

# Tendances et défis en chimie organique du fluor

Bernard Langlois, Serge Ratton et Jean-Marc Paris

**Résumé** La chimie organique du fluor est une science qui ne s'est réellement développée que depuis la Seconde Guerre mondiale, mais qui connaît depuis une croissance spectaculaire, en raison de ses applications biologiques (pharmacie, agrochimie) et de la découverte de nouveaux matériaux. Une recherche active, tant académique qu'industrielle, est menée depuis trente ans avec succès. De nombreux outils ont été développés mais beaucoup de défis restent à relever, comme la maîtrise de l'utilisation de  $F_2$  dans des conditions douces ou l'introduction stéréosélective d'atomes de fluor ou de groupements fluorés.

**Mots-clés** Fluor, acide fluorhydrique, fluorure d'hydrogène, composés organiques fluorés.

**Abstract** Trends and challenges in organic fluorine chemistry

Organofluorine chemistry is a science which has been really developed only since World War II, but that shows a spectacular growth, essentially because of its biological applications (pharmaceuticals, agrochemicals) and the appearance of new materials. A tremendous and successful research, both from the academic world and the chemical industry, is carried out from the 70's. Numerous tools have been developed but many challenges have to be overcome, such as the control of the fluorine use under mild conditions or the stereoselective introduction of fluorine atoms as well as fluorinated moieties.

**Keywords** Fluorine, hydrofluoric acid, hydrogen fluoride, organofluorine compounds.

## Historique

Le fluor a toujours semblé, au premier abord, un élément mystérieux et fascinant, d'autant que la compréhension de

ses propriétés et de sa réactivité, surtout dans le domaine de la chimie organique, est un phénomène récent si l'on compare les connaissances que l'on en a à celles accumulées à propos de ses congénères que sont le chlore (découvert par K.W. Scheele en 1774) ou le brome (découvert par A.J. Balard en 1824). Par exemple, alors que A.L. Lavoisier n'éprouve pas la nécessité de préciser les premières mises en évidence de l'acide chlorhydrique ou de l'acide bromhydrique, il précise, dans la seconde édition de son *Traité élémentaire de chimie*, à propos de « l'acide fluorique » (acide fluorhydrique) que : « C'est à M. Margraff que nous devons la première connaissance de cet acide ; mais il ne l'a jamais obtenu que combiné à une quantité considérable de silice : il ignorait d'ailleurs que ce fut un acide particulier [...] M. le duc de Liancourt, dans un Mémoire imprimé sous le nom de M. Boulanger, a étendu beaucoup plus loin nos connaissances sur les propriétés de l'acide fluorique ; enfin M. Scheele semble avoir mis la dernière main à ce travail » [1]. Et Lavoisier ajoute ingénument : « Il ne reste plus aujourd'hui qu'à déterminer quelle est la nature du radical fluorique » (en termes actuels : à isoler l'élément fluor !).

C'était sans compter avec la très grande affinité de l'acide fluorhydrique pour la silice, qui a retardé son isolement à l'état pur jusqu'aux travaux de Gay-Lussac et Thénard, qui l'ont obtenu hydraté en 1809-1810 [2-3], puis de Frémy qui l'obtint anhydre en 1856 seulement [3]. Un autre frein fut sa haute toxicité, que nous décrivit de façon apocalyptique Louyet en 1846 [4] : « Il est nécessaire de prendre les plus grandes précautions pour se préserver de l'atteinte des vapeurs fluorhydriques [...] car elles agissent avec la plus grande énergie sur l'économie animale. [...] Outre les douleurs aiguës sous les ongles, l'inflammation momentanée des yeux, la fatigue de la vue, on est atteint de maux de poitrine, d'irritation prolongée du larynx, de crachements épais et parfois sanglants et il faut beaucoup de temps pour se rétablir. [...] Le révérend Th. Knox a failli en mourir ; le mal n'a disparu qu'en faisant usage de l'acide cyanhydrique pendant six mois (!). M. George Knox en a ressenti les effets pendant trois années, et a dû aller à Naples

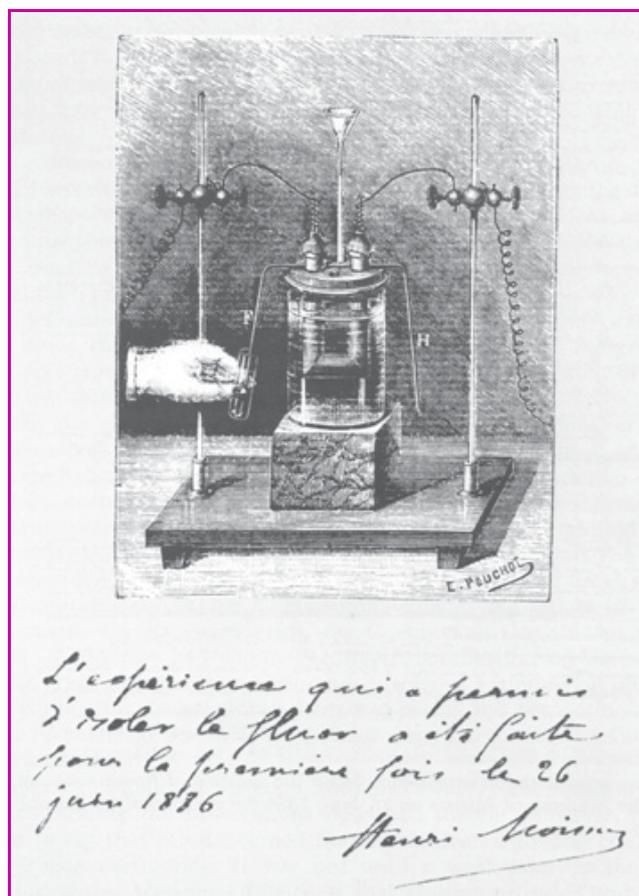


Figure 1 - L'expérience historique d'Henri Moissan (vue d'artiste !) [28].

pour se rétablir. Quant à moi ma santé en a été profondément altérée, et j'ai craché le sang à plusieurs reprises. » Pour tout dire, Louyet y laissa la vie... et Moissan lui-même reconnaît que « le fluor aura raccourci ma vie de dix ans » [5]. Ceci explique probablement que A.M. Ampère ait voulu changer le nom de fluor (adopté par H. Davy en 1813 en remplacement d'oxy-fluorique) pour celui de phtore (du grec « destructeur ») [6].

Il aura donc fallu presque un siècle, pendant lequel pas moins de seize chimistes, et non des moindres (H. Davy, A.M. Ampère, M. Faraday, E. Frémy...), ont échoué dans cette entreprise, pour que se réalise la prédiction de Lavoisier, à savoir l'isolement du fluor par Henri Moissan le 26 juin 1886, 112 ans après celui du chlore (figure 1) !

Cependant, si l'isolement du fluor a eu des conséquences presque immédiates en chimie minérale, il n'en a pas été de même en chimie organique puisque, dans l'ouvrage rédigé en 1900 par Moissan et exclusivement consacré au fluor [7], les composés fluorés organiques n'occupent que 26 des 303 pages, et encore s'agit-il essentiellement du fluorure de méthyle, du fluorure d'éthyle et du fluorure d'isobutyle. En fait, les composés organiques fluorés sont restés des curiosités de laboratoire jusqu'au début des années 1930, alors que la chimie organique du chlore, dopée par la Première Guerre mondiale (et ses gaz de combat...), avait atteint le stade industriel depuis longtemps. Quelques jalons doivent cependant être mentionnés [8], comme la synthèse du fluorure de méthyle par Dumas et Péligot en 1835, celle du fluorure d'éthyle par Frémy en 1855 et la transformation du chlorure d'acétyle en fluorure d'acétyle par Borodine en 1863. Durant cette période, le travail le plus remarquable fut celui du chimiste belge Frédéric Swarts (probablement l'un des plus grands noms de la chimie organique du fluor) (figure 2) qui, de 1890 à 1930, a patiemment étudié la réactivité des composés fluorés, en particulier ceux dérivés de l'acide trifluoroacétique, et mis au point les réactifs à base de trifluorure d'antimoine pour substituer un ou plusieurs atomes de chlore par des atomes de fluor, ce qui a abouti à la première synthèse du (trifluorométhyl)benzène, produit de la plus haute importance en chimie fine.

En fait, cette relative stagnation peut être liée à une remarque que faisait déjà Moissan en 1900 dans la préface de son livre [3] : « Trop confiants dans le parallélisme des réactions, nous ne nous servons, le plus souvent, pour préparer de nouveaux composés du fluor, que de l'analogie qu'ils doivent présenter avec les composés chlorés, bromés et iodés. Nous n'employons pas la méthode expérimentale dans toute sa rigueur. [...] Ce sont surtout les différences et non pas les analogies qui devraient nous attirer. A ce point de vue, l'étude des composés fluorés réserve encore bien des surprises. » Oh combien !

Néanmoins, si la chimie des produits aliphatiques fluorés a peu évolué jusque dans les années 1930, la synthèse des composés fluorés aromatiques a progressé, lentement mais continûment, car il a longtemps suffi pour cela d'adapter des techniques relativement standard [8]. Dès les années 1870, Schmitt et Von Gehren (1870) puis Lenz (1877) étudient la décomposition des sels d'aryldiazonium par l'acide fluorhydrique concentré, méthode qui sera perfectionnée par Ostwald et Scherer en 1934 pour le compte de I.G. Farben, en opérant dans le fluorure d'hydrogène anhydre, ce qui préfigure les procédés industriels actuels (vide infra). A la même époque, Paterno et Oliveri (1882), puis Wallach et Heuser (1888), décrivent la décomposition des N,N-dialkyl-aryltriazènes par HF, méthode qui sera réétudiée dans les années 1980, malheureusement sans débouché industriel. S'ensuit la mise

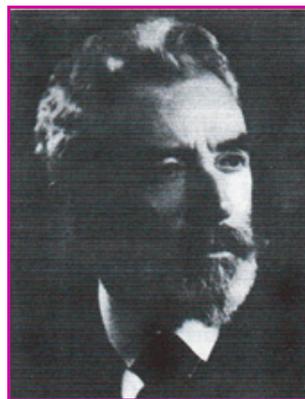


Figure 2 - Frédéric Swarts (1866-1940) [8].

au point de la décomposition thermique des fluoroborates d'aryldiazonium par Schiemann en 1927, méthode qui, après amélioration, s'avère toujours pratique pour préparer des fluoroarènes au laboratoire, sans équipement spécifique, et aussi pour marquer des substrats aromatiques au fluor 18 (utilisation en tomographie par émission de positons). Enfin, les premières synthèses de 2,4-dinitrofluorobenzène, utilisant la substitution nucléophile aromatique du 2,4-dinitrochlorobenzène à l'aide de fluorures alcalins, ont été étudiées par Holleman entre 1905 et 1915. Améliorée par Gottlieb en 1936, cette technique préfigurera le procédé de fluoration aromatique « par échange d'halogènes » (procédé « Halex », vide infra).

Donc, dans les années 1930, un certain nombre des grands outils de la chimie organique du fluor étaient décrits. Restaient à trouver les motivations qui allaient déclencher le développement de cette chimie. Quatre grands événements vont provoquer cette révolution [8] :

- La découverte de fluides réfrigérants remplaçant l'ammoniac par Thomas Midgley (ingénieur de la Société Frigidaire Co., filiale de General Motors) en 1928. Ce fut le point de départ de la saga des CFC, avec la production, dès les années 1930, de  $\text{CFCl}_3$  (F11),  $\text{CF}_2\text{Cl}_2$  (F12),  $\text{CF}_2\text{ClCFCl}_2$  (F113),  $\text{CFCF}_2\text{CF}_2\text{Cl}$  (F114), puis de  $\text{CHF}_2\text{Cl}$  (F22). Ceci a permis, à la suite des travaux de Henne (figure 3), le développement industriel des méthodes de fluoration par échange d'halogènes à l'aide de fluorure d'hydrogène anhydre, technique qui reste encore l'outil majeur pour la production de (trifluorométhyl)arènes à grande échelle (vide infra).
- La découverte fortuite du polytétrafluoroéthylène (PTFE), plus connu sous la marque Téflon®, par R.J. Plunkett (DuPont de Nemours) en 1938 (figure 4). Les propriétés



Figure 3 - Albert Leon Henne (1901-1967) [8].



Figure 4 - Roy J. Plunkett en 1938 (à droite) [8].

remarquables de ce polymère vont induire une étude poussée, y compris sur le plan industriel, de toute une série d'oléfines fluorées et de leur polymérisation avec, en particulier, la naissance du poly(chlorotrifluoroéthylène) (PCTFE) et du polyfluorure de vinylidène (PVDF), le plus employé des polymères fluorés à l'heure actuelle.

- Le projet Manhattan [9], lancé dès 1941 par le gouvernement américain pour la fabrication d'une bombe nucléaire. La nécessité de produire de l'hexafluorure d'uranium en grande quantité, pour procéder à l'enrichissement isotopique de l'uranium, a induit une recherche technologique intensive sur les générateurs de fluor ( $UF_6$  résulte de la fluoration de  $UF_4$  par  $F_2$ ), essentiellement menée par G.H. Cady, L.A. Bigelow et W.T. Miller, son élève (figure 5). Il a ensuite fallu trouver des matériaux résistant à  $UF_6$ , produit très corrosif, c'est-à-dire concevoir des liquides caloporteurs, des lubrifiants et des polymères ne contenant que du carbone et du fluor. Il en a résulté un développement important des réactions de fluoration par  $F_2$  en phase gazeuse, de la fluoration par le trifluorure de cobalt (vecteur de fluor encore utilisé dans les années 1980). S'y ajoute la perfluoruration électrochimique (« procédé Simons » d'électrolyse d'un mélange de substrat hydrocarboné et de fluorure d'hydrogène), découverte en 1941, mais publiée seulement en 1949 pour des raisons stratégiques évidentes, qui est encore très utilisée de nos jours pour la production de tensioactifs très performants.

- La mise en évidence, dès les années 1960 et au fur et à mesure que le nombre de nouvelles molécules fluorées progressait de façon vertigineuse, des modifications surprenan-

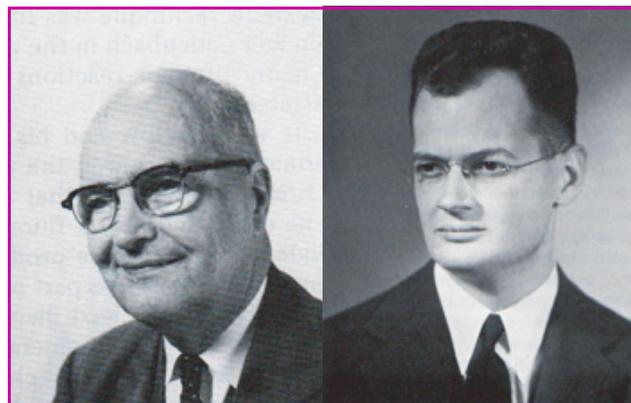


Figure 5 - Lucius Aurelius Bigelow (1892-1973), à gauche [8], et William T. Miller en 1941 [9].

tes apportées, sur le plan biologique, à un substrat organique par l'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor. Ces constatations ont alors fait entrer la chimie organique du fluor dans le domaine de la chimie fine, de la pharmacie et de l'agrochimie. Avec les matériaux, ces applications constituent toujours l'un des moteurs les plus puissants du développement de ce domaine.

La chimie organique du fluor est donc une science très jeune, comparée à celle des autres halogènes, qui n'a pu prendre son essor que par la levée de verrous technologiques importants, liés à la difficulté de manipulation de réactifs comme  $HF$  ou  $F_2$  et à l'extrême pouvoir oxydant de ce dernier, mais aussi par la compréhension, parfois chaotique jusqu'en 1945, des réactivités inhabituelles des composés fluorés. Mais la valeur n'attend pas le nombre des années et, depuis ce démarrage spectaculaire, cette discipline a fait, et fait encore, l'objet d'une recherche très vivace dont les retombées sont importantes dans de nombreux domaines. Qu'en est-il de nos jours ?

## Le développement de la chimie organique du fluor au cours des trente dernières années

Par ses caractéristiques électroniques et stériques, l'atome de fluor confère à la molécule qui le contient des propriétés tout à fait remarquables dans des domaines d'applications nombreux et variés (figure 6) : pharmacie, biomédical,



Figure 6 - Exemples d'applications du fluor.

a) La fluoxétine (Prozac®) : l'un des médicaments fluorés les plus connus ; b) Les liquides « perfluorés », qui peuvent dissoudre de grandes quantités de gaz : une souris peut survivre en respirant dans ces milieux saturés en oxygène (respiration « liquide ») ; c) Les tensioactifs à longue chaîne perfluorée, qui sont les plus efficaces pour stabiliser les mousses utilisées dans l'extinction des grands incendies (cliché aimablement fourni par Martial Pabon, DuPont de Nemours France) ; d) La membrane Gore-Tex® en PTFE (structure microscopique à droite), imperméable à l'eau en phase liquide (donc à la pluie) et permettant d'évacuer l'eau en phase gazeuse (donc la transpiration) [29].

imagerie médicale, phytosanitaire, colorants, cristaux liquides, tensioactifs, agents extincteurs, polymères...

Pour cette raison, les composés organofluorés occupent une place importante dans la recherche et le développement des nouveaux principes actifs, monomères ou produits de spécialités. De ce fait, le nombre de nouveaux produits fluorés, ainsi que celui des publications et brevets qui les décrivent, sont en progression constante et soutenue depuis la fin des années 1960 [10] (figure 7).

Incontestablement, la majeure partie de ces composés est destinée aux applications biologiques (pharmacie et agrochimie) : actuellement, environ 40 % des molécules phytosanitaires et 25 % des molécules pharmaceutiques sur le marché ou en développement avancé comportent au moins un atome de fluor. Cet engouement est dû à la modification importante des propriétés biologiques d'une molécule induite par l'introduction d'un atome de fluor ou d'un motif fluoré tel que  $\text{CF}_3$  ou, plus récemment,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{SCF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{SCHF}_2$  et  $\text{OCHF}_2$  [11]. Ces modifications sont liées aux caractéristiques intrinsèques de l'atome de fluor [12], à savoir :

- un faible rayon de Van der Waals (1,47 Å), intermédiaire entre celui de l'hydrogène (1,20 Å) et celui de l'oxygène (1,52 Å) : le remplacement d'un atome d'hydrogène ou d'une fonction OH par un fluor modifie donc modérément le volume de la molécule ;
- une polarisabilité nettement plus faible que celle de l'hydrogène et de l'oxygène (F : 0,557 Å<sup>3</sup> ; H : 0,667 Å<sup>3</sup> ; O : 0,820 Å<sup>3</sup>) et la plus forte électronégativité de tous les éléments (F : 3,98 ; O : 3,44 ; Cl : 3,16). Les liaisons C-F sont donc toujours très polarisées, les répartitions électroniques des molécules fluorées sont très différentes de celles de leurs homologues hydrogénées, et les fonctions protiques proches du motif fluoré sont acidifiées (par exemple, l'imidazole présente un  $\text{pK}_a$  de 7,1 alors que ses homologues fluorés en position 2 ou 4 possèdent un  $\text{pK}_a$  de 2,4) ;
- une très forte hydrophobie apportée par les motifs fluorés aux molécules qui les portent, ce qui améliore leur biodisponibilité en facilitant leur passage transmembranaire (figure 8). Cette hydrophobie est quantifiée par le paramètre  $\Pi_R$  de Hansch, attaché à chaque substituant R et issu de la mesure du coefficient de partage entre l'eau et le *n*-octanol d'un aromatique PhR rapporté à celui du benzène (tableau I).

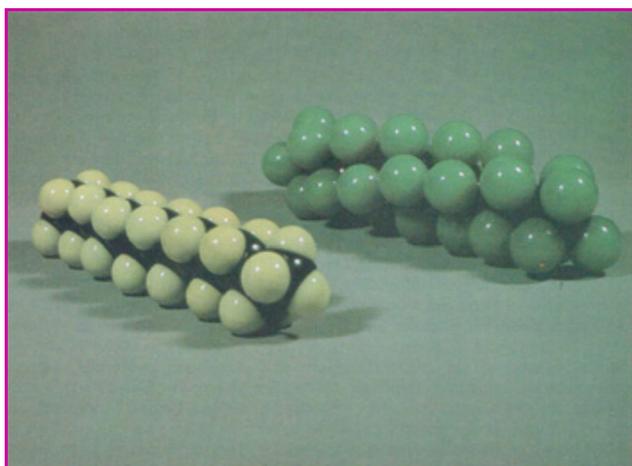


Figure 8 - La conformation hélicoïdale d'une chaîne de poly(tétrafluoroéthylène) (en vert, pas de l'hélice : 26  $\text{CF}_2$ ), qui permet de minimiser les répulsions coulombiennes entre les atomes de fluor, est très différente de la conformation « zig-zag » d'une chaîne de poly(éthylène) (en blanc). Elle explique l'inertie chimique et l'hydrophobie des composés perfluorés [29].

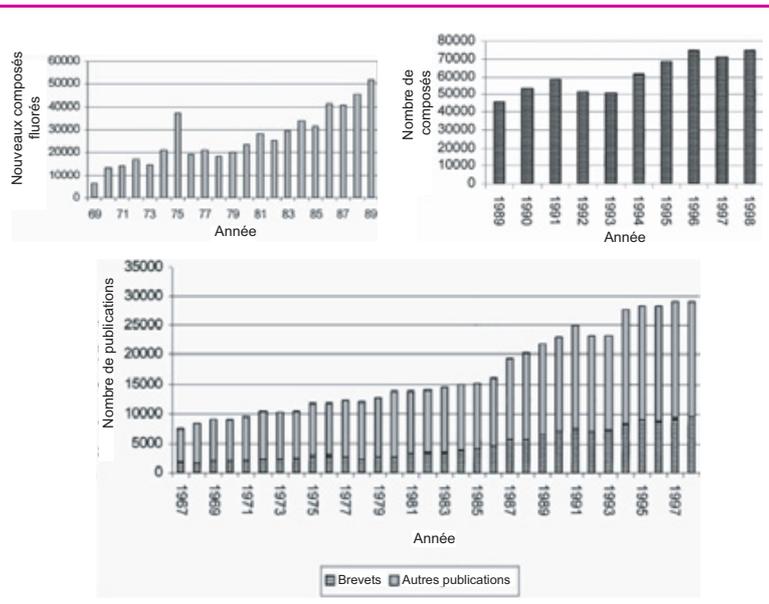


Figure 7 - Évolution du nombre de produits fluorés et de publications liées [10].

Ces applications expliquent l'attrait que présente la chimie des organofluorés pour les sociétés industrielles et, depuis les années 1970, cette grande famille de composés connaît une croissance très forte en chimie fine, croissance qui serait encore plus élevée, au niveau industriel, si elle n'était pas limitée par les difficultés techniques et économiques qu'occasionne l'introduction de l'atome de fluor à l'échelle industrielle. Néanmoins, un travail considérable a été réalisé depuis trente ans par les chercheurs pour trouver des réponses à un certain nombre de problèmes fondamentaux, mais aussi aux nombreux défis synthétiques et techniques caractérisant ce domaine.

### Avancées de la recherche fondamentale

Durant cette période, la recherche académique s'est orientée dans plusieurs directions :

#### Réponses à des problèmes fondamentaux

- L'atome de fluor étant très électronégatif, peut-on s'attendre à ce que, à l'instar de l'oxygène, il soit un bon accepteur de liaison hydrogène ? Cette question fait encore l'objet d'un débat, en particulier à l'initiative de D. O'Hagan et de J. Dunitz [13]. En effet, s'il est depuis longtemps admis que l'ion fluorure peut participer à des liaisons hydrogène, l'examen, dans les années 1990, des banques de données cristallographiques, maintenant bien étoffées en composés fluorés, n'a

Tableau I - Constantes de Hansch  $\Pi_R$  de différents substituants fluorés.

$\Pi_R = \log P(\text{PhR}) - \log P(\text{PhH})$  (eau/*n*-octanol).

$\Pi_R > 0$  : substituant hydrophobe,  $\Pi_R < 0$  : substituant hydrophile.

	$\Pi_R$		$\Pi_R$
H	0,00	F	+ 0,14
$\text{CH}_3$	+ 0,56	$\text{CF}_3$	+ 0,88
$\text{OCH}_3$	- 0,02	$\text{OCF}_3$	+ 1,04
$\text{SCH}_3$	+ 0,61	$\text{SCF}_3$	+ 1,44
$\text{SO}_2\text{CH}_3$	- 1,63	$\text{SO}_2\text{CF}_3$	+ 0,55
$\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	- 1,18	$\text{NHSO}_2\text{CF}_3$	+ 0,92

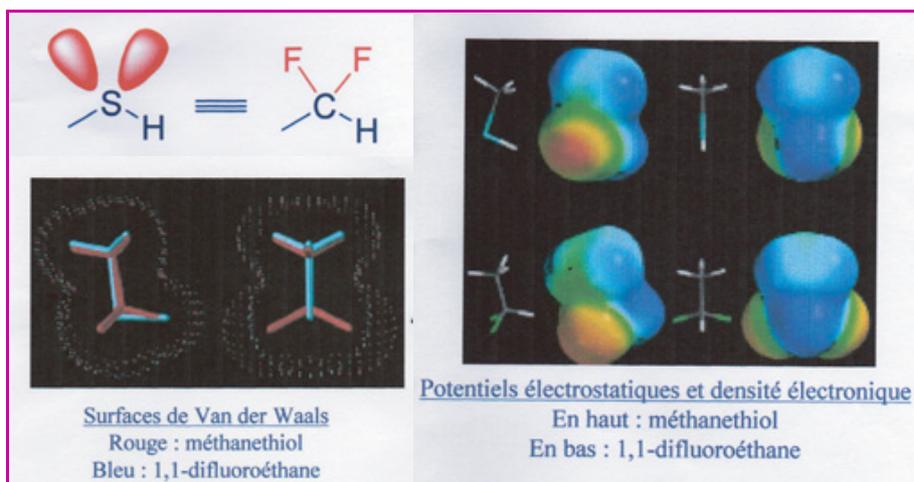


Figure 9 - Le motif  $\text{CHF}_2$  mime parfaitement la fonction thiol, tant sur le plan stérique qu'aux niveaux électronique et électrostatique.

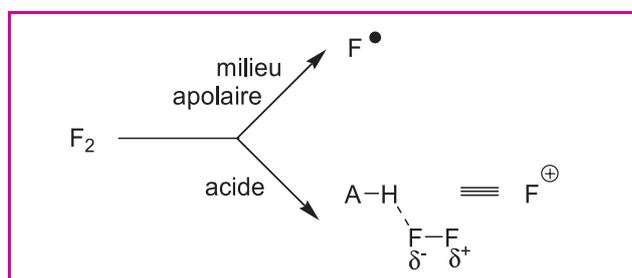


Figure 10 - Modes de dissociation de  $\text{F}_2$ .  
 $D(\text{F-F}) = 155 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  ( $\text{Cl-Cl} = 242 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ),  $E^\circ = 2,65 \text{ V}$  (vs  $\text{H}^+$ ) ( $\text{Cl-Cl} = 1,36 \text{ V}$ ).

révélé que peu de produits où la distance entre un atome d'hydrogène et un atome de fluor lié à un carbone est suffisamment courte pour être compatible avec une liaison hydrogène. Un consensus se dessine néanmoins pour admettre que le fluor peut être un faible accepteur de liaison hydrogène (interactions de l'ordre de 8 à 13 kJ/mol) alors que l'énergie de la liaison hydrogène avec l'oxygène est comprise entre 21 et 42 kJ/mol.

- Quelle est la taille d'un groupement fluoré ? En effet, si l'atome de fluor possède un faible rayon de Van der Waals, il apparaît souvent plus volumineux dans nombre de réactions ou de processus biologiques. De même, le volume du groupe  $\text{CF}_3$  est expérimentalement assimilé à celui d'un motif isopropyle. Cela résulte du fait que les interactions coulombiennes avec un atome aussi électronégatif que le fluor doivent être prises en compte. B.E. Smart a bien résumé la situation [14] : « *Bien que la plus grande taille du fluor, par rapport à l'hydrogène, soit fermement établie, il n'est pas rare de rencontrer des publications revendiquant l'absence d'effet stérique du fluor. Il n'y a rien d'inconsistant à cela, mais la confusion peut provenir d'une mauvaise compréhension de la différence*

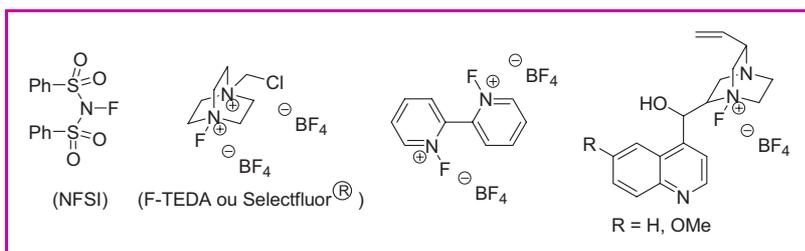


Figure 11 - Réactifs de fluoration électrophile.

entre la « taille » stérique, qui est une propriété moléculaire intrinsèque, et « l'effet » stérique, qui est un phénomène extrinsèque. La taille stérique (rayon ou volume de Van der Waals) est un terme absolu, mais le fait qu'il cause ou non un effet stérique est entièrement dépendant de la nature de l'état de transition pour le processus particulier considéré qui définit le degré d'interaction coulombienne entre l'atome ou le groupe en question et les autres atomes. Il est sans signification de se demander si le fluor a un effet stérique sans spécifier le processus chimique ou physique impliqué. »

### Ouverture vers la chimie bioorganique

L'utilisation de différents motifs fluorés en pharmacochimie s'est largement développée ces trente dernières années [11, 15]. Comme indiqué précédemment, les substituants  $\text{OCF}_3$  et  $\text{SCF}_3$ , qualifiés de super-halogènes du point de vue électronique, apportent une hydrophobie importante. Les groupements  $\text{OCHF}_2$  et  $\text{SCHF}_2$ , qui possèdent des hydrogènes relativement acides, permettent de créer des liaisons hydrogène avec les sites récepteurs. Il est aussi courant maintenant de substituer différentes fonctions organiques par des groupes fluorés susceptibles de mimer leur interaction avec les récepteurs enzymatiques. Par exemple, F peut remplacer OH,  $\text{CF}_2$  un oxygène,  $\text{C}=\text{CF}_2$  un  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$  est isostérique et isoélectronique de SH (figure 9), et  $\text{C}=\text{C}(\text{F})-$  peut mimer une liaison peptidique. Ces entités sont largement utilisées pour synthétiser des pseudo-peptides ou des mimes de nucléosides résistant à la métabolisation, donc plus efficaces.

### Mise au point de nouveaux réactifs [15]

De nouveaux réactifs de fluoration comme le DAST ( $\text{Et}_2\text{NSF}_3$ ) ou son analogue Deoxofluor®, plus stable donc utilisable industriellement, de même que des difluorométhylédiamines tétrasubstituées (*vide infra*), ont été développés pour substituer des fonctions alcools par un fluor ou transformer des groupes carbonyles en motifs  $\text{CF}_2$ . Ils remplacent avantageusement le tétrafluorure de soufre, très toxique.

En revanche, le fluor moléculaire a été peu utilisé en synthèse organique, jusqu'aux années 1990, du fait de sa grande réactivité car il engendre très facilement, à partir de liaisons C-H, des réactions radicalaires en chaînes arborescentes, difficiles à contrôler, ce qui exclut d'une part de calquer la chimie organique du fluor sur celle du chlore et, d'autre part, limite une extrapolation industrielle. Cependant, sous l'impulsion de R.D. Chambers [16], il est maintenant possible d'utiliser le fluor comme un pur électrophile en le polarisant ( $\text{F}^{\delta+}-\text{F}^{\delta-}$ ) en milieu acide fort. On peut alors le mettre en œuvre à température ambiante (figure 10), ce qui ouvre de nouvelles perspectives.

Le fluor moléculaire restant cependant de manipulation délicate sans installation adaptée, des réactifs de fluoration électrophile, plus coûteux mais d'emploi aisé, ont été développés (figure 11). Certains sont chiraux et permettent des transferts de chiralité intéressants (e.e. = 60 à 70 %) [17].

### Développement de la synthèse par synthons

Depuis les années 1970, on assiste à une floraison extraordinaire de nouvelles molécules fluorées, de masse moléculaire relativement faible mais fonctionnelles ou polyfonctionnelles, dont la réactivité est maintenant bien connue et maîtrisée, et qui peuvent être utilisées comme briques de construction d'une quantité presque infinie de produits plus

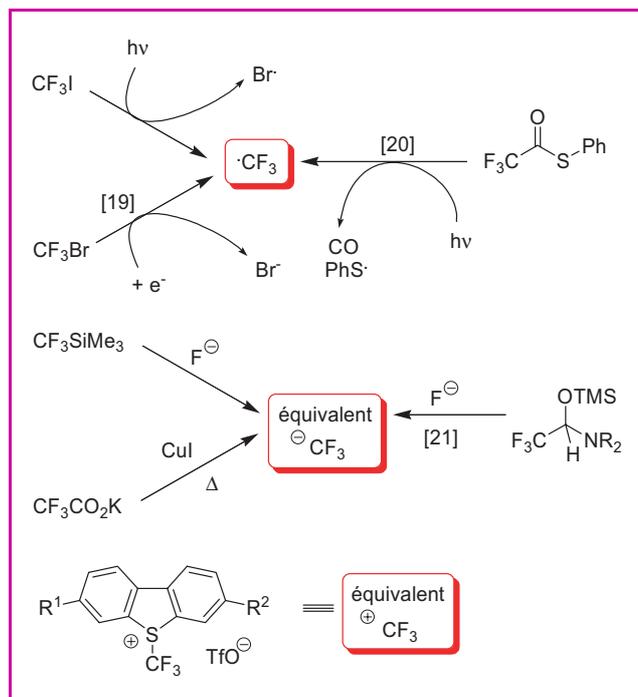


Figure 12 - Techniques de trifluorométhylation.

élaborés. Elles sont maintenant accessibles à partir d'un catalogue de plus en plus étoffé de précurseurs industriels.

#### Développement de méthodes de fluoroalkylation directe

La préparation de produits organiques fluorés par la méthode des synthons est toujours la plus employée de nos jours, mais cette technique souffre cependant de quelques inconvénients :

- chaque molécule-cible doit être élaborée par un enchaînement spécifique de réactions ;
- les précurseurs disponibles ne permettent pas toujours d'envisager la synthèse la plus courte et la plus économique ;
- le groupement fluoré est introduit très tôt dans la chaîne réactionnelle, ce qui n'est pas très économique.

Depuis le début des années 1990, on assiste donc à une recherche soutenue de méthodes d'introduction directe de motifs fluorés (en particulier  $\text{CF}_3$ ), méthodes qui soient suffisamment générales pour permettre le greffage sur des substrats élaborés, donc dans une étape tardive de la synthèse. En ce qui concerne la trifluorométhylation, réaction de ce type la plus étudiée, des techniques et des réactifs ont été élaborés pour engendrer le radical  $\cdot\text{CF}_3$ , des équivalents du cation  $^+\text{CF}_3$  ou des équivalents de l'anion  $^-\text{CF}_3$  (instable à l'état libre) [15, 18-21]. Quelques-unes de ces méthodes sont illustrées dans la figure 12.

#### La fluoroalkylation énantiosélective

Bien que travaillée par plusieurs équipes universitaires, la trifluorométhylation énantiosélective reste aujourd'hui un défi majeur dans la mesure où quelques molécules trifluorométhylées bioactives chirales sont déjà sur le marché (figure 13). En effet, les tentatives connues de trifluorométhylation énantiosélective sont en nombre très limité et demeurent encore décevantes puisque le transfert de chiralité ne dépasse généralement pas 50 % à l'heure actuelle [22].

Une recherche intensive dans de nombreux pays (Europe, États-Unis, Ukraine, Japon, Chine...) a donc amené la connaissance de la chimie organique du fluor, ainsi que de

ses applications potentielles, à un stade de maturité avancé en quelques décennies seulement. Qu'en est-il au niveau des réalisations industrielles ?

#### Avancées industrielles en chimie fine

**Des systèmes de fluoration** originaux et élégants sont découverts périodiquement au niveau académique, mais leur transposition à l'échelle industrielle ne se concrétise que dans peu de cas. Les véritables percées industrielles demeurent rares. Par contre, les travaux portant sur les techniques traditionnelles ont permis une amélioration significative des systèmes existants. Les sociétés industrielles, leaders du domaine, ont ainsi acquis une très grande maîtrise de leurs procédés de fluoration.

**Les synthons fluorés**, d'autre part, permettent l'introduction sur les substrats non pas du seul atome de fluor mais des groupements fluorocarbonés souhaités. Il s'agit d'une autre démarche adoptée plus récemment par les chimistes impliqués en chimie fine pour faire face aux difficultés souvent rencontrées pour introduire sélectivement l'atome de fluor sur un substrat. Il existe de nombreux travaux de recherche dont certains ont déjà donné lieu à des réalisations industrielles.

#### Procédés de fluoration directe en chimie fine

À l'échelle industrielle, il existe trois réactifs permettant l'introduction de l'atome de fluor sur un substrat organique. Deux d'entre eux sont utilisés à une très large échelle. Rarement en compétition, ces deux réactifs et les réactions correspondantes sont très souvent complémentaires :

- l'acide fluorhydrique (HF), dont la mise en œuvre en chimie fine s'inspire de la forte expertise accumulée en chimie de base, dans les procédés de synthèse des CFC et HFC ;
- le fluorure de potassium (KF), une alternative à HF lorsque ce dernier n'est pas envisageable.

Le troisième réactif est le fluor élément ( $\text{F}_2$ ) qui est utilisé pour des applications encore très limitées à ce jour. Alors que  $\text{F}_2$  réalise la fluoration par un processus électrophile/oxydant, HF et KF procèdent par processus nucléophile de substitution d'un groupement libérable nucléofuge.

#### • Réactions de fluoration par HF et KF

Ces réactions peuvent se faire, selon le substrat et la nature du groupement libérable, dans des conditions douces ou, au contraire, peuvent exiger des conditions très dures. La nature du solvant et la présence éventuelle d'un catalyseur sont des facteurs qui jouent souvent un rôle prépondérant sur le déroulement de la réaction de fluoration. Dans le cas de HF, la réaction de fluoration peut se dérouler en phase liquide [23] ou en phase vapeur [24]. Les principes de ces grandes

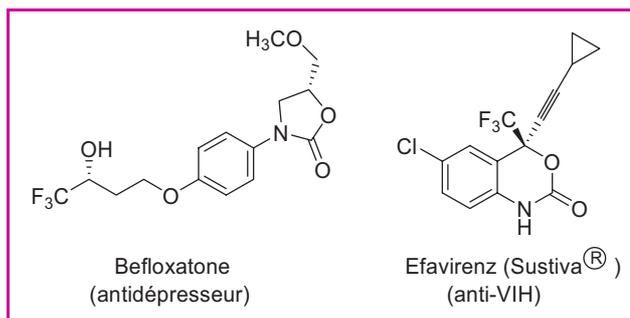


Figure 13 - Molécules trifluorométhylées bioactives chirales.

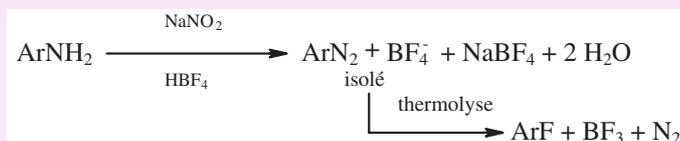
## Encadré 1

## Principes des grandes techniques de fluoration

## Techniques de fluoration par HF en phase liquide

• Le groupement libérable est  $-N_2^+$

\* Réaction de Balz Schiemann :



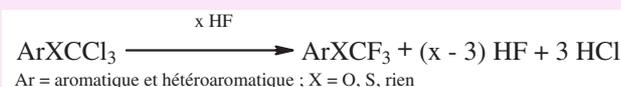
\* Et sa variante :



Ces deux techniques sont encore très largement utilisées à l'échelle industrielle malgré leurs nombreux et importants inconvénients (produits dangereux, toxiques, corrosifs, rejets élevés...).

• Le groupement libérable est un halogénure, en général Cl

\* Échange Cl/F sur un groupement  $-\text{CCl}_3$  :



Cette réaction très générale est réalisée à basse température (0 à 20 °C) et pression atmosphérique ou à haute température (80 à 120 °C) et pression élevée (10 à 20 atm) selon les substrats. Il s'agit d'une technique très performante (productivité élevée, pas de rejet salin...), mais qui exige un grand savoir-faire dans sa mise en œuvre industrielle.

\* Et une variante, encore au stade du développement [23] :

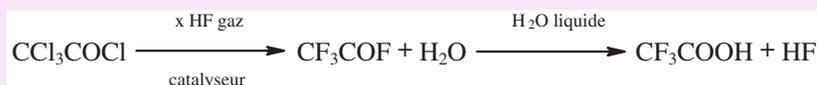


Selon les conditions, il est possible d'accéder à - A -, - B - ou - C - sélectivement.

## Techniques de fluoration par HF en phase gazeuse

• Le groupement libérable est un halogénure, en général Cl

\* Échange Cl/F sur un groupement  $-\text{CCl}_3$  aliphatique :



C'est principalement par cette technique, qui présente de nombreux avantages techniques et économiques, qu'est fabriqué l'acide trifluoroacétique. Le procédé alternatif, toujours en place, mettant en jeu les CFC comme matière première, n'est plus compétitif aujourd'hui.

\* Remplacement  $-\text{O}-\text{CO}-\text{Cl}/\text{F}$ :

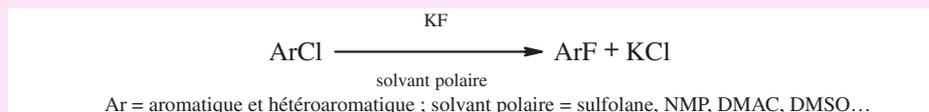


Cette technique est très générale (pour les produits qui supportent les hautes températures), mais n'a été exploitée qu'au stade pilote à ce jour [24].

## Techniques de fluoration par KF

• Le groupement libérable est un halogénure, généralement chlorure, rarement bromure

\* Échange Cl/F en série aromatique ou hétéroaromatique :



La réaction est très générale et peut être conduite entre 80 et 250 °C selon les substrats. Dans certains cas rares, en l'absence de solvant, la température est supérieure à 300 °C. Les performances de la réaction sont liées à la qualité de KF (granulométrie, humidité...).

\* Échange Cl/F sur un groupement chlorocarboné d'une fonction éther :

Exemple de réaction où fluoration par KF et fluoration par HF liquide sont utilisées industriellement :

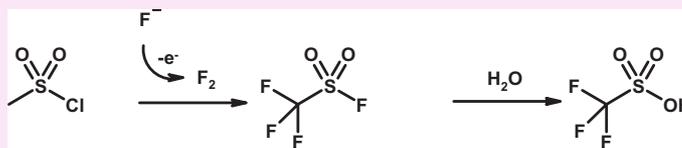


## Encadré 2

Techniques de fluoration par  $F_2$ 

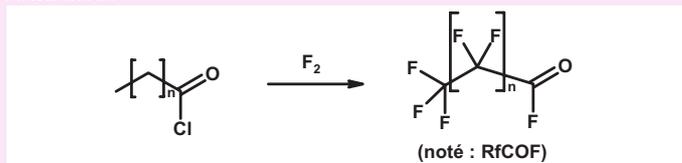
## Perfluoruration de groupes hydrocarbonés saturés

\* Perfluoruration d'un groupement méthyle par  $F_2$  électrogénéré

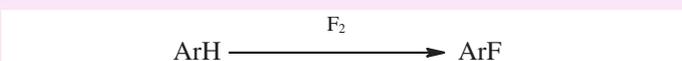


Il s'agit d'un des deux procédés utilisés pour produire l'acide triflique.

\* Perfluoruration de chaînes hydrocarbonées



## Fluoruration en série aromatique



La réaction doit être conduite à l'aide de  $F_2$  dilué dans l'azote et à basse température. Cette technique, qui souffre d'une sélectivité médiocre due à la grande réactivité du fluor, n'a pas connu de concrétisation industrielle à grande échelle.

techniques utilisées à l'échelle industrielle au moyen de procédés en batch ou en continu sont illustrées dans l'encadré 1.

- Réactions de fluoruration par  $F_2$

Elles sont encore peu appliquées à l'échelle industrielle pour de multiples raisons :

- les contraintes réglementaires relatives à la manipulation de  $F_2$  (transport, stockage...);
- la très forte réactivité de  $F_2$  qui affecte sa sélectivité, l'amenant à être plus souvent oxydant (dégradation) qu'agent fluorant ;
- le prix relativement élevé qui en fait un agent fluorant réservé aux molécules à très haute valeur ajoutée, lorsque sa forte réactivité permet néanmoins une sélectivité convenable ;
- bien qu'attrayant par son principe de réaction, et même si les travaux récents de R.D. Chambers *et coll.* sur la fluoruration par  $F_2$  en milieu acide fort laissent entrevoir des possibilités de développement industriel,  $F_2$  n'a pas trouvé à ce jour de débouchés pouvant s'accommoder des inconvénients mentionnés ci-dessus. Les exemples de l'encadré 2 montrent quelques réactions mettant en œuvre  $F_2$ .

### Nouveaux réactifs de fluoruration en chimie fine

Au cours des dix dernières années, plusieurs sociétés ont développé de nouveaux réactifs fluorants procédant par différents mécanismes, par exemple le DAST, le Deoxofluor® d'Air Products Co. ou le DFI de Mitsui Chemicals. Ces réactifs sont onéreux et leur application est réservée à des produits eux-mêmes très chers (principes actifs pharmaceutiques principalement). Les exemples de l'encadré 3 donnent une idée des réactions qui peuvent être réalisées avec ces réactifs qui sont aujourd'hui commercialisés.

Les réactifs de fluoruration électrophile récemment mis au point par le monde académique commencent à intéresser les industriels car ils permettent d'introduire l'atome de fluor dans des conditions douces et quelquefois de manière énantiomérique (encadré 3).

### Procédés de synthèse

#### d'organofluorés à l'aide de synthons fluorés

Dans certains cas, il est possible d'introduire le (ou les) atome(s) de fluor en même temps que leur proche environnement au moyen d'un synthon fluoré qui réagit avec le substrat. Plusieurs conditions doivent être réunies pour cela :

- l'existence et la disponibilité d'un synthon capable d'apporter le groupement fluorocarboné souhaité,
- la maîtrise de la réactivité de ce synthon,
- la compétitivité de cette voie de synthèse par rapport aux voies alternatives.

Quelques exemples typiques de synthons sont mentionnés dans les figures 14 et 15, autour desquels des « arbres-produits » ont été élaborés.

Il existe de nombreux exemples de grands procédés exploités aujourd'hui pour lesquels toutes ces conditions sont réunies et qui n'ont pas d'autre alternative réelle (cas de l'anesthésique isoflurane, par exemple) (encadré 4). Un autre exemple très récent est la nouvelle synthèse de l'acide triflique (encadré 4), pour lequel deux procédés de fabrication industrielle existent et se concurrencent aujourd'hui :

- l'un fait appel à une fluoruration directe : fluoruration par  $F_2$  électrogénéré (procédé exploité par la société japonaise Central Glass) ;
- l'autre utilise  $CF_3COOH$  comme synthon qui apporte directement le motif  $CF_3$  (procédé découvert, mis au point et exploité par la société française Rhodia).

Le cas du procédé « triflique » mettant en jeu la chimie de  $CF_3COOH$  est sans aucun doute la plus récente et la plus importante des innovations scientifiques et techniques dans le domaine de la chimie organique du fluor ayant abouti à une concrétisation industrielle et commerciale [25].

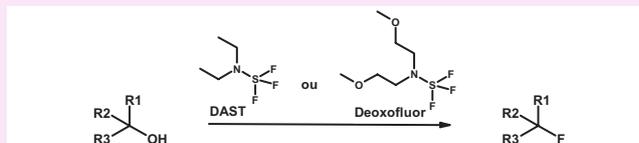
Ce concept de trifluorométhylation nucléophile par les sels de l'acide trifluoroacétique a été étendu à un grand nombre de cibles (trifluorométhyl sulfures, aromatiques trifluorométhylés) pour lesquelles il n'existe pas de voie de synthèse

## Encadré 3

## Réactifs de fluoration

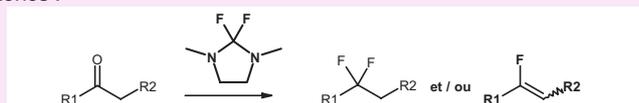
## Réactifs fluorés transformant une fonction oxygénée en fonction fluorée

\* Transformation d'alcools en dérivés fluoro :

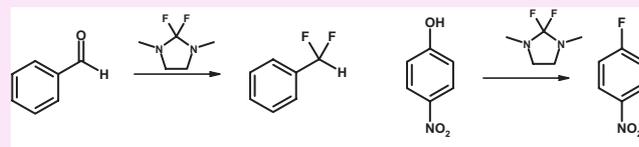


Le Deoxofluor® est plus stable que le DAST et est préférable industriellement.

\* Transformation de fonctions cétones :



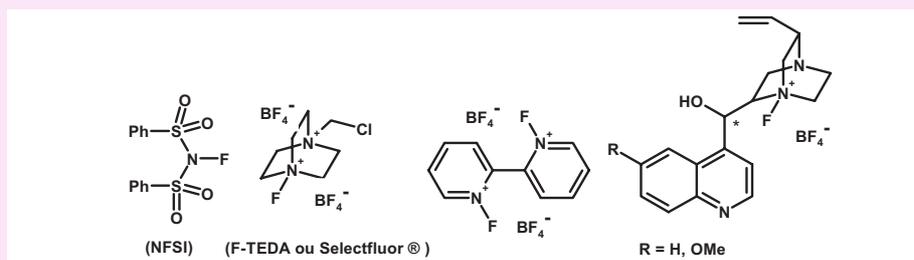
Exemples :



## Réactifs de fluoration électrophile

Ces réactifs permettent d'introduire un atome de fluor sur des sites riches en électrons.

Dans certains réactifs, le fluor électrophile a été mis dans un environnement asymétrique, ce qui peut donner lieu à des réactions stéréosélectives :



Exemples :

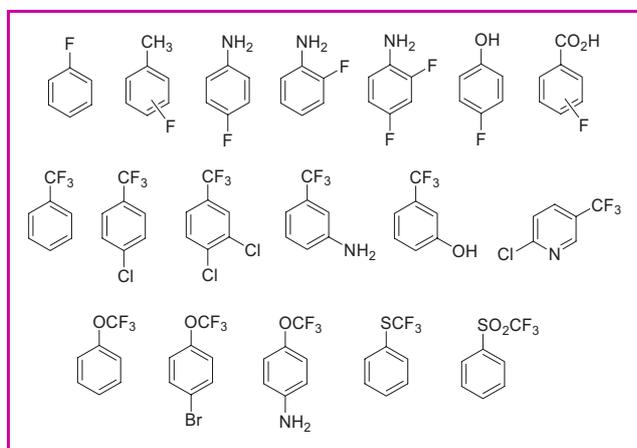
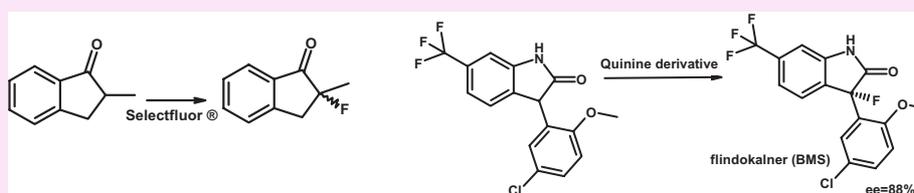


Figure 14 - Intermédiaires aromatiques industriels.

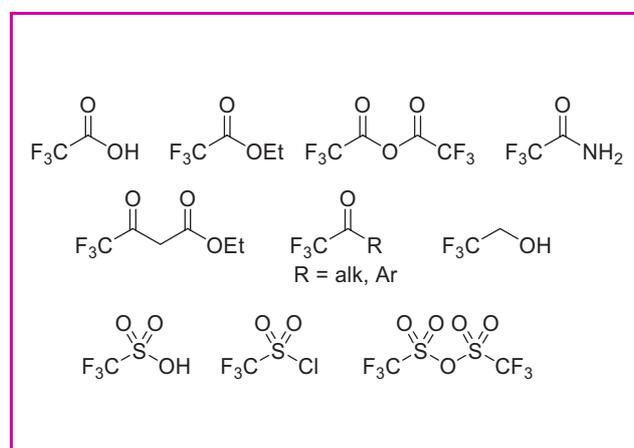


Figure 15 - Intermédiaires aliphatiques industriels.

alternative extrapolable. Des réalisations industrielles ont déjà été enregistrées [26].

Des dérivés de l'acide trifluorique permettent également de mettre en œuvre des trifluorométhylations radicalaires et constituent de nouveaux building-blocks pour l'industrie pharmaceutique (encadré 4) [27]. De même, des sous-produits de la synthèse de l'acide trifluoroacétique, comme  $\text{XCF}_2\text{CO}_2\text{H}$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ ), sont des synthons pour l'introduction de groupement  $\text{CF}_2$  (encadré 4).

## Tendances et perspectives

**Les techniques de fluoration** n'ont pas donné lieu, ces dernières années, à de véritables percées industrielles. Les conditions de mise en œuvre des réactions sont telles que les grands produits qui en sont issus restent des intermédiaires de structures simples (intermédiaires dits « amont »), considérés aujourd'hui comme des produits à faible valeur ajoutée (fluorés aromatiques en particulier). La plupart des producteurs occidentaux n'investissent plus dans de nouvelles

unités de fabrication ou de nouvelles capacités de production en Europe ou aux États-Unis. A ce jour, la production d'une bonne majorité des grands intermédiaires de base est réalisée dans des pays à faible coût de main d'œuvre (Chine et Inde).

Cependant, dans le cadre d'une chimie verte, il serait souhaitable d'étudier des méthodes de fluoration sans solvant, n'engendrant pas de sels minéraux, mais aussi susceptibles d'améliorer les synthèses qui demeurent difficiles d'accès aux hétérocycles fluorés, familles d'un grand intérêt pour leurs propriétés biologiques en particulier.

Peut-être les avancées prometteuses faites dans la méthode de fluoration purement électrophile par  $\text{F}_2$  en milieu acide permettront-elles un développement industriel dans un avenir proche, mais cette technique demeurera chère et exigera la maîtrise de normes de sécurité strictes dans sa mise en œuvre à grande échelle.

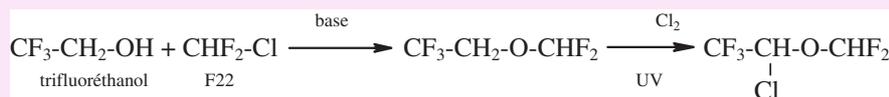
Enfin, les composés bioactifs porteurs d'un centre stéréogène devant actuellement être fournis sous forme énantiopure, il est impératif de développer de nouveaux réactifs fluorants chiraux. Le début de ce siècle en a vu apparaître

### Encadré 4

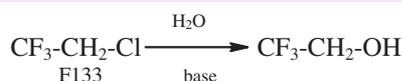
#### Réactions des synthons fluorocarbonés

##### Utilisation de synthons fluorés issus des procédés CFC et HFC

Une illustration est la synthèse de l'anesthésique isoflurane, procédé industriel mis en œuvre à l'échelle de plusieurs centaines de tonnes par an :



L'un des procédés industriels d'accès à l'intermédiaire trifluoréthanol consiste à hydrolyser le F133 :

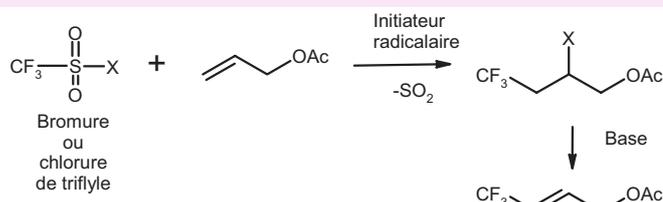


##### Utilisation de nouveaux synthons fluorés non liés aux procédés CFC et HFC

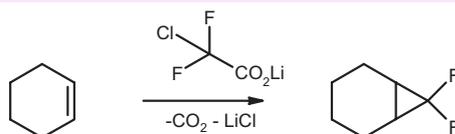
\* Nouveau procédé de fabrication de l'acide trifluorique, indépendant des procédés CFC et HFC et qui contourne la difficulté d'une fluoration directe :



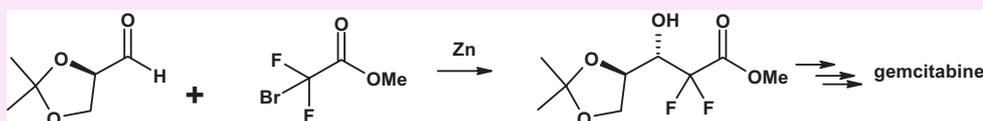
\* Nouveaux synthons de trifluorométhylation radicalaire, voie de synthèse exploitée au niveau industriel :



\* Nouveau synthon fluoré pour réaction de difluorocyclopropanation, principe utilisé pour la production du zosuquidar d'Éli Lilly :



\* Nouveau synthon fluoré pour l'introduction de  $\text{CF}_2$  :



quelques représentants, utiles pour la fluoration électrophile [17], mais ils ne peuvent être préparés à partir de F<sub>2</sub>. D'autres devront donc être conçus pour pallier cet inconvénient.

**Les techniques d'introduction directe de groupements fluorocarbonés** ont été beaucoup développées au cours des vingt dernières années par les équipes académiques comme par les leaders industriels occidentaux et japonais, très actifs dans le domaine. Certaines de ces techniques sont encore couvertes par des brevets ; elles ont ouvert des champs d'investigation nouveaux. Les plus anciennes mettent en jeu des synthons fluorés en provenance de la chimie des CFC, puis des HFC. Les plus récentes visent à se démarquer de ces matières premières peu pérennes pour des raisons écologiques.

Un domaine probable d'innovation pour la prochaine décennie est la découverte et le développement de nouveaux synthons fluorés, n'ayant pas leur origine dans les CFC et HFC et donnant la possibilité d'introduire des groupements fluorés plus élaborés dans des conditions douces (R<sub>f</sub>C-S, R<sub>f</sub>C-N, R<sub>f</sub>C-O, groupements fluorés chiraux, groupements possédant un nombre restreint d'atomes de fluor, comme F<sub>2</sub>CH-R, ou portant des halogènes différents, comme FCHCl-R, etc.).

Par ailleurs, des molécules trifluorométhylées chirales bioactives sont mises sur le marché aujourd'hui alors que les excès énantiomériques dans la trifluorométhylation énantio-sélective ne dépassent pas 50 % à l'heure actuelle. La mise en œuvre de méthodes énantiosélectives reste donc également un défi majeur dans la chimie du fluor et des composés organofluorés.

La disponibilité de synthons « élaborés sur mesure » et la maîtrise de leur réactivité permettraient l'introduction plus tardive du fluor dans des synthèses multiphasées plus convergentes de nouvelles structures complexes et fragiles.

## Remerciements

Les auteurs remercient François Metz (Rhodia Recherches\*) de sa contribution pour l'apport de certaines informations contenues dans cet article.

\*Rhodia Recherches, Centre de Recherche et de Technologie de Lyon, 85 avenue des Frères Perret, 69192 Saint-Fons Cedex.

## Références

- [1] Lavoisier A.-L., *Traité élémentaire de chimie, présenté dans un ordre nouveau et d'après les découvertes modernes*, 2<sup>e</sup> éd., Cuchet, Paris, 1793, tome 1, p. 263.
- [2] Würtz C.A., *Dictionnaire de chimie pure et appliquée*, Hachette, Paris, 1868, tome 2, p. 1468.
- [3] Moissan H., *Le fluor et ses composés*, G. Steinheil, Paris, 1900, p. 4-12.
- [4] Banks R.E., Isolation of fluorine by Moissan: setting the scene, *Fluorine, the first hundred years (1886-1986)*, R.E. Banks, D.W.A. Sharp, J.C. Tatlow (eds), Elsevier, Sequoia, Lausanne, 1986, chap. 1, p. 3-26 et références citées.
- [5] Stock A.E., Notice nécrologique de Henri Moissan, *Ber.*, 1907, 40, p. 5099.
- [6] Ampère A.M., *Ann. Chim. Phys.*, 1816, 2, p. 5. Ampère ne fut pas suivi, sauf par les chimistes russes (même actuels), sous l'impulsion de G.H. Hess (1802-1850) dans son *Traité de chimie* de 1831, et par les chimistes grecs.
- [7] Moissan H., *Le fluor et ses composés*, G. Steinheil, Paris, 1900, p. 240-266. L'auteur reconnaît lui-même, dans sa préface, que « nos connaissances sur les composés organiques du fluor sont très limitées. »
- [8] Banks R.E., Tatlow J.C., Synthesis of C-F bonds: the pioneering years, 1835-1940, *Fluorine, the first hundred years (1886-1986)*, R.E. Banks, D.W.A. Sharp, J.C. Tatlow (eds), Elsevier, Sequoia, Lausanne, 1986, chap. 4, p. 71-108 et références citées.
- [9] Goldwhite H., The Manhattan Project, *Fluorine, the first hundred years (1886-1986)*, R.E. Banks, D.W.A. Sharp, J.C. Tatlow (eds), Elsevier, Sequoia, Lausanne, 1986, chap. 5, p. 109-132.
- [10] Schofield H., *J. Fluorine Chem.*, 1999, 100, p. 7.
- [11] Bégué J.P., Bonnet-Delpon D., *Chimie bioorganique et médicinale du fluor*, EDP Sciences, CNRS Éditions, Coll. Savoirs Actuels, Paris, 2005.
- [12] Smart B.E., Characteristics of the C-F systems, *Organofluorine Chemistry, Principles and Commercial Applications*, R.E. Banks, D.W.A. Sharp, J.C. Tatlow (eds), Plenum Press, New York, Londres, 1994.

- [13] a) Howard J.A.K., Hoy V.J., O'Hagan D., Smith G.T., *Tetrahedron*, 1996, 52, p. 12613; b) Dunitz J.D., Taylor R., *Chem. Eur. J.*, 1997, 3, p. 89; c) Akorta I., Rozas I., Elguero J., *J. Fluorine Chem.*, 2000, 101, p. 233.
- [14] Smart B.E., *J. Fluorine Chem.*, 2001, 109, p. 3.
- [15] Hiyaama T., *Organofluorine Compounds, Chemistry and Applications*, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 2000.
- [16] a) Chambers R.D., Skinner C.J., Hutchinson J., Thomson J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1996, p. 605; b) Chambers R.D., Skinner C.J., Thomson J., Hutchinson J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, p. 17; c) Chambers R.D., Hutchinson J., Sparrowhawk M.E., Sandford G., Moilliet J.S., Thomson J., *J. Fluorine Chem.*, 2000, 102, p. 169.
- [17] Ma J.A., Cahard D., *Chem. Rev.*, 2004, 104, p. 6119.
- [18] McClinton M.A., McClinton D.A., *Tetrahedron*, 1992, 48, p. 6555.
- [19] Tordeux M., Langlois B., Wakselman C., *J. Org. Chem.*, 1989, 54, p. 2452.
- [20] a) Billard T., Roques N., Langlois B.R., *J. Org. Chem.*, 1999, 64, p. 3813; b) Billard T., Roques N., Langlois B.R., *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, p. 3069.
- [21] Langlois B.R., Billard T., *Synthesis*, 2003, 2, p. 185.
- [22] a) Iseki K., Nagai T., Kobayashi Y., *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, p. 3137; b) Hagiwara T., Kobayashi T., Fuchikami T., *Main Group Chem.*, 1997, 2, p. 13; c) Roussel S., Billard T., Langlois B.R., Saint-Jalmes L., *Chem. Eur. J.*, 2005, 11, p. 939.
- [23] Saint Jalmes L., *J. Fluorine Chem.*, 2006, 127, p. 85.
- [24] Garcia H., Gilbert L., Rochin C., Raton S., Brevet européen 427603 (Rhône-Poulenc), 1990.
- [25] Forat G., Mas J.M., Saint Jalmes L., Brevet européen 733614 (Rhône-Poulenc), 1995.
- [26] Roques N., *J. Fluorine Chem.*, 2000, 107, p. 311.
- [27] Rhodia, Brevet français 2849025 (A1 20040625).
- [28] Flahaut J., Viel C., The life and scientific work of Henri Moissan, *Fluorine, the first hundred years (1886-1986)*, R.E. Banks, D.W.A. Sharp, J.C. Tatlow (eds), Elsevier, Sequoia, Lausanne, 1986, chap. 2, p. 33.
- [29] R.E. Banks, J.C. Tatlow, A guide to modern organofluorine chemistry, *Fluorine, the first hundred years (1886-1986)*, R.E. Banks, D.W.A. Sharp, J.C. Tatlow (eds), Elsevier, Sequoia, Lausanne, 1986, chap. 11, p. 227-284.



B. Langlois

### Bernard Langlois

est directeur de recherche au CNRS et responsable de l'équipe Synthèse, électrosynthèse et réactivité des composés organiques fluorés au sein de l'UMR 5181 (Méthodologie de synthèse et molécules bioactives), située sur le campus de l'Université Claude Bernard Lyon 1 à Villeurbanne<sup>1</sup>.

### Serge Raton

a été directeur de recherche et développement de la chimie fine chez Rhône-Poulenc puis Rhodia. Il est aujourd'hui gérant associé d'une société de conseil en chimie fine<sup>2</sup> pour la synthèse de molécules organiques et leur procédé industriel de fabrication.



J.-M. Paris

### Jean-Marc Paris

a été directeur du Programme antibactériens de Rhône-Poulenc Rorer, puis directeur scientifique pour la chimie organique et les biotechnologies du Centre de recherches de Rhodia à Lyon<sup>3</sup>. Il est aujourd'hui détaché à mi-temps au CNRS dans le Laboratoire de biochimie de l'ENSCP.

<sup>1</sup> Université Claude Bernard Lyon 1, Laboratoire SERCOF, UMR CNRS 51, 43 bd du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex. Tél. : 04 72 44 81 63. Fax : 04 72 43 13 23.

Courriel : Bernard.Langlois@univ-lyon1.fr  
<sup>2</sup> SRT Expertise & Conseil, 11 rue de la Rochette, 38090 Vaulx-Milieu.

Tél. : 06 75 69 63 29. Fax : 04 74 94 68 25.  
Courriel : ratton.serge@wanadoo.fr

<sup>3</sup> ENSCP, Laboratoire de biochimie (UMR CNRS 7573), 11 rue Pierre et Marie Curie, 75005 Paris.  
Tél. : 01 44 27 67 54. Fax : 01 44 27 67 01.  
Courriel : jean-marc.paris@enscp.fr