

## Les composés fluorés organiques et leur synthèse en milieux de sels fluorés

par J. Hitzke

(Institut Universitaire de Technologie, 67400 Strasbourg-Illkirch)



Les composés fluorés présentent un ensemble de propriétés particulières : une énergie de liaison C - F très élevée et une petitesse relative de l'atome de fluor comparable, dans une certaine mesure, à celle de l'atome de l'hydrogène; d'où une grande stabilité thermique et chimique pour certaines substances fluorées et une grande activité biologique pour d'autres. Les composés aliphatiques et aromatiques fluorés ou perfluorés ont un point de fusion relativement bas et une volatilité voisine

des homologues hydrogénés; ils sont extrêmement stables et généralement non toxiques, incolores, ininflammables et parfois inodores. Les dérivés fluorés peuvent ainsi être valorisés assez facilement. Le marché correspondant est largement ouvert et le développement de la chimie de ces composés connaît un intérêt croissant sauf pour les chlorofluorométhanes utilisés dans les aérosols (interdits aux USA depuis avril 1979 à cause des risques de nuisances stratosphériques en relation avec l'ozone et l'absorption des rayons UV). Les domaines d'utilisation des composés fluorés ou partiellement fluorés sont nombreux : matières plastiques à grande inertie chimique et thermique (polytétrafluoréthylènes, polymères partiellement fluorés...); colorants particulièrement stables; lubrifiant spécialement stable à la température et à la pression; fluides réfrigérants ou propulseurs; fluides extincteurs; produits tensioactifs; produits pharmacodynamiques dont les propriétés sont améliorées par la présence de F ou CF<sub>3</sub> dans la molécule à la place de l'hydrogène par exemple, mais des études exhaustives restent à faire dans les différentes classes de la pharmacopée; certains dérivés organo-phosphorés ou de l'acide monofluoracétique sont par contre très toxiques; cette toxicité s'explique par un blocage métabolique ou une inhibition; certains dérivés fluorés peuvent être utilisés comme « traceurs » chimiques dans certaines conditions.

Le prix des produits fluorés reste relativement élevé et un des éléments importants réside dans le choix des sources de l'élément F. La synthèse des dérivés fluorés organiques et en particulier les dérivés aromatiques, peut se réaliser avantageusement avec l'aide de fluorures inorganiques soit dans un milieu de solvant, soit dans un milieu de sels fondus ou même en phase solide. Certaines fluorations peuvent se faire sélectivement; on peut obtenir des dérivés perfluorés. Quelques graphiques montrent l'évolution des fluorations en fonction du débit en phase liquide ou en fonction de la température et de la durée de réaction ou de la concentration en phase solide pour C<sub>5</sub>Cl<sub>x</sub>F<sub>y</sub>N<sub>z</sub> x + y = 5 0 < x ≤ 5, C<sub>6</sub>Cl<sub>x</sub>F<sub>y</sub> x + y = 6 0 < x ≤ 6, C<sub>4</sub>Cl<sub>x</sub>F<sub>y</sub>N<sub>z</sub> x + y = 4 0 < x ≤ 4 et C<sub>4</sub>HCl<sub>x</sub>F<sub>y</sub>N<sub>z</sub> x + y = 3 0 < x ≤ 3.

L'analyse en spectrométrie de masse des dérivés chlorofluorés ou bromofluorés aromatiques est caractérisée par la présence des isotopes de Cl ou de Br; les pics moléculaires sont souvent les plus importants.

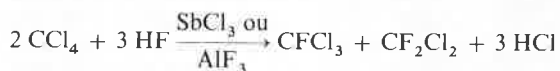
## I. L'importance des composés fluorés organiques

La production de composés fluorés organiques connaît une croissance très importante pour certains secteurs industriels (cf. par exemple tableau IV) et une croissance irrégulière pour d'autres (cf. tableau III des chlorofluorométhanés) (1, 2, 3, 4, 5, 17).

Les produits fluorés synthétiques trouvent des applications dans des domaines très variés : matières plastiques, lubrifiants, tensioactifs, pharmacologie, colorants, réfrigérants, gaz propulseurs d'aérosols, mousses, fluides extincteurs, agrochimie.

Cependant l'inertie des chlorofluorométhanés est actuellement très contestée en ce qui concerne les couches d'ozones protectrices de la haute atmosphère (6, 7, 8, 9) : l'élément actif dans la destruction de l'ozone, qui nous protège dans une certaine mesure contre les rayons UV, serait le chlore \*. D'ailleurs les aérosols aux chlorofluorométhanés viennent d'être interdits aux USA (avril 1979); d'autres pays vont probablement suivre.

La première génération de produits fluorés organiques mise au point correspond aux composés aliphatiques fluorés saturés, utilisés comme fluides réfrigérants. Ces produits, correspondant à divers noms commerciaux (cf. tableau Ia), sont obtenus par réaction de substitution du chlore de la molécule de tétrachlorure de carbone par un ou plusieurs atomes de fluor provenant du fluorure d'hydrogène :

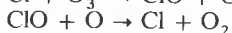
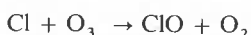
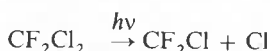
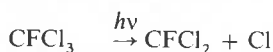


La réaction s'effectue sous pression en milieu liquide ( $\text{SbCl}_3$ , 30 atm., 100 °C) ou sans pression en milieu gazeux ( $\text{AlF}_3$ ). Industriellement,

Tableau Ia. Noms commerciaux des fluorométhanés.

France, Rhône-Poulenc	Flugène
France, Ugine-Kuhlmann (PCUK)	Forane
R.F.A., Hoechst	Frigen
Italie, Montecatini	Algofrene
Italie, Sic Edison	Edifrene
G.B., I.C.I.	Arcton
G.B., Imperial Smelting Ltd	Isceon
U.S.A., Du Pont de Nemours	Freon (produit en 1931)
U.S.A., Allied Chemical	Genetron
U.S.A., Union Carbide Corp.	Ucon
U.S.A., Pensalt Chemicals	Isotron
D.D.R., VEB Dohna	Fridohna
Japon, Osaka Metal	Daiflon

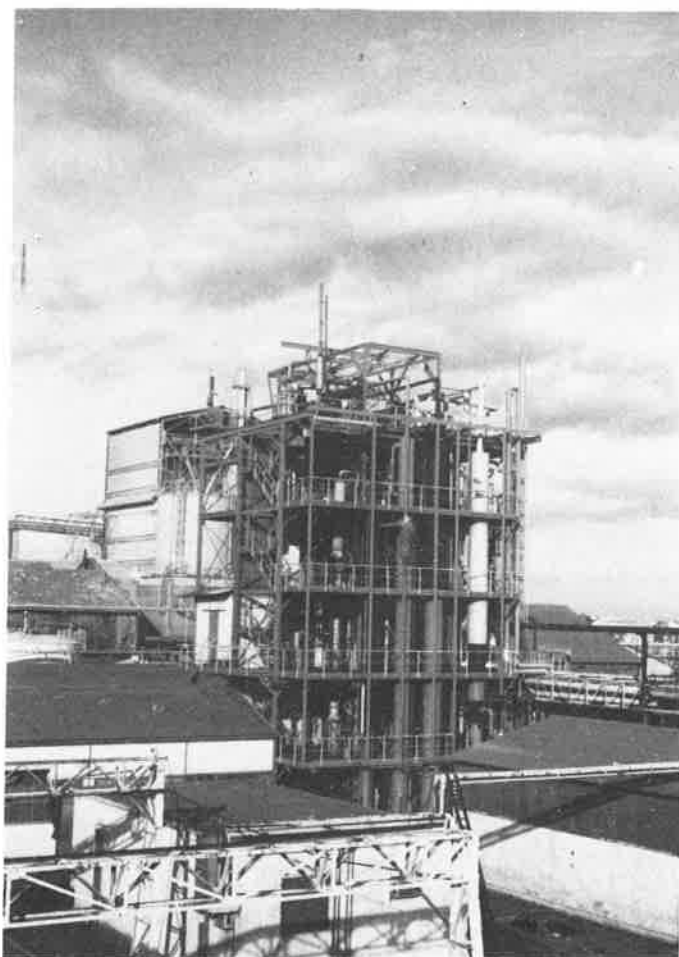
\* Cependant il y a contestation sur les quantités d'ozone neutralisées par année (1,7 % et 17 % par exemple) (9b). Les expériences de laboratoire ont montré que la photolyse libère des atomes de chlore qui sont capables d'intervenir dans la dissociation de l'ozone :



D'après (9c) la proportion moyenne de gaz chloré dans la troposphère serait la suivante en pptv ( $10^{-12} \text{ cm}^3$  de gaz/ $\text{cm}^3$  d'air) : 140 pour  $\text{CFCl}_3$ ; 240 pour  $\text{CF}_2\text{Cl}_2$ ; 120 pour  $\text{CCl}_4$ ; 650 pour  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ; 100 pour  $\text{CH}_3\text{CCl}_3$ . Les mesures collectées dans le sud de la France (à 44° lat. N) en 1977 et 1978, par Schmidt et coll. (9c), montrent un profil vertical (gradient à la vertical) différent pour  $\text{CFCl}_3$  et  $\text{CF}_2\text{Cl}_2$  : la proportion de  $\text{CFCl}_3$  baisse nettement plus vite que celle de  $\text{CF}_2\text{Cl}_2$  à partir de 15 km d'altitude environ ce qui correspond aux expériences de photolyse en laboratoire.

Tableau Ib. Points d'ébullition et densités des fluorométhanés en fonction de leur teneur en chlore.

	$\text{CFCl}_3$	$\text{CF}_2\text{Cl}_2$	$\text{CF}_3\text{Cl}$	$\text{CHF}_3$
Eb. (°C)	+ 23,8	- 29,8	- 81,4	- 82,2
$\rho_{\text{liq}}$ à 20 °C	1,49	1,33	0,93	1,19
	$\text{CHF}_2\text{Cl}$	$\text{CF}_2\text{Cl}-\text{CFCl}_2$	$\text{CF}_2\text{Cl}-\text{CF}_2\text{Cl}$	
Eb. (°C)	- 40,8	+ 47,6	+ 3,5	
$\rho_{\text{liq}}$ à 20 °C	1,2	1,58	1,47 g/ $\text{cm}^3$	



Atelier de flugène 11-12 de l'usine Rhône-Poulenc de Salindres (Gard).

(Photo mise à notre disposition par M. Seigneurin, Division Chimie fine, Rhône-Poulenc.)

elle se fait, aujourd'hui, en continu. Actuellement encore, la plus grande partie de la production des produits organiques fluorés est constituée par les composés chlorofluorés aliphatiques ( $\approx 90\%$ ) dont plus de 50 % pour  $\text{CCl}_2\text{F}_2$ , le reste de la production étant partagé entre  $\text{CCl}_3\text{F}$  et  $\text{CHClF}_2$  essentiellement.

Les composés fluorés aliphatiques ou aromatiques possèdent des propriétés très recherchées : point de fusion très bas; volatilité voisine des homologues hydrogénés correspondants (cf. tableaux Ib

et  $Ha + b$ ) (10); ils sont extrêmement stables et généralement pas toxiques, incolores, inflammables et parfois inodores. Aussi a-t-on trouvé bien d'autres applications que liquide réfrigérant : propulseurs pour aérosols ( $CFCl_3$ ,  $CHFCl_2$ ,  $CF_2Cl_2$ ,  $CHF_2Cl$ ...) (11); fabrication de mousse polyuréthane (12); fluide extincteur comme  $CF_2Br$ ,  $CClBrF_2$  obtenus par bromation thermique du 22  $CHClF_2$  \* et du 23  $CHF_3$ ; utilisation comme tensioactifs; production d'huiles, graisses ou cires fluorées (par exemple  $C_{20}F_{42}$ ,  $C_{12}F_{26}$ ...), produits pharmaceutiques ou agrochimiques (herbicides, insecticides, fongicides...).

La densité et le point d'ébullition augmentent avec le nombre d'atomes de chlore dans la molécule.

Suivant les températures du froid souhaitées, on utilise de préférence une substance à l'autre.

**Tableau IIa. Points d'ébullition de quelques substances aromatiques fluorées (13, 14, 15, 16).**

Substances	$C_6F_6$	$C_6H_6$	$C_5F_5N$	$C_5H_5N$	$C_4F_4N_2$	$C_4H_4N_2$
Eb. (°C)	79-80,5	79-80,5	84	115,5	89	123,5

Le point d'ébullition des composés perfluorés est parfois moins élevé que celui des composés hydrogénés correspondants. La substitution d'un atome de fluor par un atome de chlore augmente régulièrement la température d'ébullition :

**Tableau IIb.**

Substance	$C_6F_5Cl$	$C_6F_4Cl_2$ (1,3 dichl)	$C_6F_3Cl_3$ (1, 3, 5)	$C_6Cl_6$
Eb. (°C)	116-117,5	150,5-152	191-194	324

Substance	$C_5F_4ClN$ (3-chloro)	$C_5F_3Cl_2N$ (3,5 dichl)	$C_5Cl_5N$
Eb. (°C)	119-121	150	279,5

Notons aussi la décroissance extrêmement rapide du point de fusion avec la substitution d'un atome de chlore par un atome de fluor (13) :

**Tableau IIc.**

Substance	$C_6Cl_6$	$C_6FCl_5$	$C_6F_2Cl_4$ (1, 3)	$C_6F_3Cl_3$ (1, 3, 5)	$C_6F_6$
Point de fusion (°C)	220-226	134	62	23,5	5,2

La production mondiale (à l'exception des Pays de l'Est, de l'Inde et

\* *Remarques sur la nomenclature industrielle des aliphatiques. Pour éviter l'utilisation de formulations compliquées, on utilise, en pratique, deux ou trois chiffres :*

- dernier chiffre : nombre d'atomes de fluor présents dans la molécule ;
- avant dernier chiffre + 1 : nombre d'atomes d'hydrogènes ;
- troisième chiffre : nombre d'atomes de carbone - 1.

Exemples : 011  $CFCl_3$  ; 023  $CHF_3$  ; 113  $CF_2Cl$  -  $CFCl_2$ .  
S'il y a par exemple un 1 au troisième chiffre (en fait le premier), cela correspond aux dérivés de l'éthane; un zéro ou rien, aux dérivés du méthane; s'il n'y a un 1 avant dernier chiffre cela veut dire qu'il n'y a pas d'hydrogène dans la molécule.

de l'Argentine) de flugène a été la suivante ces dernières années, exprimée en millions de livres :

**Tableau III.**

Année	1973	1974	1975	1976	1977
R 11 ou Flugène 11	769,6	815,1	690,2	749,2	703,2
R 12 ou Flugène 12	933,3	976,2	842,3	905,5	844,0

Chiffres de production publiés par *Manufacturing Chemist Association* et mis à notre disposition par Rhône-Poulenc Division Chimie fine.

Ces chiffres font ressortir la baisse régulière de consommation aux États-Unis dans le domaine des aérosols, et, pour l'Europe, une baisse en 1975 due à des raisons économiques, suivie d'une remontée en 1976 puis les baisses régulières dans le domaine de l'aérosol.

Les publications de l'OCDE, relatives aux productions de 1974, donnent par pays en milliers de tonnes : 72 pour la France ; 72,8 pour l'Angleterre ; 88,3 pour l'Allemagne ; 376 pour les USA ; 38 pour l'Italie ; 34,2 pour le Japon ; 29 pour la Hollande ; 8,7 pour l'Espagne.

Compte tenu des mesures de réglementation qui risquent d'imposer une réduction dans la production et les consommations globales dans un domaine particulier comme celui des aérosols\* (Chlorofluorométhanes déjà interdits aux USA dans les aérosols), les producteurs évitent de remettre, en dehors de leur autorité de tutelle, les chiffres spécifiques à chacun d'eux ; les industriels se sont engagés à fournir aux autorités de Bruxelles les quantités précises consommées dans la CEE : pour 1978, ces consommations sont de 155 000 tonnes.

Les procédés utilisés par Rhône-Poulenc et par Ugine-Kuhlmann sont décrits (17).

**La deuxième génération** de produits correspond à la mise au point de polymères ou copolymères fluorés. Si leur découverte date de 1934 (18a), leur développement est beaucoup plus récent. Ces produits connaissent une forte expansion (1) (18b) ; pour le tétrafluoroéthylène on a en 1964 environ 8 500 t (dont 7 400 t pour les USA), mais en 1970 la production a plus que doublé (17 200 t dont 13 600 t pour les USA) (2).

La consommation de résines fluorées, durant ces mêmes années, était plus élevée : 0,4 en 1970 ; 0,5 en 1971 ; 0,6 en 1972 ; 0,7 en 1973 ; 0,6 en 1974 ; 0,6 en 1975. Les prix (en francs constants), par rapport à 1972, ont presque doublé en 1977 pour certaines matières plastiques (18b).

\* D'après (9b) la situation de la législation sur les chlorofluorocarbones (CFC) serait actuellement la suivante :

**USA** : à partir d'avril 1979, interdiction de transport et par extension la vente d'aérosols à base de CFC. L'on s'attend à la parution d'une nouvelle législation relative aux « usages essentiels » des CFC ;

**Canada** : il est prévu une réduction de 50 % de l'utilisation des CFC et l'on s'occupe d'une législation d'interdiction ;

**Japon** suit la tendance européenne ;

**Europe** :

- CEE : des directives sont prêtes ; il y aura probablement dans les années à venir, une réduction graduelle d'utilisation des CFC ;

- Suède : les aérosols aux CFC sont interdits à partir du 1<sup>er</sup> juillet 1979 ;

- Norvège : les aérosols aux CFC sont interdits à partir du 1<sup>er</sup> juillet 1981 ;

- Pays-Bas : à partir du 1<sup>er</sup> avril 1979, comme antérieurement aux USA, les aérosols devront porter l'inscription « Contient des chlorofluorocarbones susceptibles de nuire à la santé publique par suite de réduction de la couche d'ozone de la haute atmosphère ».

**Tableau IV. Production française de résines fluorées (en milliers de tonnes).**

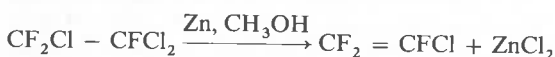
Comparaison avec la production des matières plastiques les plus importantes (18b).

	1970	1971	1972	1973	1974	1975
Résines fluorées	0,1	0,2	0,3	0,4	0,4	0,4
PVC	412	458	539	654	623	474
PE bd.	354	420	486	636	713	480
PE hd.	58	84	121	149	187	143

Par les réactions suivantes, on obtient les monomères :



Le monomère  $\text{CF}_2 = \text{CF}_2$  doit être conservé à  $-20^\circ\text{C}$  sinon il y a décomposition ( $\text{CF}_4 + \text{C}$ ) qui peut être explosive.



A titre d'exemple, quelques noms commerciaux (pour le polytétrafluoroéthylène ou PTFE) :

Teflon, du Pont ;  
Hostafion, Hoechst ;  
Fluon, ICI ;  
Algoflon, Montecatini ;  
Soreflon, PCUK (Ugine-Kuhlmann).

Les caractéristiques essentielles du polytétrafluoroéthylène sont : non-inflammabilité ; insolubilité ; grande stabilité vis-à-vis des agents chimiques en général, sauf pour les métaux alcalins et le fluor élémentaire ; grande stabilité thermique (le PTFE se dégrade entre  $400$  et  $500^\circ\text{C}$ ) ; excellent diélectrique ; haut degré de cristallinité car le PTFE est exempt de toute ramification ; faible coefficient de friction.

Le polychlorotrifluoroéthylène, par opposition au PTFE, est tout à fait transparent et thermoplastique. D'autres matières plastiques fluorées ont été mises au point : le fluorure de polyvinyle (PVF), le fluorure de polyvinylidène ( $\text{PVF}_2$ ), différents copolymères (20), des polyesters et polyéthers fluorés ou des polyfluorosilanes (19). Cependant le PTFE représente environ 90 % de la production.

Ces propriétés extraordinaires du PTFE s'expliquent en partie par la longueur et la force des liaisons ; par exemple pour les dérivés du méthane (5 vol. 2) :

	Longueurs des liaisons	Énergie des liaisons
C - F dans $\text{CF}_4$	1,317 Å	116 kcal
C - Cl dans $\text{CCl}_4$	1,766 Å	78 kcal
C - H dans $\text{CH}_4$	1,091 Å	99,5 kcal

Les différences transparaissent particulièrement dans une comparaison de la masse volumique et de la résistance thermique avec le polyéthylène : PTFE,  $2,2 \text{ g/cm}^3$  ; polyéthylène,  $0,96 \text{ g/cm}^3$  ; le PTFE résiste au-delà de  $260^\circ\text{C}$  alors que le polyéthylène n'est stable que jusqu'à  $105^\circ\text{C}$ . Le PTFE est fritté à  $380^\circ\text{C}$  où les particules de poussières sont carbonisées : d'où nécessité de travailler dans une atmosphère purifiée.

La troisième génération de produits fluorés, encore peu développée industriellement et mise au point très récemment, correspond aux

composés de type  $\text{R}_F - \text{I}$  ( $\sim 1960$ ) :  $\text{R}_F$  correspond à un groupe aliphatique ou aromatique perfluoré (exemple  $\text{R}_F\text{COOM}$ ,  $\text{R}_F\text{SO}_3\text{M}$ ...) (21, 2, 22).

Les domaines d'application sont très nombreux : propriétés tensio-actives importantes car la partie  $\text{R}_F$  abaisse la tension superficielle (22), précurseurs de réactions chimiques :

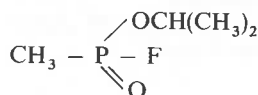


Par exemple, les acides perfluorés sont des acides forts d'une très grande stabilité chimique. Ce sont d'excellents produits de nettoyage et mouillants : la tension superficielle est particulièrement basse ce qui permet au liquide de nettoyage de pénétrer dans les moindres aspérités et fentes. La tension superficielle dans une solution d'acide chromique pour nettoyage est par exemple abaissée de  $40 \text{ dynes/cm}$  (à  $25^\circ\text{C}$ ) à environ  $10 \text{ dynes/cm}$  par addition de  $0,1\%$  (en poids) d'un perfluoroalkyl-sulfonate de potassium (22).

D'autres produits fluorés peuvent par exemple servir au traitement de surface du papier (2).

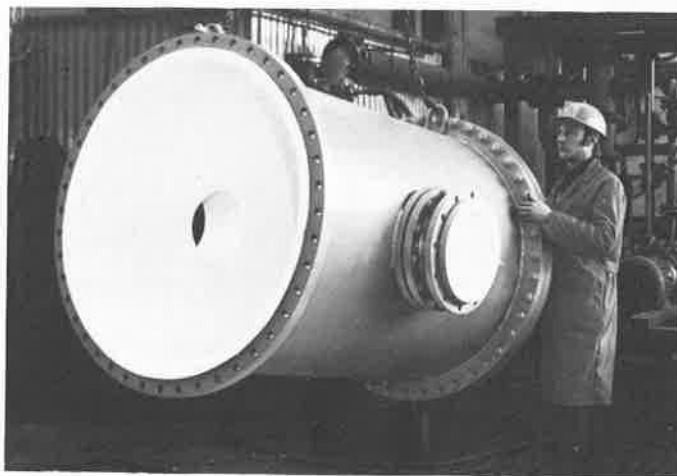
Enfin les propriétés biochimiques des dérivés fluorés sont particulièrement éminentes. Les composés fluorés peuvent être inertes comme nous venons de le voir (PTFE, fluorométhane, etc.) mais aussi particulièrement toxiques comme par exemple :

• « les gaz des nerfs », déjà prêts lors de la 2<sup>e</sup> guerre mondiale mais heureusement non mis en œuvre, un composé organophosphoré, le sarin :



et d'autres dérivés de la même famille ; ce sont de puissants inhibiteurs de la cholinestérase ;

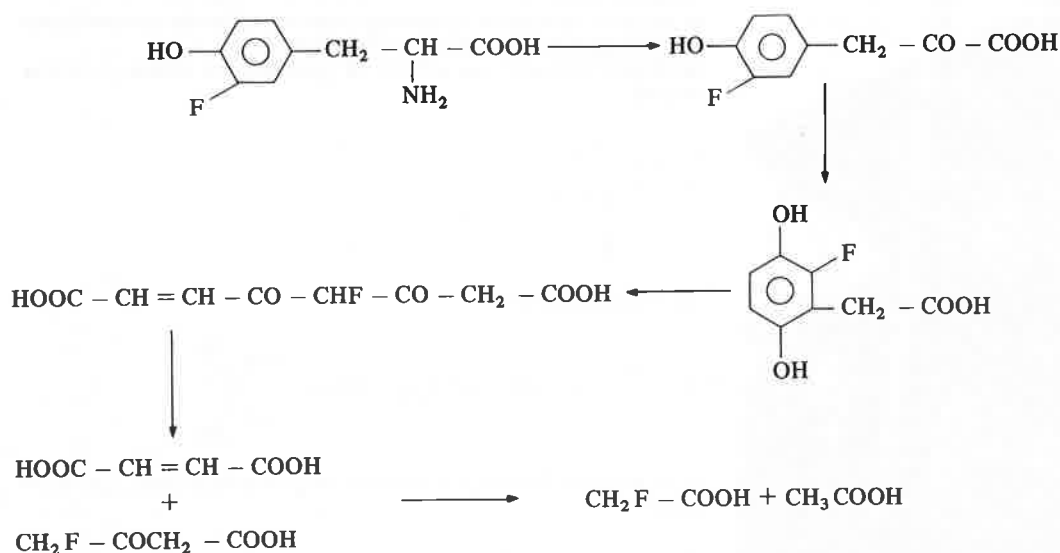
• les dérivés de l'acide monofluoroacétique sont de même très toxiques (les acides di- ou trifluorés sont beaucoup moins toxiques) ; ce produit est d'ailleurs aussi synthétisé par une plante (*Dichapetalum cymosum*) d'Afrique du Sud. La toxicité de  $\text{FCH}_2\text{COO}^-$  s'explique par un blocage métabolique du cycle de Krebs : dans un premier stade le processus biologique est « trompé » car l'atome de fluor est petit, comparable à celui de l'hydrogène, puis bloqué par l'accumulation de fluoroisocitrate (23). La toxicité de l'ion fluoroacétate peut aussi résulter d'une dégradation biologique comme de la



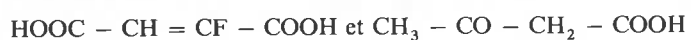
**Élément de colonne en acier pourvu d'un revêtement anticorrosion en P.T.F.E., « Armylor G », de la société Le Carbone-Lorraine.**

Ce revêtement épais (jusqu'à  $7,5 \text{ mm}$ ) et sans soudure présente, entre  $-50^\circ\text{C}$  et  $+230^\circ\text{C}$  et sous un maximum de pression de  $8 \text{ bars}$ , une résistance absolue à la corrosion pour tous les agents chimiques connus sauf les métaux alcalins fondus, les amidures et le fluor à haute température ; le revêtement présente aussi une excellente résistance mécanique aux chocs, à la fatigue, à l'usure et aux chocs thermiques. (Photo Le Carbone-Lorraine).

*m*-fluorotyrosine à titre d'exemple (25, 24) :



Une autre voie de dégradation aboutirait à

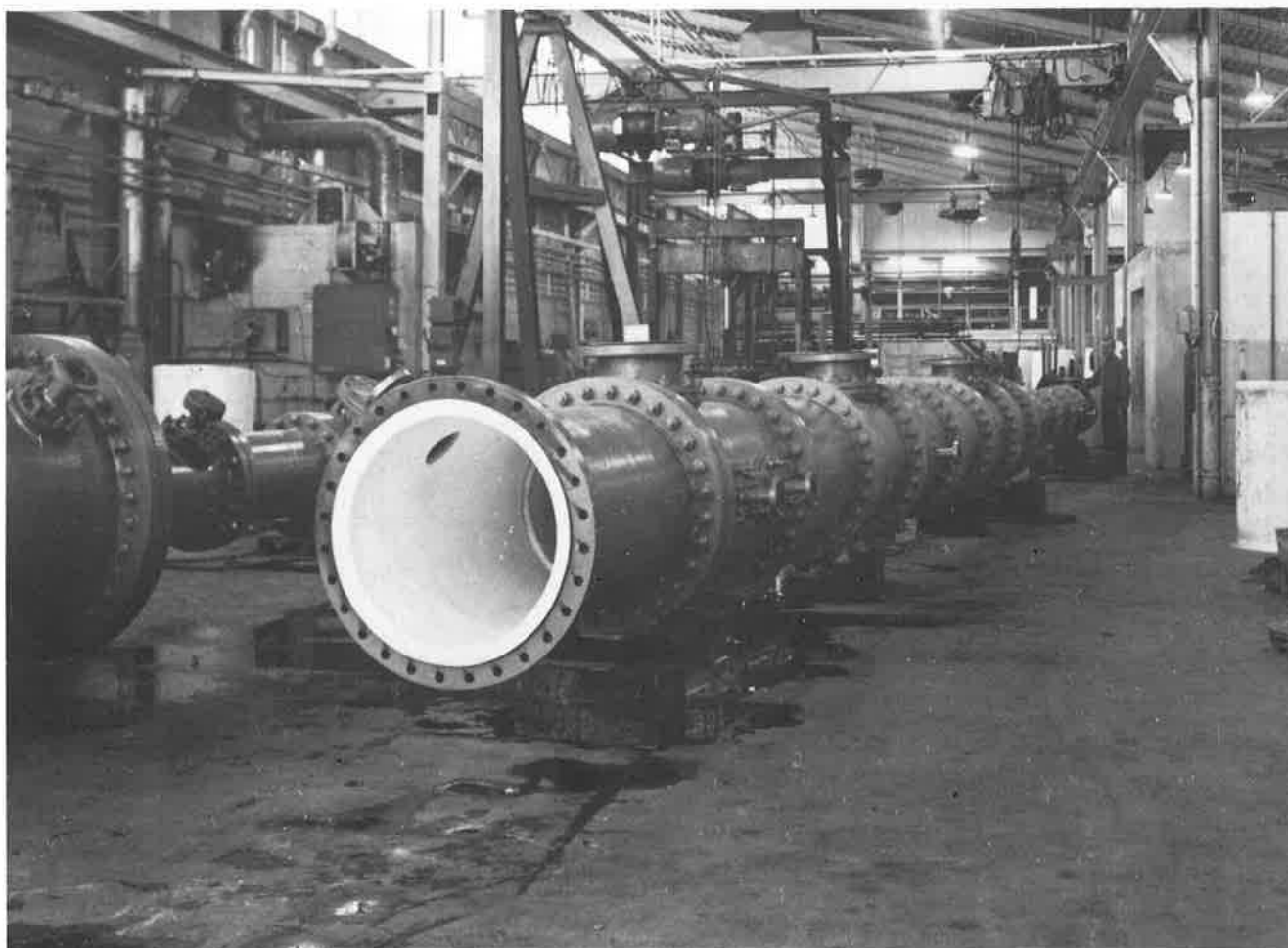


La stabilité de la liaison C - F permet d'utiliser certains composés fluorés comme traceurs de métabolisme.

#### Valorisation thérapeutique des dérivés fluorés

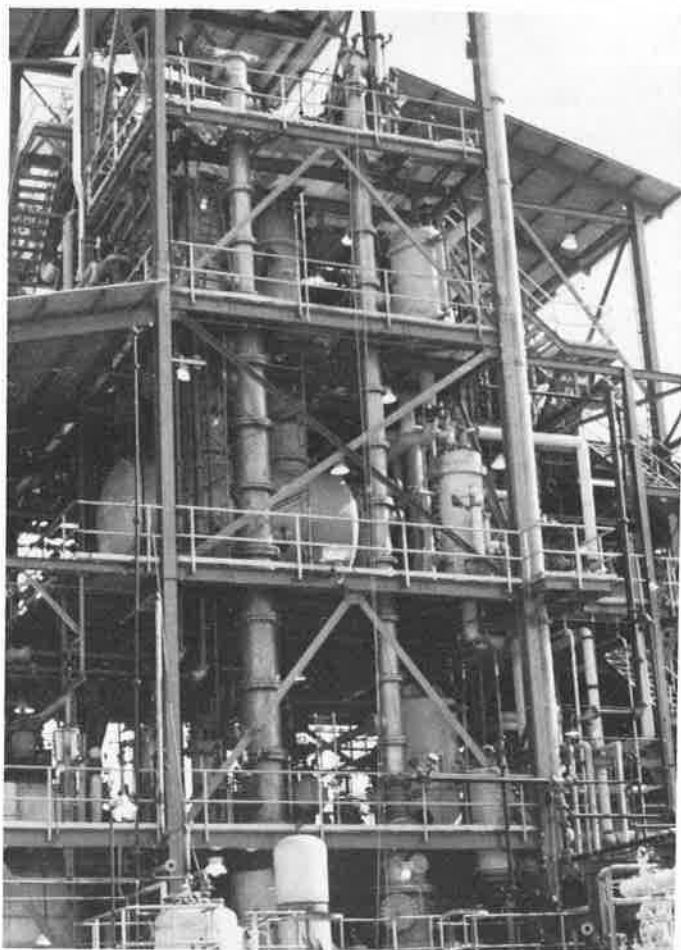
Durant les 20 à 30 dernières années, le nombre de produits pharmacologiques contenant du fluor s'est très largement accru.

Dans les narcotiques par inhalation les dérivés fluorés sont parmi les produits les plus utilisés depuis les travaux de Suckling et Raventos



Assemblage d'éléments cylindriques permettant de réaliser des longueurs de colonne quelconques.

(Photo Le Carbone-Lorraine).



La colonne de la photo précédente installée dans un ensemble industriel aux États-Unis.

(Photo Le Carbone-Lorraine).

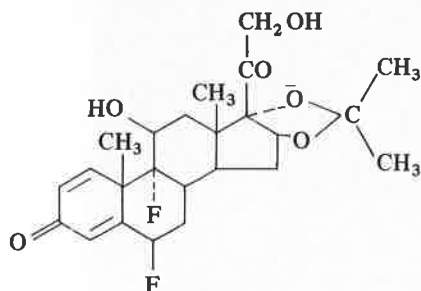
(26, 27) :  $\text{CF}_3 - \text{CHBrCl}$ ,  $\text{CH}_3 - \text{O} - \text{CF}_2 - \text{CHCl}_2$ ,  $\text{CHF}_2 - \text{O} - \text{CF}_2 - \text{CHCl}_2$ .

Ce sont donc des produits « halogénés » contenant en plus du fluor, le chlore et même le brome : de ce fait, ces produits sont incombustibles ou difficilement combustibles.

En thérapeutique, l'introduction d'un atome de fluor dans une molécule augmente souvent les propriétés pharmacologiques de cette molécule. Ceci permet l'emploi de doses réduites et une diminution des activités secondaires.

A titre d'exemple, citons quelques produits dans les grandes classes pharmacologiques :

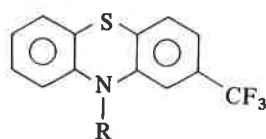
- les stéroïdes fluorés utilisés surtout comme anti-inflammatoires, corticoïde minéral (gestion de l'eau dans le corps), glucocorticoïde (gestion du glycogène dans le foie), traitement hormonal sexuel, traitement du cancer.



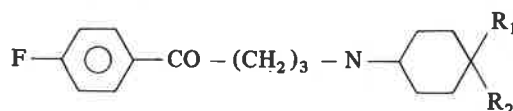
Le fluciclonolacétonide : exemple d'anti-inflammatoire (anti-phlogistique des biologistes). Ce produit est un glucocorticoïde des plus

forts et il a un effet anti-phlogistique 500 fois plus élevé que la cortisone (28, 24).

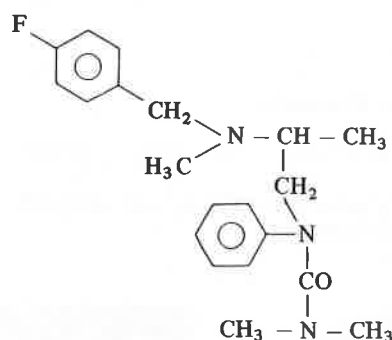
- les neuroleptiques (produits qui peuvent influencer profondément les dérangements psychiques). Par exemple : la phénothiazine et ses dérivés (R pouvant être différents substituants)



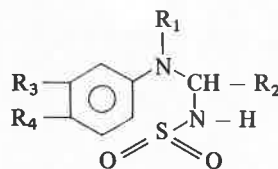
des butyrophénones



- les produits diurétiques (activant l'évacuation d'urine), dérivés de l'urée :

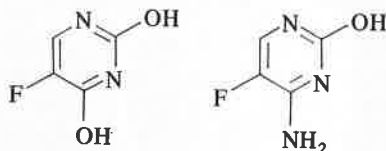


ou de la benzothiadiazine :



Le remplacement de  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  ou  $\text{R}_3$  par  $\text{CF}_3$  active la molécule.

- les produits anticancéreux (sarcomes et carcinomes) comme les dérivés de la pyrimidine, les fluoro-5-uraciles dont les effets sont antimétaboliques (29)



- on peut citer également des analgésiques, antipyrétiques, antituberculeux ou l'utilisation comme pesticide, herbicide. La présence d'atomes de fluor contribue à améliorer la stabilité et la sélectivité de certaines fonctions. Les colorants fluorés sont particulièrement stables vis-à-vis des dégradations photochimiques (2, 30).

Il n'est pas dans l'ambition de cet article de donner une vue générale sur les produits pharmacologiques fluorés ; la synthèse des produits fluorés est souvent bien plus difficile que celle des produits non fluorés ; les produits fluorés sont donc aussi plus coûteux. Cependant la pharmacopée fluorée est un domaine de recherche digne d'attention et où beaucoup d'investigations restent à faire.

Le prix des produits fluorés reste relativement élevé et des éléments importants résident dans le choix des sources de l'élément F et de la méthode d'introduction de cet atome.

## II. Les diverses sources possibles pour l'élément F et les problèmes liés à leur utilisation économique

Dans la croûte terrestre F est relativement abondant ; il se place juste avant le chlore à la 13<sup>e</sup> place avec 0,078 %. Les roches éruptives en contiennent essentiellement sous forme de combinaisons avec Al et Si. Il est abondant dans les phosphates (3,8 % de F) sous forme de fluoroapatites (fluorosilicates). Dans la biosphère on le rencontre dans les os ; dans le règne végétal il est rare (*Dichapetalum cymosum* contient le monofluoroacétate de potassium, un poison).

a) **Le fluor** ( $1s^2 2s^2 2p^5$ ) élément gazeux (découvert par Moissan, 1886) est très difficilement utilisable en synthèse (31).

Le fluor élémentaire est préparé par électrolyse de KF. HF fondu à 100 °C, HF seul n'étant pas assez conducteur. Il est très réactif ( $F_2/2 F^- = -2,874$ ).

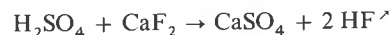
Le fluor moléculaire  $F_2$  préparé également par électrolyse est un produit commercial. Sa manipulation, bien que délicate, est relativement facile à maîtriser.

En général  $F_2$  est très délicat à utiliser directement. Il réagit violemment avec la plupart des composés organiques et il est pratiquement impossible d'éviter les produits de dégradation (31) car la réaction avec les hydrocarbures est très exothermique (C - C : 85 kcal/mole pour les alcanes ; C - H : 99,5 kcal/mole pour  $CH_4$ , alors que C - F : 116 kcal/mole dans  $CF_4$  et H - F : 134 kcal par mole) (5). Le mécanisme est une réaction radicalaire en chaîne. Cependant  $C_6Cl_6$  (31, 32, 33, 13, 34) a donné quelques résultats ainsi

que certains hétérocycles (35) ; le plus souvent les composés obtenus ne sont plus aromatiques mais saturés.

b) **Acide fluorhydrique HF.**

L'acide fluorhydrique HF, essentiellement anhydre, est préparé industriellement par action de  $H_2SO_4$  concentré sur  $CaF_2$  (fluorite) :



Les usages industriels de HF se partagent entre deux pôles importants : préparation de  $AlF_3 - NaF$  (cryolithe) pour l'industrie de l'aluminium et synthèse de produits fluorés organiques. La source traditionnelle de l'élément fluor après la cryolithe naturelle (pratiquement épuisée) est la fluorite  $CaF_2$  (Spath-fluor), en voie d'épuisement (10).

c) Actuellement les recherches s'intensifient pour la mise au point d'un procédé permettant de récupérer le fluor contenu dans les **fluoroapatites** qui constituent des gisements énormes.

Une autre façon d'aborder le problème de la valorisation de l'élément F, consiste à étudier les possibilités de réaction de la phase organique directement avec un fluorure inorganique.

## III. Les méthodes de fluoration utilisant un fluorure inorganique

Parmi les méthodes de fluoration utilisées pour fluorer des composés aromatiques ou aliphatiques simples, nous avons relevé dans la littérature :

### 1) Méthode utilisant du fluor élémentaire ou moléculaire.

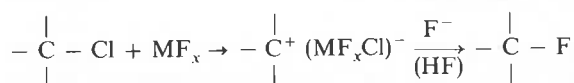
Nous citerons dans ce court paragraphe quelques références très récentes, utilisant  $F_2$  dans un solvant fluoré  $CCl_3F$  à -80 °C (36) (voir aussi Ch. V, Modern selective methods of fluorination, W. A. Sheppard, C. M. Sharts (37)).

### 2) Méthodes utilisant HF.

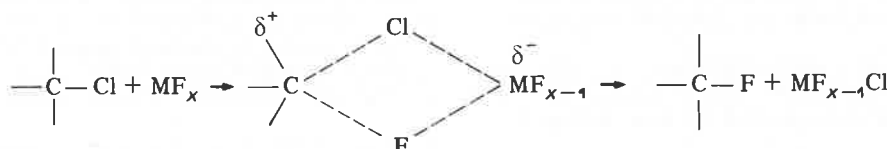
Nous avons déjà mentionné l'importance de HF dans la synthèse des fluorés aliphatiques (38). Les recherches continuent dans ce domaine et se rapportent essentiellement à des études de catalyseurs en relation avec la température (39, 40). Certains composés perfluorés comme  $C_2F_4$  ou  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_2$  sont obtenus par pyrolyse (700 °C) (41) ou par déchloration au zinc (42), à la suite d'une fluoration partielle.

### 3) Méthodes utilisant des fluorures inorganiques.

Swarts (43a) dès 1892 propose l'utilisation de  $SbF_3$ . D'une manière générale le fluorure interviendrait partiellement comme acide de Lewis :



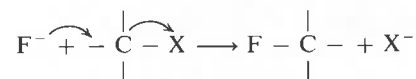
La réaction à 4 centres (H. S. Booth, (43b)) est cependant plus probable puisque le fluorure peut être utilisé seul :



De nombreuses tentatives utilisant les métaux de transition ( $AgF_2$ ,  $MnF_3$ ,  $CeF_4$ ,  $PbF_4$ ...), pour substituer le plus souvent 1 H, ont été décrites (23).  $CoF_3$  est le plus important du groupe (44).

Des méthodes électrochimiques sont développées par Simon (45) : solution conductrice comprenant : HF + composé organique + électrolyte (5-6 Volts). On obtient généralement des produits fluorés qui ne sont, par exemple, plus aromatiques (46) mais saturés.

Nous retiendrons ici essentiellement les méthodes utilisant KF comme source de  $F^-$ . Comme pour les autres fluorures métalliques ionisés la fonction acide de Lewis du métal n'est plus le facteur essentiel dans l'échange d'halogène (10) :



Nous pouvons distinguer deux méthodes de fluoration avec KF :

a) **La fluoration avec KF dissous dans un solvant aprotique.**

Ces solvants ont en commun un atome d'oxygène ou d'azote qui peuvent servir comme donneur d'électrons au métal et on présume un ion fluorure peu solvaté (10).

Pour les aromatiques benzéniques on utilise du sel dissous (KF) dans des solvants polaires à des températures moyennes (200-240 °C) avec des temps de réaction de l'ordre d'une journée ; comme solvant on utilise le N,N-diméthylformamide (47), le N-méthyl-2-pyrrolidone (48) ou le tétraméthylènesulfone (sulfolane) (49, 50, 51, 52). Le rendement est d'environ 66 %.

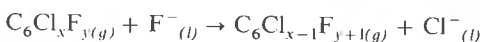
Pour les hétérocycles aromatiques (51, 52, 53) la même méthode est applicable.

De nombreuses autres synthèses sont réalisées sur ce modèle (54, 55). Des recherches plus récentes font intervenir des variations de pH du solvant (56).

L'auteur (57) a comparé le pourcentage de dérivés fluorés obtenus à partir de  $C_5Cl_5N$  en présence de très peu de sulfolane aux dérivés fluorés obtenus par M. Gross et F. Peter (58) en présence de très peu de cryptate : les cryptates et le sulfolane donnent des résultats comparables.

**b) Fluoration avec des fluorures minéraux solides ou liquides. Choix de la phase saline.**

Les réactions envisagées dans le cas des chlorofluorobenzènes, par exemple, correspondent à l'écriture réactionnelle (en milieu de sel fondu) :



avec  $x + y = 6$  et  $0 \leq x \leq 6$ ,  $0 \leq y \leq 6$ .

Ou pour les pyridines :



D'un point de vue thermodynamique, la variation d'enthalpie libre standard correspondant à ces réactions, est fonction, pour une température donnée, de la nature du cation métallique des fluorures (52, 60).

Les fluorures de la première colonne ont une importance particulière de ce point de vue. Leur réactivité peut se classer de la manière suivante (59, 52, 61) :

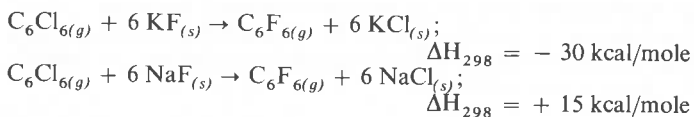


D'après Woyski (62) ces différences de réactivité peuvent se comparer aux différences d'enthalpie libre de formation des sels solides.

**Tableau V. Différence des enthalpies libres de formation de fluorures et chlorures (kcal/équivalent).**

Métal	$\Delta G F/Cl$	Métal	$\Delta G F/Cl$	Métal	$\Delta G F/Cl$
Ag	17,8	NH <sub>4</sub>	34,7	1/3 Sb	40,5
Cs	24,5	1/2 Zn	36,2	1/2 Sr	44,3
Rb	27,3	Na	36,4	Li	46,3
K	29,1	1/2 Cu	38,3	1/2·Ca	48,3
1/2 Cd	34,1	1/2 Ni	40,3	1/3 Al	52,6
1/2 Pb	34,7	1/2 Ba	40,3	1/2 Mg	53,9

Pour d'autres halogénures, on a, à titre indicatif :  $\Delta F/Br = 40$  (pour K);  $\Delta Cl/I = 26$  (pour K); contre  $\Delta F/Br = 51$  (pour Na);  $\Delta Cl/I = 28$  (pour Na). Ainsi pour les réactions (4) :



Nous pouvons conclure à la possibilité thermodynamique favorable dans le cas de KF, défavorable dans le cas de NaF; la différence d'enthalpie libre correspondant à un ion-gramme

$$-\frac{45}{6} \text{ kcal} = -7,5 \text{ kcal}$$

peut se comparer tout à fait avec la valeur

$$\Delta F/Cl(K) - \Delta F/Cl(Na) = 29,1 - 36,4 = -7,3 \text{ kcal. mole}^{-1}.$$

Enfin les systèmes de sels fondus utilisables sont associés étroitement au domaine de stabilité thermique des composés organiques de départ.

L'ensemble de ces conditions, couplé également au souci d'une réalisation à plus large échelle (63), nous a conduit à choisir essentiellement des mélanges tels que (KF, KCl) (cf. tableau VI) et (KF, CdCl<sub>2</sub>).

**Tableau VI. Composition et température de fusion de mélanges binaires et ternaires de sels fondus utilisables (87, 88).**

Composés	Point de fusion	Proportion en % molaire
KF-KCl	605 °C	46
KF-NaF	710 °C	59,5
KF-CaF <sub>2</sub>	782 °C	84,6
KF-LiF	476-492 °C	50
KF-AlF <sub>3</sub>	565 °C	55
CdCl <sub>2</sub> -NaF	298 °C	55
KF-BeF <sub>2</sub>	340 °C	62
CaF <sub>2</sub> -KF-NaF	676 °C	10-62-28
LiF-KF-NaF	454 °C	46,5-42-11,5
KF-NaF-KNO <sub>3</sub>	295 °C	7-2,5-90,5
CaCl <sub>2</sub> -LiCl-CaF <sub>2</sub>	450 °C	29,8-65,8-4,3

Par ailleurs les points de fusion des sels utilisables sont très élevés : ils ne sont utilisables, comme agents fluorants fondus, qu'exceptionnellement :

**Tableau VII (87, 88).**

Sels	Point de fusion	Sels	Point de fusion	Sels	Point de fusion
LiF	845 °C	LiCl	610 °C	CaF <sub>2</sub>	1 423 °C
NaF	993 °C	NaCl	808 °C	AgF	435 °C
KF	852 °C	KCl	772 °C	PbF <sub>4</sub>	600 °C
RbF	775 °C	RbCl	724 °C	SbF <sub>3</sub>	290 °C
CsF	682 °C	KBr	734 °C	ReF <sub>6</sub>	18,8 °C

Le sel solide (généralement KF) est utilisé sans solvant mais à des températures plus élevées (300 à 500 °C). Les expériences portent sur l'hexachlorobenzène (64) ou sur la pentachloropyridine (14) ou sur d'autres aromatiques (54, 65, 66).

D'autres auteurs tentent d'obtenir des composés perfluorés par dissociation d'aromatiques partiellement fluorés sur sels fluorés solides à chaud : fluorure d'aluminium AlF<sub>3</sub> et de magnésium MgF<sub>2</sub>, à 770 °C (67).

Quelques auteurs ont récemment tenté d'utiliser les sels fondus pour perfluorer C<sub>6</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>3</sub> (69) (KF-KCl de 700 à 800 °C) ou C<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N (68). On obtient 10-17,2 % de C<sub>5</sub>F<sub>5</sub>N en insufflant à travers 56 et 61 cm de sel liquide (KF, KCl) (69). Sundermeyer (70) utilise CCl<sub>4</sub> et (Li-Na-K)F.

Nous avons utilisé des sels fondus pour fluorer directement des composés aromatiques tels que l'hexachlorobenzène (71, 57), la pentachloropyridine (C<sub>5</sub>Cl<sub>5</sub>N) (71, 57) ou un aliphatique tel que CCl<sub>4</sub> (72) avec des résultats très encourageants. La figure 1 montre le réacteur utilisé dans le cas des sels fondus sans support. La figure 2 donne un exemple des dérivés fluorés obtenus avec C<sub>5</sub>Cl<sub>5</sub>N par réaction d'échange Cl-F, utilisant une phase sel fondu (eutectique KCl-KF), sur support inerte de graphite. L'augmentation du temps de contact favorise surtout le terme C<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N mais aussi une relative décomposition (rendement molaire autour de 50 %).

Au lieu d'insuffler les produits à fluorer avec un gaz vecteur inerte à



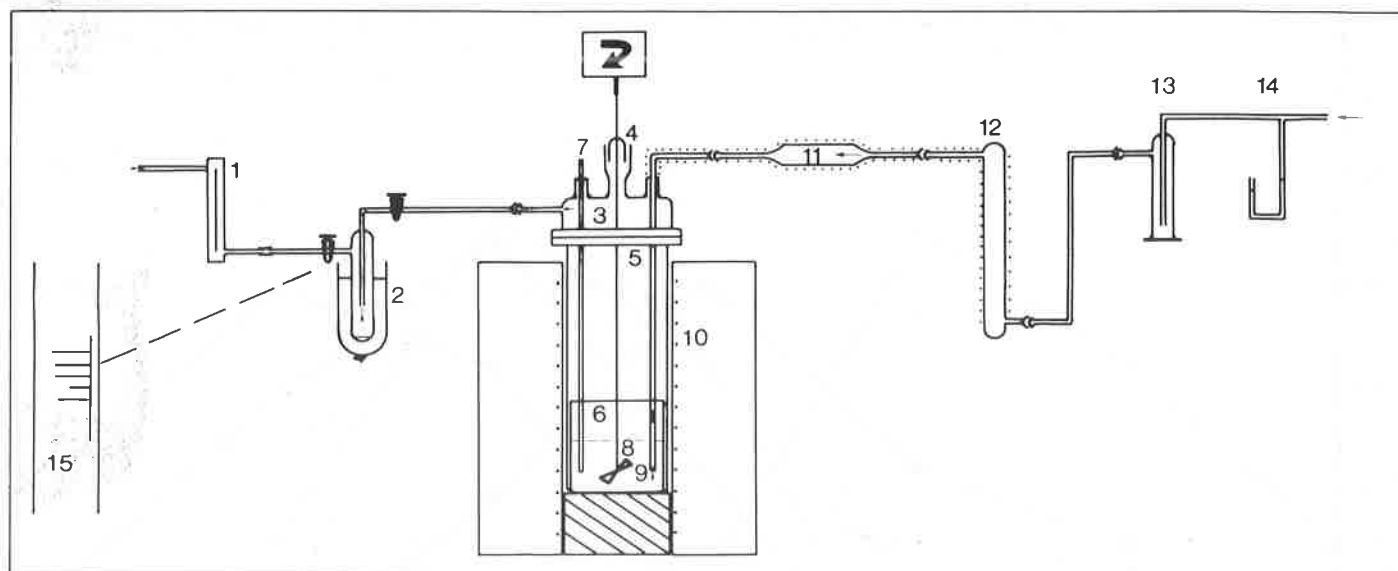


Figure 1. Dispositif expérimental.

(dans le cas de l'utilisation du sel fondu sans support solide inerte).

- |                               |   |
|-------------------------------|---|
| 1 Débitmètre                  | 9 Tube d'insufflation en nickel ou cuivre |
| 2 Vase Dewar                  | 10 Four à régulation automatique          |
| 3 Chapeau en pyrex            | 11 Vaporisateur réglable                  |
| 4 Joint liquide               | 12 Absorption d'oxygène                   |
| 5 Cellule                     | 13 Absorption d'eau                       |
| 6 Creuset en nickel ou cuivre | 14 Manomètre                              |
| 7 Thermocouple                | 15 Analyses                               |
| 8 Agitateur en nickel         | → Gaz inerte                              |

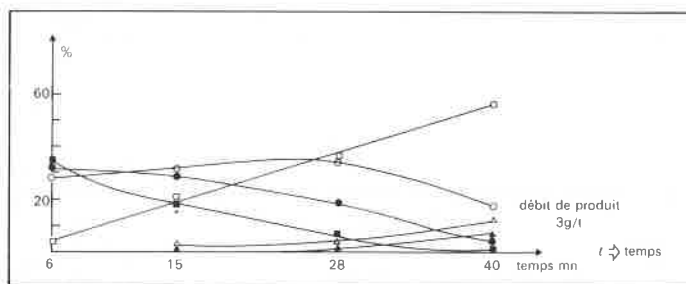


Figure 2. Fluoruration en milieu de sel fluoré liquide déposé sur solide inerte.

Fluoruration en fonction du temps de contact : influence de la variation du débit de produit ( $C_5Cl_5N$ ) sur la répartition des produits chlorofluorés.

Débit de gaz inerte  $D = 50 \text{ cm}^3 \cdot \text{mn}^{-1}$ ; température  $645^\circ\text{C}$ .

■  $C_5Cl_5N$ ; ●  $C_5Cl_4FN$ ; ○  $C_5Cl_3F_2N$ ; □  $C_5Cl_2F_3N$ ; △  $C_5ClF_4N$ ; ▲  $C_5F_5N$ .

travers un support recouvert de sel fluoré comme indiqué ci-dessus, il est possible d'utiliser un fluorure inorganique sec en autoclave ou en tube scellé. La figure 3 montre un exemple des résultats obtenus avec  $C_5Cl_5N$  : remarquons la même tendance à la prédominance de  $C_5Cl_2F_3N$  pour une certaine température et une durée de contact donnée (57). On observe un phénomène analogue pour une température donnée ( $250\text{-}300^\circ\text{C}$ ) en faisant varier la durée de contact; le rendement molaire est d'environ 80%. La figure 4 permet de constater les possibilités de fluoruration de  $C_6Cl_6$  en fonction de la température pour un temps de réaction donné (19 h) : à partir de  $450^\circ\text{C}$  on obtient le perfluoré  $C_6F_6$ ; le rendement molaire est voisin de 50% à  $480\text{-}500^\circ\text{C}$ .

La figure 5 montre les possibilités de fluoruration de  $C_4Cl_4N_2$ , la tétrachloropyrimidine, en fonction de la température pour une durée de réaction de 2 h : on obtient facilement  $C_4ClF_3N_2$ ; le chlore à la position 5 sur le noyau est plus difficile à substituer et il faut chauffer plus longtemps, à  $400^\circ\text{C}$  et au-delà.

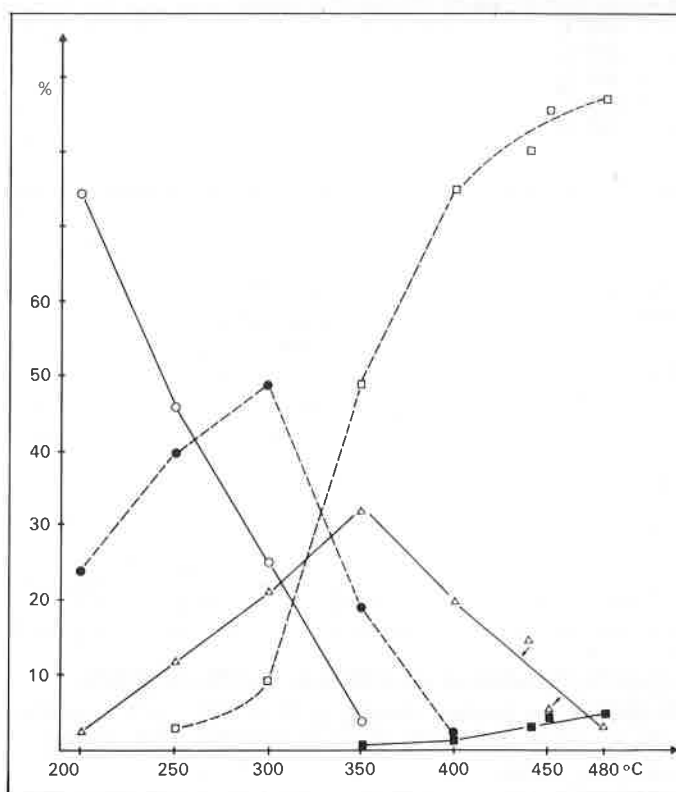
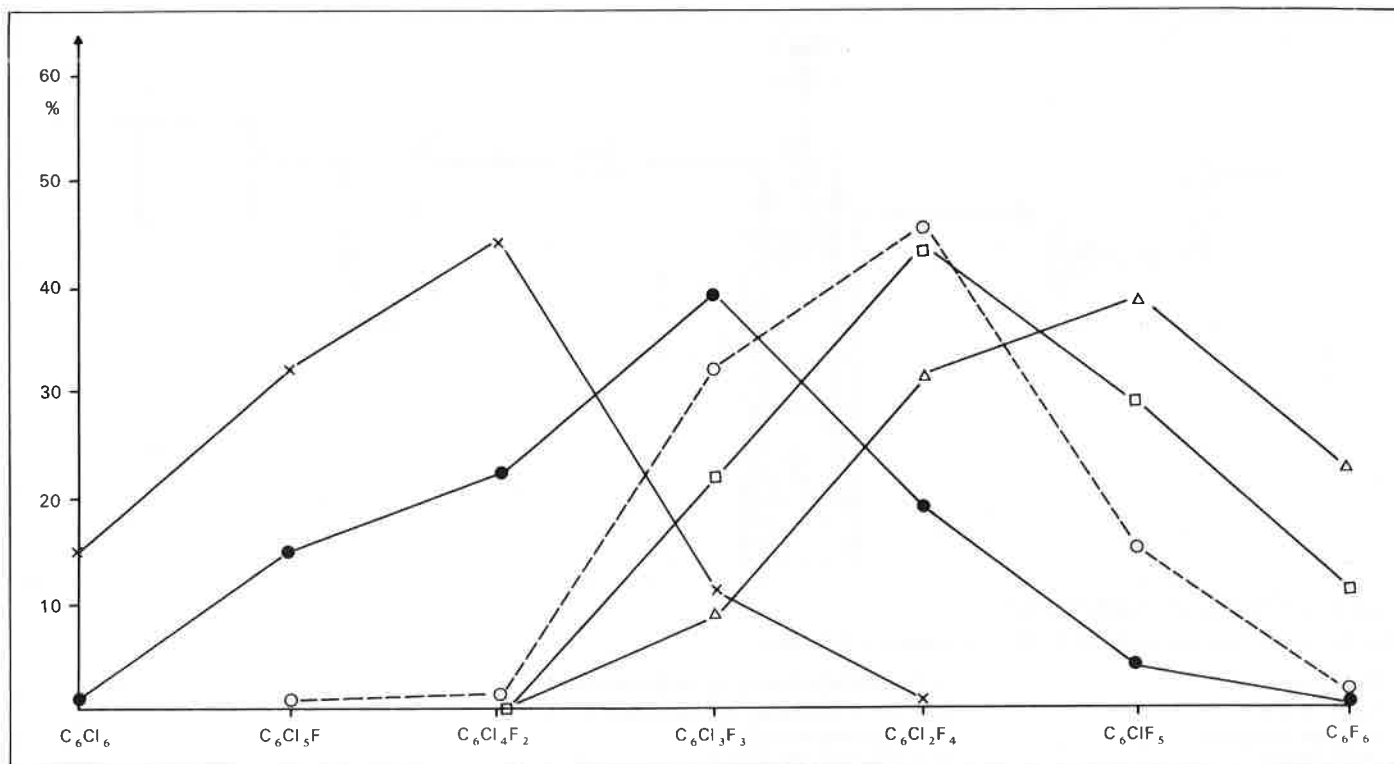


Figure 3. Fluoruration en milieu de sel solide.

Influence de la température sur la répartition des produits fluorés,  $C_5Cl_5N/KF = 0,115$  mole,  $C_5Cl_5N = 0,004$  mole; durée de la réaction = 2 h, volume =  $24 \text{ cm}^3$  (tube scellé)

- →  $C_5Cl_5N$   
 ● →  $C_5Cl_4FN$  (traits interrompus)  
 △ →  $C_5Cl_3F_2N$   
 □ →  $C_5Cl_2F_3N$  (traits interrompus)  
 ■ →  $C_5ClF_4N + C_5F_5N$

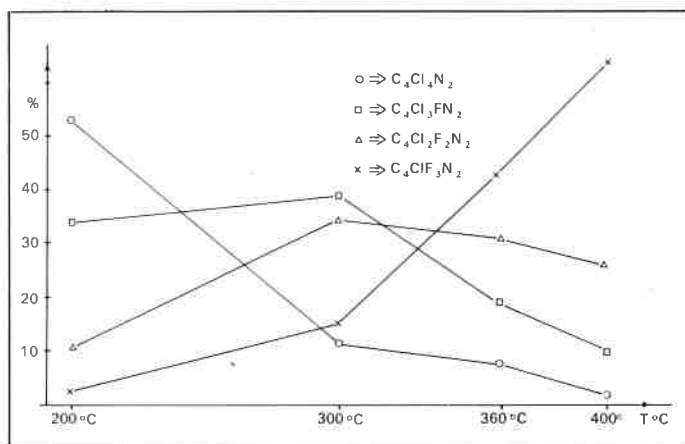


**Figure 4. Fluorination en milieu de sel fluoré solide.**

Distribution des produits chlorofluorés de  $C_6Cl_6$  en fonction de la température ; durée de la réaction 19 h ;  $C_6Cl_6/KF = 0,102$  mole ;  $C_6Cl_6 = 0,007$  mole ; volume = 41 cm<sup>3</sup> (tube scellé).

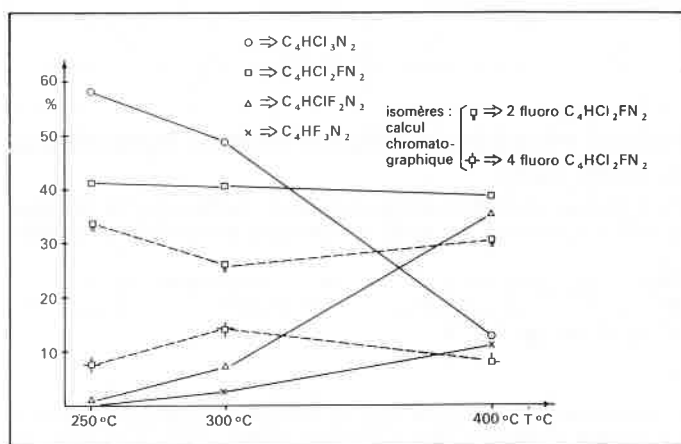
La substitution se fait en méta pour le fluor.

- x → 400 °C
- → 425 °C
- → 450 °C
- → 480 °C
- △ → 500 °C



**Figure 5. Fluorination en milieu de sel fluoré solide.**

Distribution des produits fluorés ;  $C_4Cl_4N_2/KF = 6,7\%$  molaire,  $C_4Cl_4N_2 = 1,2 \cdot 10^{-3}$  mole, durée de réaction = 2 h, volume = 7 cm<sup>3</sup> (tube scellé).



**Figure 6. Fluorination en milieu de sel fluoré solide.**

Distribution de  $C_4HCl_3N_2$  en fonction de la température ;  $C_4HCl_3N_2/KF = 16\%$  molaire,  $C_4HCl_3N_2 = 2,7 \cdot 10^{-3}$  mole, durée de la réaction = 2 h, volume = 7 cm<sup>3</sup> (tube scellé).

La fluorination de  $C_4HCl_3N_2$  où l'hydrogène se trouve à la position 5, est assez facilement réalisable (Figure 6) ; mais pour cette molécule nous observons deux isomères pour  $C_4HCl_2FN_2$  (F en position 2 ou 4 du noyau).

Dans tous les cas, on obtient aussi des traces de produits de condensation de dérivés fluorés du type diphenyle (ou dipyridyle), pouvant aller jusqu'à 1 à 3 % du total des produits obtenus mais dépendant des conditions opératoires, notamment la température.

L'analyse de ces produits halogénés aromatiques est facilitée par la présence des isotopes du chlore ou du brome dans l'analyse par spectrométrie de masse (73, 74, 75). Les figures 7 et 8 montrent quelques spectres caractéristiques :  $M - 35$  correspond à la perte d'un atome de chlore ;  $M - 50$  à la perte du groupement  $CF_2$ , etc. La fluorination de  $C_6Br_6$  donne des bromofluorobenzènes,  $C_5Br_5N$  des bromofluoropyridines dans des conditions analogues comme cidessus.

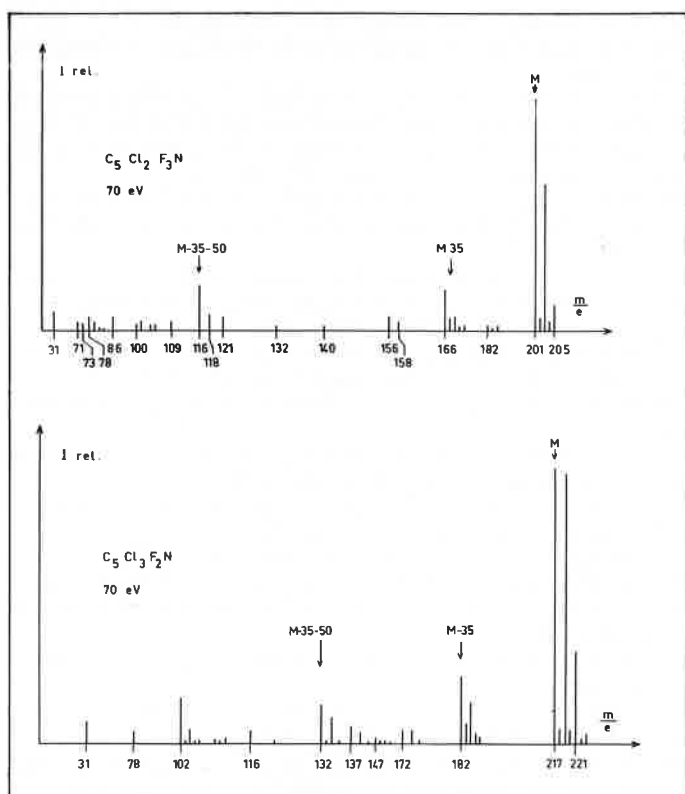


Figure 7. Exemples de spectres de masses caractéristiques de dérivés chlorofluorés de la pyridine.

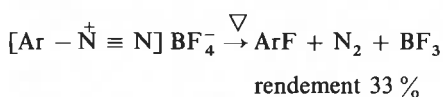
### c) Méthodes diverses.

Dans cette catégorie nous rangeons les méthodes utilisant des anions minéraux fluorés ou des halogénures de fluor.

Ainsi Müller et Coll. (76) étudient l'influence des produits électrophiles ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{BF}_3$ ); Fukin et Kilano (77) fluorent avec  $\text{AlF}_6\text{Na}_3$ .

La diazotation d'amines aromatiques par l'utilisation de  $\text{HF}$  et de nitrites secs, permet la production de certains dérivés fluorés à l'échelon industriel (78).

Un procédé voisin utilise le tétrafluoroborate de diazonium (79) qui est décomposé par thermolyse :



$\text{HBF}_4$  peut être remplacé par  $\text{SiF}_6^-$ ,  $\text{PF}_6^-$  ou  $\text{SbF}_6^-$ .

## Conclusion et bibliographie

Les composés fluorés présentent un ensemble de propriétés particulières qui permet de les valoriser dans des domaines très différents : matières plastiques aux qualités très recherchées ; fluides réfrigérants inertes, fluides propulseurs, fluides extincteurs ; tensioactifs ; produits pharmacodynamiques ou agrochimiques et dont les potentialités sont améliorées par la présence de F ou  $\text{CF}_3$  dans la structure des molécules correspondantes.

Par contre certains dérivés organophosphorés ou de l'acide monofluoracétique sont très toxiques car ils interviennent comme inhibiteur et antimétabolite.

La synthèse des dérivés fluorés organiques, et en particulier les dérivés aromatiques, peut se réaliser à l'aide de fluorures inorganiques soit dans un milieu de solvant, soit dans un milieu de sels fondus, soit en milieu de sel solide. Certaines fluorations peuvent se faire sélectivement ; on obtient des dérivés perfluorés.

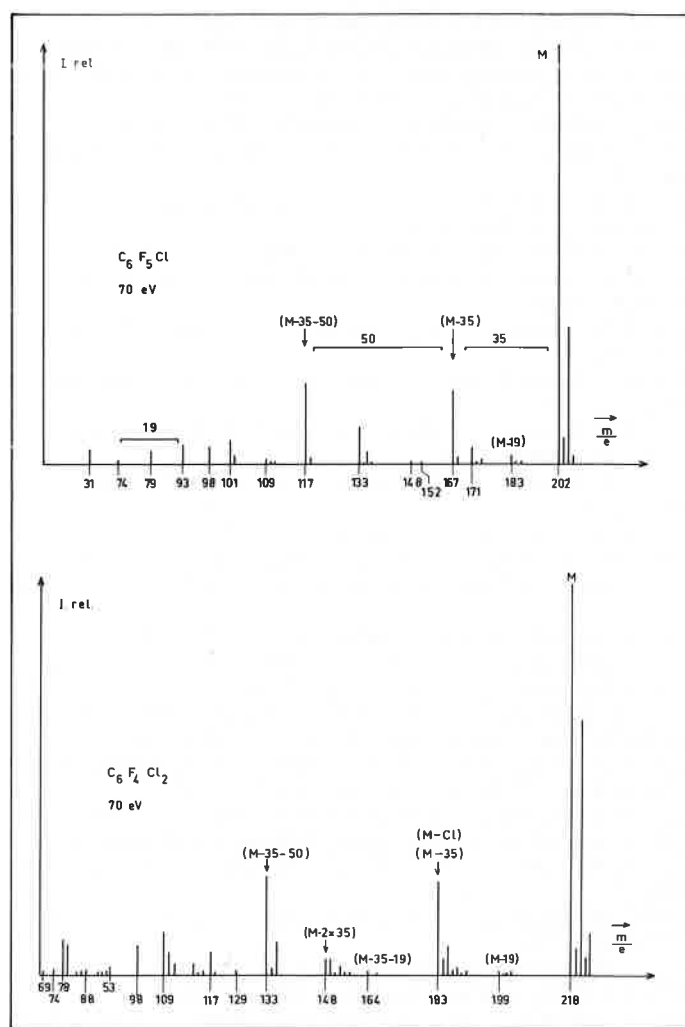


Figure 8. Exemples de spectres de masses caractéristiques de dérivés chlorofluorés du benzène.

Ces procédés sont particulièrement utilisés pour la fluoration hétérocyclique (80).

L'utilisation de  $\text{ClF}_3$  (trifluorure de chlore) ou  $\text{BrF}_3$  en relation avec des catalyseurs permet l'obtention de quelques dérivés fluorés tels que  $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$  (81, 82).

Les premières perfluorations sont obtenues surtout par pyrolyses :  $\text{C}_5\text{F}_5\text{N}$  est obtenu à partir de l'undécalluoropipéridine sur métal chauffé à 560-610 °C (rendement 27 %) (83, 84);  $\text{C}_6\text{F}_6$  par pyrolyse de  $\text{CBr}_3\text{F}$  (85) mais aussi par action combinée de  $\text{BrF}_3$  et  $\text{SbF}_5$  (86).

L'analyse en spectrométrie de masse des dérivés chlorofluorés ou bromofluorés aromatiques est caractérisée par la présence des isotopes du chlore et du brome et par un pic moléculaire qui est souvent le plus important.

## Bibliographie

- (1) *Chem. Eng. News*, 1964, **42**, n° 3, 32.
- (2) O. Scherer, Fortschritte der chemischen Forschung 14. Band 2. Heft : Technische organische Fluorchemie, Springer Verlag, 1970.
- (3) Oil Paint and Drug Reports, Jan. 1966.
- (4) A. K. Barbour, *Chem. Age* (London), 1960, **84**, 102.
- (5) M. Stacey, J. C. Tatlow, A. G. Sharpe, *Advances in fluorine chemistry*, Vol. 2, p. 48 (1960-1973).
- (6) R. Dandres, « Pollution stratosphérique, destruction de l'ozone », *Parfums Cosmét. Aromes*, 1975, **3**, 51.

- (7) S. I. Rasool, *Nature*, 1976, **264**, n° 5582, 115.
- (8) R. G. Hirsch, *Atmosph. Environnement*, 1976, **10**, n° 9, 703.
- (9a) K. Ya. Kontrat'ev and D. V. Pozdnyakov, *Izvest. Akad. Nauk, SSSR, Fiz. Atmosf. Okeana*, 1976, **12**, n° 7, 683.
- (9b) H. Kübler, Aerosol report, mai 1979, **18**, n° 5/79, 137.
- (9c) U. Schmidt, A. Volz et F. J. Johnson, Aerosol report, mai 1979, **18**, 5/79.
- (10) R. D. Chambers, *Fluorine in Organic Chemistry*, 1973, John Wiley and Sons, New York.
- (11) G. Kollrack, *Fette Seifen Anstrichmittel*, 1968, **70**, 509.
- (12) Europlastics, Monographie de production, 1965, Paris, vol. 8 « Polyuréthanes ».
- (13) R. D. Chambers, J. Heyes and W. K. R. Musgrave, *Tetrahedron*, 1963, **19**, 891.
- (14) R. E. Banks, R. N. Haszeldine, J. V. Latham and I. M. Young, *J. Chem. Soc.*, 1965, p. 594.
- (15) R. D. Chambers, J. Hutchinson and W. K. R. Musgrave, *Proc. Chem. Soc.*, 1964, **83**, 3573.
- (16) R. E. Banks, D. S. Field and R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc. (C)*, 1967, p. 1822.
- (17) *Informations chimie*, N° spécial, juin 1977, n° 167.
- (18a) Brevet allemand (RFA), Farbwerke Hoechst, 1934, 677071.
- (18b) Plastiques, élastomères, Mémento 1976-1977, Vol. 28, hors série.
- (19) Brevet anglais, Midland Silicones Ltd, 1959, 809317.
- (20) S. Andreades, Brevet US, 1962, 3040085; P. Tarrant, *Fluorine Chem. Rev.* 1 (1967), M. Dekker, New York.
- (21) G. Schiemann und B. Cornils, « Chemie und Technologie cyclischer Fluorverbindungen », 1969, Enke Verlag Stuttgart.
- (22) M. C. Allison et P. J. Weber, « Mise au point de tensioactifs à base de fluor », *Informations chimie*, mai 1978, **177**, 117.
- (23) M. Stacey and J. C. Tatlow, *Advan. Fluorine Chem.*, 1960, **1**, 166.
- (24) A. Büge, *Wiss. Z. Univ. Halle*, 1978, XXVII, M.H.A.S. 61-72.
- (25) A. Weissman and B. K. Koe, *J. Pharmacol. Exp. Thér.*, 1967, **155**, 135.
- (26) C. W. Suckling et J. Raventos, Brevet anglais 767779; *C.A.*, 1957, **51**, S 15547.
- (27) J. Raventos, *Brit. J. Pharmacol.*, 1956, **11**, 394.
- (28) J. S. Mills, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 3399.
- (29) A. Cambon, « Les antimétabolites fluorés », Séminaire de chimie du fluor, 1971, Nice; — R. Guedj, « Aspects biochimiques des dérivés organiques du fluor », Nice, 1971, communic. personnelle.
- (30) M. C. Luu Duc et J. Alary, *Bull. Soc. Chim.*, 1972, Comptes rendus, Section de Grenoble.
- (31) S. F. Wearty, *J. Phys. Chem.*, 1931, **35**, 3121.
- (32) B. Gething, C. R. Patrick, J. C. Tatlow, R. E. Banks, A. D. Barbour and A. E. Tipping, *Nature*, 1959, **183**, 586.
- (33) B. Gething, C. R. Patrick, M. Stacey and J. C. Tatlow, *Nature*, 1959, **183**, 588.
- (34) G. M. Brooke, R. D. Chambers, J. Heyes and W. K. R. Musgrave, *J. Chem. Soc.*, 1964, p. 729.
- (35) R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.*, 1950, p. 1638.
- (36) R. F. Merritt and T. E. Stevens, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1966, **88**, 1822; — R. F. Merritt and F. A. Johnson, *J. Org. Chem.*, 1966, **31**, 1859; *J. Org. Chem.*, 1967, **32**, 416.
- (37) W. A. Sheppard and C. M. Sharts, *Organic Fluorine Chemistry*, W. A. Benjamin, New York, 1969.
- (38) H. Woodfine, *Chimie et Industrie. Génie chimique*, 1969, **101**, 5, 612 et 1969, **101**, 7, 895.
- (39) L. E. Gardner, Brevet U.S., 18 janvier 1972, 3636772 et Brevet U.S., 19 janvier 1972, 3505417.
- (40) Gropelli et coll., Brevet allemand, 16 décembre 1971, 2128341.
- (41) Brevet U.S., 1944, 2406794 de Kinetic et Brevet allemand, 1958, 1073475 de Farbwerke Hoechst.
- (42) S. G. Cohen, H. T. Wolosinski et J. P. Scheurer, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1949, **49**, 3439.
- (43a) F. Swarts, *Bull. Acad. Roy. Belg.*, 1892, (3), **24**, 474.
- (43b) H. S. Booth, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1935, **57**, 1333.
- (44) R. D. Fowler, W. B. Burford, J. M. Hamilton, R. C. Sweet, C. E. Weber, J. S. Kasper and I. Litant, in « Preparation properties and technology of fluorine and organic fluoro-compounds », C. Slessor and S. R. Schram, Eds Mc Graw-Hill, New York, 1951.
- (45) J. H. Simons, *J. electrochem. Soc.*, 1949, **95**, 47.
- (46) R. E. Banks, W. M. Cheng and R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.*, 1962, p. 3407.
- (47) G. C. Finger, C. W. Kruse, R. H. Shiley, R. H. White and H. A. Whaley : Abstracts Organic Chemistry Division, 16th International Congress of Pure and Applied Chemistry, Paris, July 1957, p. 303.
- (48) J. T. Maynard, *J. Org. Chem.*, 1963, **28**, 112.
- (49) Brevet français, 6 avril 1964, 1360917, National Smelting Ltd.
- (50) F. Nyman, Brevet anglais, 1964, 970746, Imperial Chemical Industries Ltd.
- (51) G. C. Finger, L. D. Stahr, D. R. Dickerson, H. S. Gutwsky et J. Hamer, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1963, **28**, 1666 (*J. Org. Chem.*).
- (52) G. Fuller, *J. Chem. Soc.*, 1965, p. 6264.
- (53) H. Grossbic Fielding and Frank Nyman, Patent specification N° 1004375, The patent office London, Sept. 15, 1965.
- (54) Brevet belge, 3.2.65, 659239, Imperial Smelting Corporation Ltd.
- (55) R. D. Battershell and H. Bluestone (to Diamand Alakli Co), Brevet sud-africain, 24 septembre 1962, 62/4012.
- (56) A. Nicolson, Brevet allemand, 16 décembre 1970, 2128540.
- (57) J. Hitzke, Thèse, Strasbourg, juin 1976.
- (58) M. Gross et F. Peter, *Bull. Soc. Chim.*, 1975, p. 871.
- (59) K. Wallenfells et W. Draber, *Chem. Ber.*, 1957, **90**, 2819.
- (60) J. Blanda, D. W. A. Sharp and J. M. Winfield, *Spectrochem. Acta*, 1964, **20**, 1033.
- (61) N. N. Vorozhtsov et G. G. Yakobson, *Khim. Nauka i. Prom.*, 1958, p. 3403; *C.A.*, 52, 19988.
- (62) M. M. Woyski, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, **52**, 919.
- (63) J. Guion, PSG PV 71-2, 1990, juin 1971.
- (64) N. N. Vorozhtsov, V. E. Platinov et G. G. Yakobson, *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim.*, 1963, p. 1524.
- (65) B. N. Lundin, F. I. Aberganz, E. M. Mareck and I. L. Strizhevskii, *Tr. Inst. Khim Akad. Nauk SSSR, Ural filial*, 1968, N° 1667-74.
- (66) W. D. Blakely et W. R. Siegart (Texaco Inc), Brevet U.S., 19 octobre 1968, 3408412.
- (67) F. Nyman, Brevet anglais, 10 février 1965, 982625, I.C.I. Ltd.
- (68) H. C. Fielding, Brevet anglais, 21 juillet 1965, 999069, I.C.I. Ltd; — H. C. Fielding, L. P. Gallimore, H. L. Roberts and B. Tittel, *J. Chem. Soc.*, 1966.
- (69) Brevet belge, 19 janvier 1966, 675349, I.C.I. Ltd.
- (70) O. Sundermeyer, *Z. Anorg. allg. Chem.*, 1962, **314**, 100.
- (71) J. Hitzke et J. Guion, *Bull. Soc. Chim.*, 1974, p. 811.
- (72) F. Peter, J. Hitzke et J. Guion, *Bull. Soc. Chim.*, 1972, p. 742.
- (73) J. Hitzke, F. Peter et J. Guion, *Organic Mass Spectrometry*, 1972, **6**, 349.
- (74) J. Hitzke, A. Cambon et J. Guion, *Organic Mass Spectrometry*, 1974, **9**, 435.
- (75) J. Hitzke et J. Guion, *Organic Mass Spectrometry*, 1976, **11**, 20.
- (76) R. Müller et C. Dathe, *J. prakt. Chem.*, 1961, (4) 13 (285), 306; — R. Müller et C. Dathe, *Z. Anorg. allg. Chem.*, 1961, **313**, 207.
- (77) K. Fukui et N. Kitano, *Jap. A.S.*, 1957, p. 764; *C.A.*, 52, 4686.
- (78) O. Scherer, Brevet allemand, 713745 (1940, C. 1942, I. 1307), I. G. Farben.
- (79) G. Schiemann et E. Bolstad, *Ber.*, 1928, **61**, 1403.
- (80) K. G. Rutherford, W. Redmond et J. Rigamonti, *J. Org. Chem.*, 1961, **26**, 5159.
- (81) G. Olah and A. Paviath, *Magyar Allam., Ung.*, p. 145, 778/1956, 1959, C 1963, 5216.
- (82) P. Johncock, R. H. Mobbs and W. K. R. Musgrave, *Ind. Engng. chem. Process Design Development*, 1962, **1**, 267.
- (83) M. Stacey and J. C. Tatlow, Brevet anglais, 9 janvier 1963, 914933.
- (84) R. N. Haszeldine, R. E. Banks and A. E. Gingsberg, Brevet anglais, 13 janvier 1965, 980248.
- (85) Y. Désirant, *Bull. Classe Sci. Acad. Roy. Bel.*, 1955, **41**, 759.
- (86) E. T. Mc Bee, V. V. Lindgren and W. B. Liggett, *Ind. Eng. Chem.*, 1947, **39**, 378.
- (87) G. J. Janz, « Molten salts handbook », 1967, Academic Press, London, N-Y.
- (88) H. Kojima, S. G. Whiteway and C. B. Masson, « Melting points of inorganic fluorides », *Canadian Journal of Chemistry*, 1968, **46**, 2968.