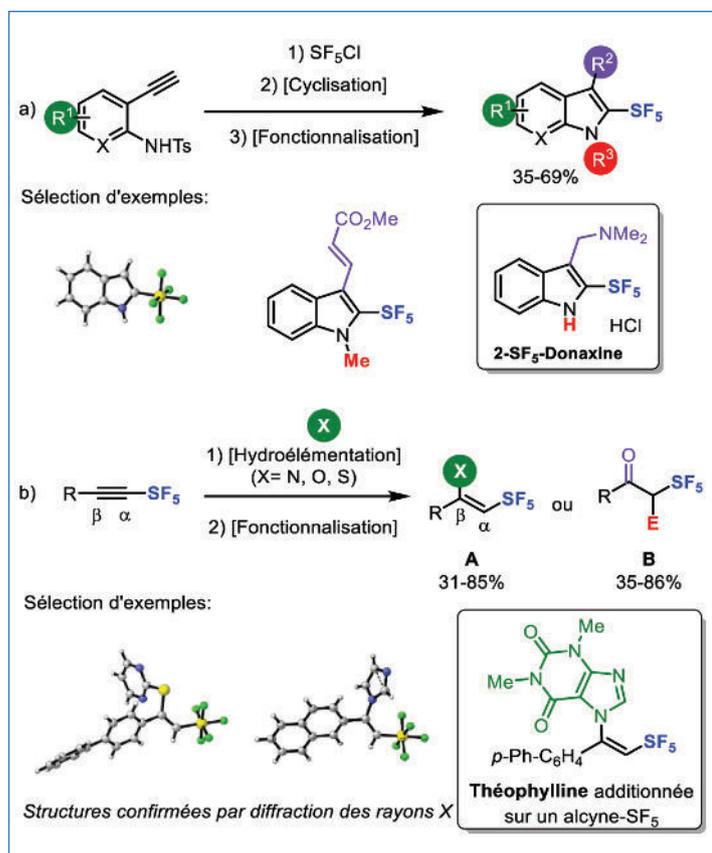


Figure 3 - Alcyne SF<sub>5</sub> comme brique moléculaire.

thermique) nous ont appris que ces composés étaient stables thermiquement et que le procédé de synthèse était sûr. L'indole SF<sub>5</sub> 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-SF<sub>5</sub> sont d'excellents partenaires électrophiles et nous avons développé des réactions d'hydroélémentation régio- et stéréosélectives d'alcynes-SF<sub>5</sub> avec des nucléophiles azotés, oxygénés et soufrés, permettant alors l'accès à des motifs vinyl-SF<sub>5</sub> 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 SF<sub>5</sub>. 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 SF<sub>5</sub>, telle qu'une polarisation forte de l'alkyne (délocalisation de charge Δq = 0,39e pour le SF<sub>5</sub> contre 0,22e pour l'homologue CF<sub>3</sub> vers le carbone α de l'alkyne), une forte répulsion stérique du SF<sub>5</sub> (ΔE<sub>Pauli</sub> = 520,5 kJ/mol en α contre 484,9 kJ/mol en β, ce qui correspond à l'encombrement du motif SF<sub>5</sub> qui bloque l'addition de nucléophiles en position α du groupe SF<sub>5</sub>) et des orbitales frontières plus accessibles (E<sub>LUMO</sub> = -1,17 eV pour SF<sub>5</sub> contre -1,04 eV pour CF<sub>3</sub>) [13]. Cette compréhension plus fine de la réactivité des « alcynes SF<sub>5</sub> » est une étape essentielle pour le développement de composés R-SF<sub>5</sub> toujours plus complexes, plus sélectifs et à haute valeur ajoutée.

Cette chimie du groupe SF<sub>5</sub> 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-SF<sub>5</sub> 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-SF<sub>5</sub> 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 SF<sub>5</sub> and SF<sub>4</sub> 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: pentafluorosulfanyl 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<sup>VI</sup> fluorides: synthetic development and opportunities, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, *61*, e202200904.

[8] G. Haufe, Synthesis and application of pentafluorosulfanylation reagents and derived aliphatic SF<sub>5</sub>-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 SF<sub>5</sub>-alkynes as platforms for the design of more complex SF<sub>5</sub>-containing products, *Tetrahedron*, **2022**, *117-118*, 132814.

[11] V. Debrauwer *et al.*, Synthesis and physicochemical properties of 2-SF<sub>5</sub>-(aza)indoles, a new family of SF<sub>5</sub> 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 SF<sub>5</sub>-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](http://www.lactualitechimique.org).