Les alcynes-SF_5, des briques moléculaires polyvalentes aux multiples applications

Lucas POPEK[1], **Nicolas BLANCHARD**[2] **et Vincent BIZET**[2]

[1] Technische Universität Braunschweig, Institut für Organische Chemie, 38106 Braunschweig, Germany.
[2] Laboratoire LIMA UMR 7042 CNRS, Université de Haute-Alsace, Université de Strasbourg, 68093 Mulhouse.
✉ vbizet@unistra.fr

Résumé Dans un contexte marqué par les enjeux environnementaux des PFAS, le groupement SF_5, souvent qualifié de « super CF_3 », émerge comme une alternative prometteuse. Ce travail exploite les alcynes-SF_5 comme plateformes synthétiques pour accéder à des molécules fluorées complexes, *via* des réactions d'hydroélémentation régio- et stéréosélectives (impliquant des nucléophiles azotés, oxygénés, soufrés) et des transformations de post-fonctionnalisation permettant une large diversification. Des études mécanistiques (expérimentales et théoriques) ont élucidé les spécificités électroniques du motif SF_5, expliquant sa réactivité distincte de celle du CF_3. Une stratégie catalysée au palladium a permis un accès sélectif aux 2-SF_5-indénols, suivis de leur fonctionnalisation, tandis que l'addition radicalaire de SF_5Cl a ouvert la voie aux ynamides-SF_5, une nouvelle famille de briques moléculaires hautement réactives. Ces résultats soulignent le potentiel synthétique des alcynes-SF_5 comme outils polyvalents pour la conception de molécules fluorées innovantes.

Mots-clés **Pentafluorosulfanyle, SF_5, alcynes, hydroélémentation, indénol, ynamides.**

Abstract **SF_5-Alkynes: versatile molecular building blocks with multiple applications**
In a context marked by the environmental concerns related to PFAS, the development of novel fluorinated motifs with unique properties is a major challenge. Among these, the pentafluorosulfanyl (SF_5) group, often nicknamed "super-CF_3", is emerging as a promising alternative to classical perfluoroalkyl motifs, particularly CF_3. This work explores SF_5-substituted alkynes as synthetic platforms to access a wide diversity of complex fluorinated molecules. We developed regio- and stereoselective hydroelementation reactions involving various nucleophiles (nitrogen-, oxygen-, and sulfur-based), as well as post-functionalization transformations enabling broad molecular diversification. Experimental and computational mechanistic studies revealed the electronic peculiarities of the SF_5 motif, explaining its distinct reactivity compared to CF_3. A palladium-catalyzed strategy enabled selective access to 2-SF_5-indenols, followed by their functionalization, while the radical addition of SF_5Cl unlocked the synthesis of SF_5-ynamides, a new family of highly reactive building blocks. These results highlight the synthetic potential of SF_5-alkynes as versatile tools for organic chemistry and the design of innovative fluorinated molecules.

Keywords **Pentafluorosulfanyl, SF_5, alkynes, hydroelementation, indenol, ynamides.**

https://doi.org/10.63133/scf.act-chim.2026.520.07

Le fluor, élément incontournable aux multiples usages et problématiques liées aux PFAS

La liaison carbone-fluor, bien que très polarisée, est extrêmement forte et très faiblement polarisable, ce qui lui confère une meilleure résistance à la chaleur ou au rayonnement UV. Les propriétés uniques de cet atome lui ont permis d'acquérir un rôle de plus en plus important dans de nombreux domaines de notre quotidien : imagerie, Téflon® ou encore médicaments, avec environ 15-20 % des médicaments les plus vendus contenant au moins un atome de fluor. Cette omniprésence s'explique par l'impact du fluor et des groupes fluorés sur l'activité biologique et les propriétés physico-chimiques des molécules, permettant de moduler leurs paramètres pharmacocinétiques et favorisant l'essor de substituants polyfluorés (*figure 1*) [1].
Cependant, depuis peu, le groupement CF_3, ainsi que plusieurs autres groupements perfluorés, se retrouvent au centre de toutes les attentions. Extrêmement persistants, les PFAS (substances per- et polyfluoroalkylées) s'accumulent dans l'environnement et peuvent exposer les populations à travers

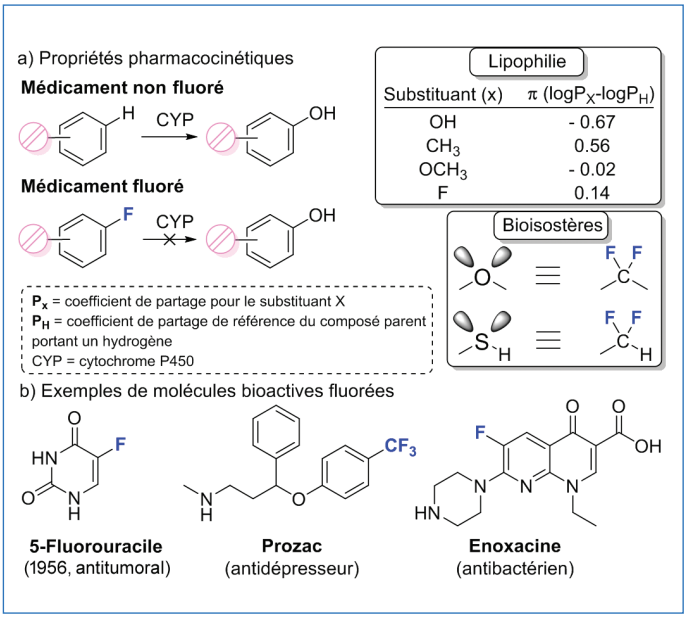


Figure 1 - Le fluor : propriétés et applications.

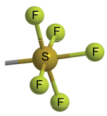
l'air, les aliments, l'eau, ou encore différents objets du quotidien. De ce fait, de plus en plus de pays et d'institutions ont instauré des restrictions et des règles pour leur utilisation [2]. Un des enjeux et défis de la recherche est de trouver des alternatives à ces « polluants persistants » tout en continuant d'utiliser l'atome de fluor qui offre des propriétés inégalées. C'est dans cette optique que de nouveaux groupements fluorés dits « émergents » ont vu le jour, avec parmi eux le groupement SF_5 [3].

Le SF_5, un « super CF_3 » ?

Bien que découvert dans les années 1950, le SF_5 fut considéré comme un groupement fluoré exotique pendant plusieurs décennies, avant de susciter un regain d'intérêt. De nombreux groupes académiques et entreprises commencent à étudier ce motif fluoré plus en détail en raison de la problématique grandissante des PFAS. Fréquemment appelé « super CF_3 », le SF_5 est bien souvent comparé au CF_3 du fait de ses propriétés physicochimiques proches mais exaltées, ce qui lui vaut des applications récentes en recherche de candidats médicaments par exemple, mais également en science des matériaux (OLED, LCD) et en catalyse [4].

Propriétés physicochimiques du SF_5 (*figure 2*) [5]

Le groupe SF_5 est constitué d'un atome de soufre (VI) hypervalent, lié à cinq atomes de fluor et le plus souvent à un atome de carbone. Sur le plan structural, le SF_5 adopte une géométrie octaédrique distordue, dite pseudo-octaédrique puisque tous les angles ne sont pas équivalents. Le groupe SF_5 possède une électronégativité de 3,65 (échelle de Pauling), supérieure à celle du CF_3, mais inférieure à celle du fluor. Cette forte électronégativité en fait un groupe attracteur d'électrons puissant, avec un effet inductif marqué ($\sigma_i = 0{,}55$). Contrairement au CF_3, le SF_5 présente un faible effet mésomère donneur (+M), mais une forte composante inductive (-I), ce qui stabilise les carbanions adjacents et déstabilise les carbocations. Le groupe SF_5 possède un volume de van der Waals de 61,4 Å^3, compris entre le CF_3 et le *tert*-butyle, tout en ayant une lipophilie plus importante, ce qui améliore la perméabilité membranaire des composés qui le contiennent.





Propriétés	SF_5	CF_3
Géométrie	pseudo-octaédrique	tétraédrique
Électronégativité	**3,65**	3,36
Constante de Hammett (σ_p)	**0,68**	0,54
Effet inductif (σ_i)	**0,55**	0,39

Figure 2 - Propriétés physicochimiques du SF_5.

Devenir du SF_5 dans un monde sans PFAS ?

Le groupe pentafluorosulfanyle étant basé sur le soufre et non sur le carbone, les composés SF_5 ne sont pas classés comme PFAS selon la définition juridique actuelle. Cette distinction fait des composés SF_5 une alternative attrayante pour le développement de molécules fluorés non considérées comme PFAS. Concernant l'impact environnemental, il y a encore peu d'études de dégradation de ces composés, mais les premières études mettent en évidence que certaines bactéries que l'on retrouve dans le sol (*Pseudomonas*) [6] peuvent dégrader ces composés R-SF_5. Bien que ces résultats soient extrêmement encourageants, les mécanismes globaux de dégradation des composés SF_5 restent mal compris, et leurs effets à long terme nécessitent davantage de recherches.

Accès au motif SF_5

Les méthodes d'introduction du motif SF_5 restent peu nombreuses et reposent principalement sur la fluoration oxydante de dérivés soufrés avec construction du motif SF_5 (*figure 3a*), ou *via* l'introduction directe du motif SF_5 *via* une addition radicalaire d'un groupement $^{\bullet}SF_5$ sur un alcène ou un alcyne terminal (*figure 3b*) [7]. Au cours des dernières années, la synthèse d'alcynes SF_5 a été considérablement améliorée, donnant une nouvelle impulsion au développement de briques élémentaires contenant le motif SF_5.

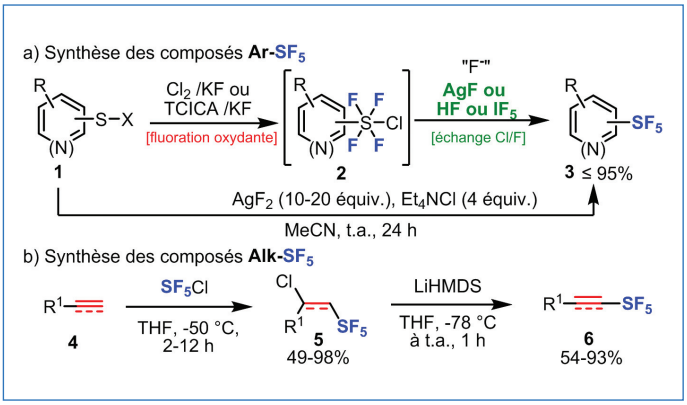


Figure 3 - Méthodes de synthèse des composés SF_5.

Lorsque nous avons commencé à étudier cette thématique, les alcynes-SF_5 décrits dans la littérature ne comportaient que très peu de diversité fonctionnelle et les applications de ces alcynes se limitaient aux réactions d'hydrofonctionnalisation et de cycloaddition [8]. Nous avons décidé d'étendre leurs applications pour la synthèse de composés SF_5 plus complexes. Nous avons ainsi développé l'hydroélémentation régio- et stéréosélective d'alcynes-SF_5, ainsi que la fonctionnalisation de ces produits (*figure 4a*) [9]. Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la synthèse régiosélective de 2-SF_5-indénols *via* une réaction d'arylation catalysée au palladium suivie de cyclisation (*figure 4b*) [10]. Enfin, la troisième partie traite de la synthèse d'ynamides-SF_5 et de leur réactivité (*figure 4c*) [11].

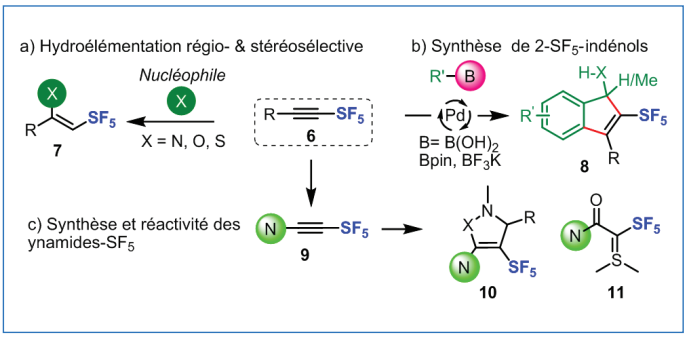


Figure 4 - Présentation des sujets de recherche.

Réactions d'hydroélémentation régio- et stéréosélective d'alcynes-SF_5 [9]

L'hydroélémentation des alcynes constitue une stratégie clé pour accéder à des motifs structuraux présents dans de nombreux médicaments et molécules d'intérêt biologique. Étonnamment, un unique exemple d'hydroélémentation d'alcynes SF_5, a été rapporté en 1964, et décrit l'addition de méthanol sur un alcyne SF_5 en présence de potasse, conduisant à des produits *cis* ou *trans* selon le substrat de départ, sans explication mécanistique claire [12]. Notre équipe s'est ainsi intéressée à l'hydroélémentation des alcynes-SF_5, avec pour objectif de rationaliser les sélectivités observées. En utilisant l'alcyne interne **6** comme substrat modèle et l'imidazole comme nucléophile dans le THF, la transformation s'est révélée quantitative et a conduit à la formation d'un unique régio- et stéréoisomère **7**. La configuration β,*Z* du produit obtenu a été formellement établie par diffraction des rayons X. Encouragés par ces résultats, nous avons entrepris l'étude du champ d'application de la réaction d'hydroamination des alcynes SF_5. Une optimisation rapide des conditions réactionnelles a permis d'identifier la combinaison NaH/DMSO comme particulièrement efficace, assurant une bonne solubilité des réactifs, des conversions complètes et une excellente régio- et stéréosélectivité. Une large gamme de nucléophiles (N, O, S) s'est révélée compatible, permettant l'accès à une cinquantaine de dérivés de configuration exclusive β,*Z* (*figure 5*).

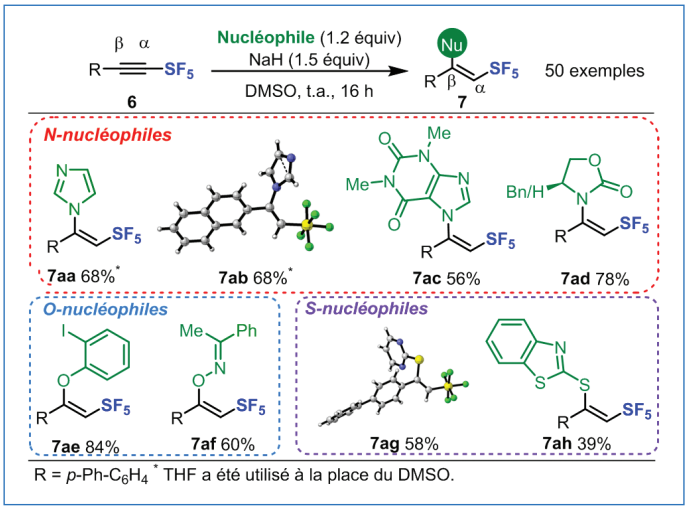


Figure 5 - Champ d'application de la réaction d'hydroélémentation des alcynes SF_5.

Nous avons alors développé des conditions d'hydrolyse des énamines, ce qui constitue une nouvelle méthode de formation de cétone α-SF_5 **14** (*figure 6a*). Cette méthode repose sur l'addition de pyrrolidine ou de pipéridine sur un alcyne SF_5 suivie d'une hydrolyse acide. L'intérêt synthétique de ces composés a été démontré par des réactions de post-fonctionnalisation telles que des réactions de couplages croisés (*figure 6b*).

Nous avons réalisé une étude mécanistique appuyée par des calculs DFT en collaboration avec Karinne Miqueu de l'Université de Pau afin de mieux appréhender la réactivité particulière des alcynes SF_5 **6** (*figure 7*). Ces alcynes sont polarisés, le carbone en α (C_α) possède une charge partielle négative, tandis que le carbone en β (C_β) possède une charge partielle positive, avec une différence de charge (Δq) quasiment deux fois supérieure à celle observée pour les alcynes CF_3. Cette forte polarisation combinée à une forte répulsion

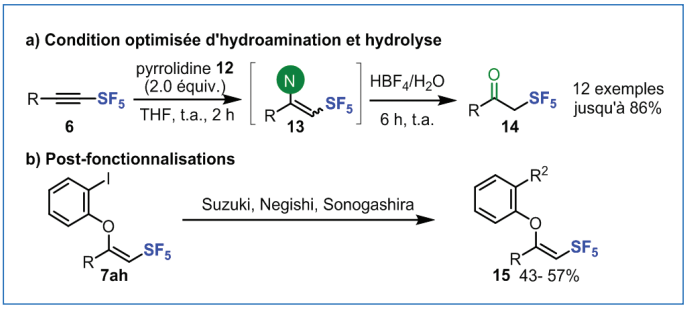


Figure 6 - Hydrolyse et post-fonctionnalisations.

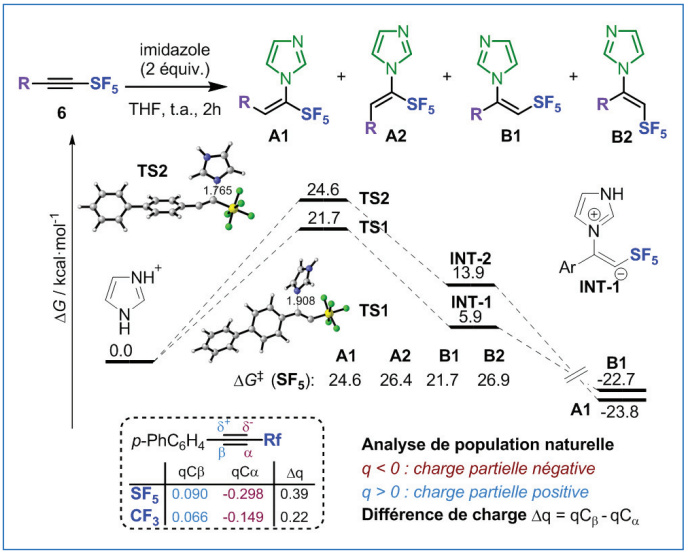


Figure 7 - Calculs DFT de la réaction d'hydroamination des alcynes SF_5.

stérique du SF_5 bloque l'addition de nucléophiles en position α du SF_5, ce qui explique la régiosélectivité obtenue. La stéréosélectivité *Z*, quant à elle, a pour origine la différence d'énergie entre les deux états de transition en compétition (TS1 *vs* TS2, 2,9 kcal/mol).

Ces premiers résultats d'hydroélémentation nous ont permis de mieux comprendre la réactivité des alcynes-SF_5 et ainsi explorer la réactivité d'autres types de nucléophiles.

Synthèse régiosélective de 2-SF_5-indénols catalysée au palladium [10]

Le noyau indénone est un squelette privilégié présent dans de nombreux produits naturels et qui présente des activités biologiques diverses : anticancéreux, antioxydant, traitement de la maladie d'Alzheimer, etc. (*figure 8a*) [13]. L'incorporation d'un motif fluoré dans une structure organique modifie les propriétés physicochimiques, permettant un ajustement fin des propriétés pharmacocinétiques. Malheureusement, seules deux méthodes décrivent l'incorporation d'un motif fluoré en position C_2 ou C_3 des indénones [14]. Nous avons donc exploré la synthèse d'indénol-SF_5 en utilisant la catalyse au palladium, avec comme objectif de contrôler la régiosélectivité et d'utiliser ces structures comme plateforme pour la synthèse de molécules SF_5 plus complexes (*figure 8b*).

L'optimisation a identifié une combinaison de $Pd(OAc)_2$ (5 % mol) et de 1,2-bis(diphénylphosphino)-éthane (dppe) (5 % mol) comme système catalytique optimal permettant de faire réagir un acide boronique **16** et un alcyne SF_5 **6**, conduisant après 2 h à 70 °C au 2-SF_5-indénol **8** comme unique produit de la réaction (*figure 9*). Les conditions se sont avérées

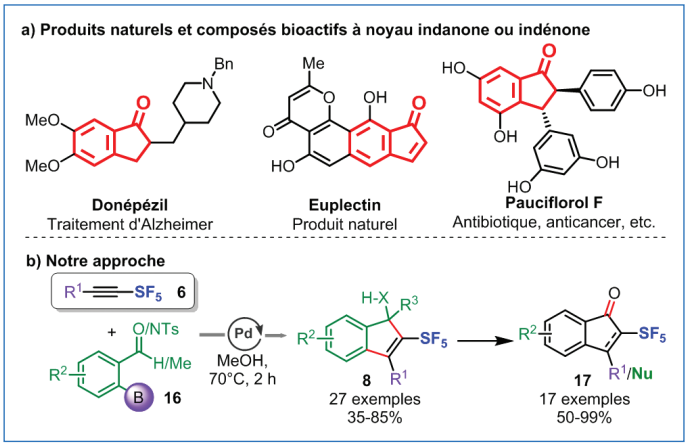


Figure 8 - Exemples d'indanones/indénones bioactives et synthèse régiosélective d'indénol 2-SF_5.

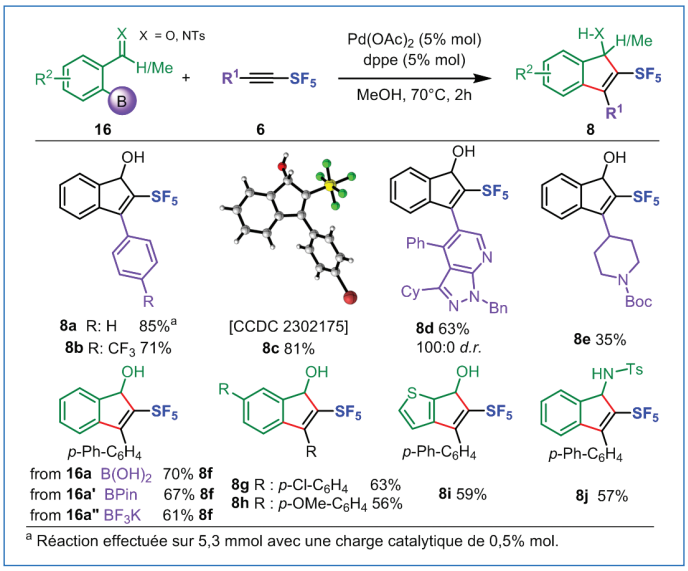


Figure 9 - Champ d'application de la synthèse de 2-SF_5-indénols.

efficaces avec tous les alcynes SF_5 que nous avons testés (17 exemples), menant toujours à la formation d'un unique régioisomère. Par la suite, la réaction a été étendue à une large gamme d'acides boroniques commercialement disponibles et diversement substitués, et nous avons également été ravis de constater que la réaction ne se limite pas à des dérivés d'acide boronique puisqu'un ester boronique **16a'** ou un sel de trifluoroborate de potassium **16a''** donnent des rendements similaires.

Les indénols SF_5 ont pu ensuite être oxydés en indénones dans des conditions douces utilisant un excès de MnO_2 dans le dichlorométhane à température ambiante. Ces indénones SF_5 peuvent réagir avec des nucléophiles « durs » (MeLi ou allyl-Zn) pour conduire sélectivement à une addition nucléophile 1,2 sur le carbonyle, tandis qu'avec des nucléophiles « mous » (thiols ou amines), il a été possible d'obtenir des rendements quantitatifs d'addition 1,4 conjuguée diastéréosélective (*figure 10*). Ceci montre la polyvalence de ces indénones et leur fonctionnalisation aisée même à des stades de synthèse avancés.

Synthèse et étude de la réactivité des ynamides-SF_5 [11]

Les alcynes substitués par des hétéroatomes, tels que les ynamides, représentent une classe d'alcynes polarisés particulièrement polyvalents. À ce jour, la synthèse d'ynamides est

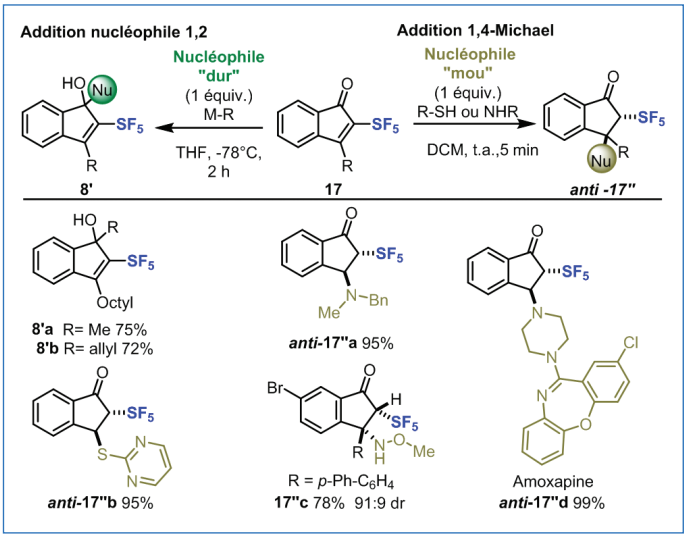


Figure 10 - Post-fonctionnalisation des 2-SF_5-indénones.

bien établie mais les ynamides comportant un groupement fluoré demeurent rares. Nous avons ainsi envisagé la synthèse d'ynamides-SF_5 **9** dans le but de développer de nouvelles classes de composés pentafluorosulfanylés fonctionnalisés. En collaboration avec l'équipe de Christophe Meyer, à ESPCI Paris-PSL, nous avons entrepris de synthétiser des ynamides-SF_5 et d'étudier leur réactivité dans diverses réactions de fonctionnalisation (*figure 11*).

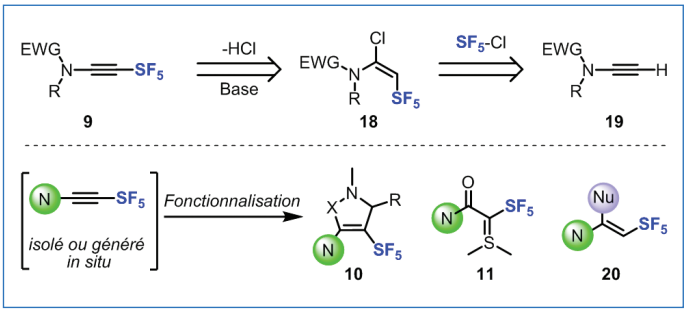


Figure 11 - Stratégie envisagée pour la synthèse d'ynamides-SF_5 et leur fonctionnalisation.

Nous avons commencé notre étude par la réaction entre un ynamide terminal **19** dans les conditions classiques de pentafluorosulfanylation décrites précédemment [15]. Malheureusement, aucune d'entre elles n'a donné de résultat satisfaisant, conduisant à des mélanges complexes. Il est important de noter ici que les ynamides sont d'excellents nucléophiles et que le SF_5Cl est une bonne source de chlore électrophile. Ainsi, lorsque la réaction radicalaire initiale n'est pas efficace, les ynamides **19** peuvent subir une réaction de chlorofluoration ionique. Pour contourner cette réactivité non désirée, nous avons généré les radicaux $^{\bullet}SF_5$ dans un premier temps avant d'additionner l'ynamide dans un second temps. Ce système plus général délivre avec de très bons rendements les β,*E*-chloro-énamides **18** quelle que soit la nature de l'ynamide. La séquence synthétique complète pour former les ynamides-SF_5 **9** à l'aide d'une base, s'est révélée une étape simple avec de nombreux précurseurs (hydrazine, urée, carbamate…) (*figure 12*).

Afin de tirer parti de la réactivité forte de certains intermédiaires, nous avons mis en place des stratégies d'hydroélémentation en un seul pot permettant la génération *in situ* d'ynamides-SF_5 suivie de leur piégeage par des nucléophiles azotés ou oxygénés conduisant aux produits **20** (*figure 13*).

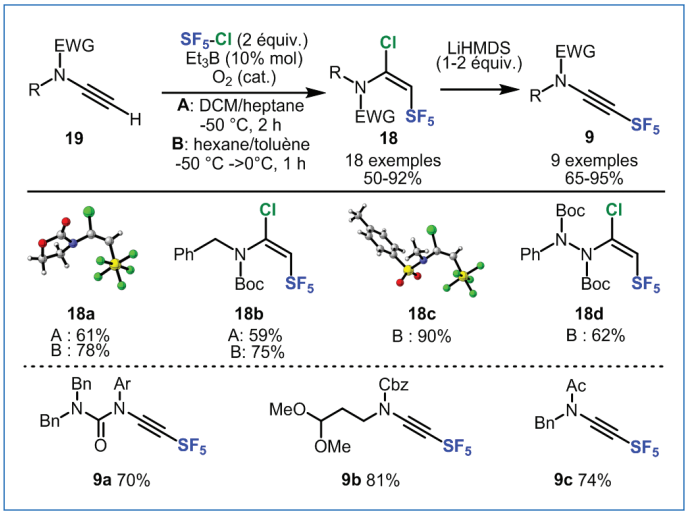


Figure 12 - Synthèse des ynamides-SF_5.

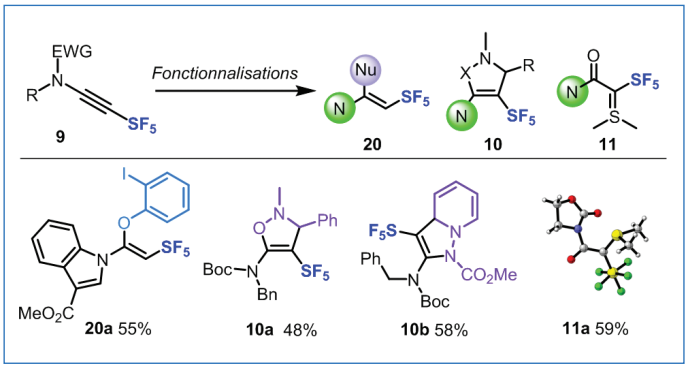


Figure 13 - Sélection de réactions de fonctionnalisation des ynamides-SF_5.

Par ailleurs, avons mis en évidence une réactivité originale en présence de DMSO, conduisant à la formation inattendue d'ylures de soufre, tels que **11a**, *via* un réarrangement de type Pummerer, représentant les premiers exemples d'ylures contenant un groupement SF_5. Enfin, nous avons confirmé que ces ynamides constituent des plateformes synthétiques polyvalentes, participant efficacement à des cycloadditions 1,3-dipolaires, permettant d'accéder à une diversité d'hétérocycles **10** (isoxazolines, aminoindolizines et pyrazolo[1,5-*a*]pyridines), élargissant ainsi la bibliothèque chimique des produits contenant du SF_5.

Perspectives

Le groupement SF_5, souvent qualifié de « super CF_3 », est finalement bien différent et présente des propriétés et réactivités distinctes du CF_3. Nous avons exploré de nouvelles utilisations de ces alcynes-SF_5 pour la construction de molécules complexes. Nous avons d'abord mis au point une réaction d'hydroélémentation générale avec divers nucléophiles, obtenant des produits de manière régio- et stéréosélective. Les 2-SF_5-indénols et dérivés associés ont ensuite été préparés *via* une cyclisation régiosélective catalysée au palladium, avec des fonctionnalisations complémentaires démontrant leur polyvalence. Enfin, nous avons développé la première méthode efficace pour synthétiser des ynamides-SF_5 stables, permettant de nombreuses transformations régiosélectives et l'accès à une nouvelle bibliothèque de composés SF_5. Cette chimie du groupe SF_5 est en plein essor et de nombreuses évolutions sont encore à prévoir à très court terme, notamment dans la recherche d'alternatives aux PFAS où le SF_5 démontrera sans nul doute son utilité.

Les auteurs remercient chaleureusement les Dr. Karinne Miqueu, Dominique Cahard et Christophe Meyer avec qui ils ont développé ces projets, ainsi que les doctorants et postdoctorants qui ont participé à ces travaux.

[1] J.-U. Peters *et al.*, Can we discover pharmacological promiscuity early in the drug discovery process?, *Drug Discov. Today*, **2012**, *17*, p. 325-35, https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.01.001
[2] Anses, PFAS : des substances chimiques très résistantes, 2025, www.anses.fr/fr/content/pfas-substances-chimiques-persistantes (consulté le 11/09/26).
[3] V. Bizet, L. Popek, D. Matchavariani, Fiche « Un point sur » n° 108 – Le SF_5 : un groupe fluoré à grand potentiel, *L'Act. Chim.*, **2023**, *488*, p. 59-60, https://new.societechimiquedefrance.fr/wp-content/uploads/woocommerce_uploads/2023/10/Bizet-HD-kyejjo.pdf
[4] M. Abd El Sater, L. Popek, N. Blanchard, V. Bizet, Recent advances in the chemistry and application of SF_5-compounds, *Synthesis*, **2025**, *57*, p. 1117-37, https://doi.org/10.1055/a-2383-6620
[5] T. M. Nguyen, F. René, V. Bizet, D. Cahard, Understanding the pentafluorosulfanyl group and property-driven design of SF_5-containing compounds, *Chem. Soc. Rev.*, **2026**, *55*, p. 1333-51, https://doi.org/10.1039/D5CS00566C
[6] M. Saccomanno *et al.*, Biodegradation of pentafluorosulfanyl-substituted aminophenol in *Pseudomonas* spp., *Biodegradation*, **2018**, *29*, p. 259-70, https://doi.org/10.1007/s10532-018-9827-z
[7] Y. Yang, L. Han, L. Brettnacher, L. Canavero, A. Tlili, Synthetic access to persulfuranyl scaffolds via direct and indirect methods, *Chem. Rev.*, **2025**, *125*, p. 8426-76, https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5c00131
[8] L. Popek, T. M. Nguyen, N. Blanchard, D. Cahard, V. Bizet, Synthesis and further use of SF_5-alkynes as platforms for the design of more complex SF_5-containing products, *Tetrahedron*, **2022**, *117-118*, 132814, https://doi.org/10.1016/j.tet.2022.132814
[9] L. Popek *et al.*, Regio- and stereoselective hydroelementation of SF_5-alkynes and further functionalizations, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2023**, *62*, e202300685, https://doi.org/10.1002/anie.202300685
[10] L. Popek, M. Cihan, N. Blanchard, V. Bizet, Palladium-catalyzed regioselective synthesis of 2-SF_5-indenols and further derivatizations, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2024**, *63*, e202315909, https://doi.org/10.1002/anie.202315909
[11] L. Popek *et al.*, Synthesis of pentafluorosulfanylated ynamides and further functionalizations, *Org. Lett.*, **2024**, *26*, p. 10369-75, https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c03972
[12] W. Hoover, D. D. Coffman, Synthesis and chemistry of ethynylsulfur pentafluoride, *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, p. 3567-70, https://doi.org/10.1021/jo01035a030
[13] F. Z. Marques, M. A. Markus, B. J. Morris, Resveratrol: cellular actions of a potent naturalis chemical that confers a diversity of health benefits, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **2009**, *41*, p. 2125-28, https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.06.003
[14] a) T. Kumon *et al.*, First practical synthesis of 2- or 3-fluoroalkylated indenols via cobalt-catalyzed [2 + 3] carbocyclization of fluorine-containing alkynes and 2-iodoaryl ketones, *Tetrahedron*, **2019**, *75*, p. 3713-21, https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.05.042 ; b) T. Kumon *et al.*, Regioselective cobalt(II)-catalyzed [2 + 3] cycloaddition reaction of fluoroalkylated alkynes with 2-formylphenylboronic acids: easy access to 2-fluoroalkylated indenols, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2020**, *16*, p. 2193-200, https://doi.org/10.3762/bjoc.16.184
[15] T. M. Nguyen *et al.*, Expanding radical chloropentafluorosulfanylation of alkynes, *Org. Lett.*, **2024**, *26*, p. 365-69, https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c04043

Lucas POPEK est postdoctorant au Technische Universität Braunschweig (Institut für Organische Chemie, Braunschweig, Allemagne). Il a effectué sa thèse au Laboratoire LIMA et a été lauréat du ***Prix de thèse Henri Kagan décerné par la division Chimie Organique (DCO) de la Société Chimique de France en 2025***.

