
Étude théorique de la fluoration d'aryle catalysée par le palladium

Paul Fleurat-Lessard^{*†1,2}, Christelle Testa¹, Julien Roger¹, and Jean-Cyrille Hierso¹

¹Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne (ICMUB) – Université de Bourgogne, CNRS : UMR6302 – 9 Avenue Alain Savary - BP 47870 - 21078 Dijon Cedex, France

²Laboratoire de Chimie (LC) – CNRS : UMR5182, École Normale Supérieure (ENS) - Lyon – Ens de Lyon, Site Jacques Monod - 46 allée d'Italie - 69364 Lyon cedex 07, France

Résumé

En effet, les dérivés fluorés, et en particulier les aromatiques, sont très présents en chimie médicinale car ils facilitent la biodisponibilité, la distribution, le métabolisme et l'adsorption des médicaments.[1] Une autre application d'importance concerne la tomoscintigraphie par émission de positons (PET en anglais) qui utilise des radiotraceurs à base de Fluor 18. La demie-vie du ¹⁸F est de 109,7 mn : la synthèse, la purification et l'injection des radiotraceurs doivent se faire aussi vite que possible. [2]

Cependant, jusqu'à récemment, l'introduction d'un fluor dans la structure d'un médicament potentiel demandait des conditions de synthèse difficiles. Plusieurs auteurs ont cherché des conditions plus douces et plus générales, entre autres catalysées par le palladium. Deux voies sont envisageables suivant la source de fluor : nucléophile " F⁻" ou électrophile " F⁺" comme illustré Schéma 1.

La voie " électrophile " a déjà été utilisée pour la fluoration des dérivés de la 2-phénylpyridine par exemple.[3] Le groupe OMBC3 de l'Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne étudie actuellement la fluoration électrophile de dérivés de la benzylamine (Schéma 2). Cette formation de liaison C(sp²)-F, à haute valeur ajoutée synthétique, sera ensuite étendue à d'autres dérivés aminés tels que des macrocycles azotés.

Cette affiche présentera l'étude théorique du mécanisme de cette réaction. Nous montrerons les différentes voies en compétition. En particulier, nous détaillerons comment le choix du substituant aromatique permet d'orienter le site de fluoration, ainsi que de favoriser la mono ou la di-fluoration, L'influence de la position du groupe azoté orienteur sera aussi discutée.

Muller, K., Faeh, C., Diederich, F. " Fluorine in Pharmaceuticals: Looking Beyond Intuition. " Science 2007, 317, 1881.

Gouverneur, V. Science 2009, 325, 1630–1631.

Hull K. L., Anani W. Q., Sanford M. S. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 7134.

Mots-Clés: DFT, Mécanisme, Fluoration d'aryle, Organométallique

*Intervenant

†Auteur correspondant: paul.fleurat-lessard@ens-lyon.fr