

146. Recherches sur la formation et la transformation de dérivés organiques du fluor III¹⁾

Préparation d'hydroxy-acides, d'hydroxy-nitriles, d'hydroxy-esters et d'hydroxy-éthers fluorés ainsi que de leurs dérivés phosphorylés

par Emile Cherbuliez, A. de Picciotto et J. Rabinowitz

(20 IV 60)

Nous nous sommes proposés de préparer des esters phosphoriques d'hydroxy-acides fluorés, composés phosphorylés dont on ne trouve pas d'exemples dans la littérature; même les hydroxy-acides fluorés ont été très peu étudiés jusqu'à présent. En dehors de l'acide fluorolactique déjà décrit²⁾, nous avons dû synthétiser les acides-alcools fluorés que nous avons voulu phosphoryler.

Or, ainsi que nous l'avons déjà montré³⁾, la phosphorylation des hydroxy-acides par les acides polyphosphoriques ne se fait avec un rendement convenable que lorsqu'on remplace le groupe $-\text{COOH}$ par un groupement non ionisé tel que $-\text{CONH}_2$, $-\text{CN}$ ou $-\text{COOR}$ (autrement c'est l'estérification du groupe $-\text{COOH}$ (inter- ou intramoléculaire qui est favorisée). Le dérivé phosphorylé est alors soumis à une hydrolyse sélective à un pH tel que ces fonctions amide, nitrile ou ester carboxyliques soient transformées en $-\text{COOH}$ et que le groupement ester phosphorique soit très peu ou pas du tout altéré. Par conséquent, nous avons transformé les hydroxy-acides fluorés que nous avons obtenus, en esters méthyliques avant la phosphorylation, alors que les hydroxy-nitriles fluorés préparés ont été soumis directement à l'action de l'acide polyphosphorique. L'acide polyphosphorique a une action double sur les hydroxy-nitriles: à côté de l'action phosphorylant le groupe $-\text{OH}$, il possède des propriétés «hydratantes» et transforme le groupe $-\text{CN}$ en $-\text{CONH}_2$ après traitement aqueux. Nous avons déjà signalé cette action double de l'acide polyphosphorique^{3a)}.

Quant aux hydroxy-éthers fluorés, nous les avons préparés par action des époxydes fluorés sur les alcools ou phénols correspondants, avec un rendement presque quantitatif. Remarquons une fois de plus que le F favorise cette réaction d'addition qui se fait plus difficilement lorsque le F est remplacé par un autre halogène⁴⁾. On peut aussi préparer les hydroxy-éthers fluorés à partir d'alcools fluoro-chlorés, par réaction avec les alcoolates ou phénates appropriés, mais les rendements sont moins bons.

Nous décrirons dans ce mémoire les dérivés obtenus à partir du chloro-1-fluoro-3-propanol-2, de l'épifluorhydrine et de la fluoracétone. La préparation des deux premiers produits de départ a été déjà décrite dans le précédent mémoire¹⁾.

¹⁾ II^e communication: *Helv.* **43**, 1135 (1960).

²⁾ F. L. M. PATTISON & J. J. NORMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 2314 (1957).

³⁾ E. CHERBULIEZ & J. RABINOWITZ, *Helv.* **39**, 1461 (1956).

^{3a)} E. CHERBULIEZ, G. CORDAHI & J. RABINOWITZ, *Helv.* **43**, 863 (1960).

⁴⁾ Préparation du chloro-3-hydroxy-2-gaïacyloxy-1-propane à partir de l'épichlorhydrine: D. R. BOYLE & E. R. MARLE, *J. chem. Soc.* **97**, 1788 (1910).

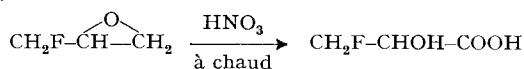
KNUNYANTS⁵⁾ et BERGMANN⁶⁾ ont obtenu la fluoracétone en préparant d'abord le fluoro-3-propanol-2 (oxyde de propylène + HF ou chloro-3-propanol-2 + KF) et en oxydant ensuite cet alcool secondaire par le dichromate en milieu acide. BERGMANN indique un rendement global d'environ 20%.

KITANO⁷⁾ a obtenu la fluoracétone en introduisant goutte à goutte de la chloracétone dans un mélange de KF et d'éthylèneglycol chauffé à 180°. Il indique un rendement de 60% env. BERGMANN n'a pas pu reproduire l'opération de KITANO. En procédant par cette méthode nous avons obtenu, avec un rendement de 26%, de la fluoracétone impure, distillant entre 78–80° (ce produit contient env. 15% de chloracétone d'après sa teneur en chlore).

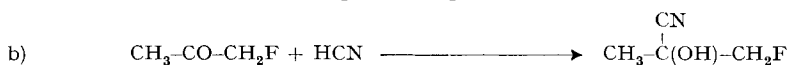
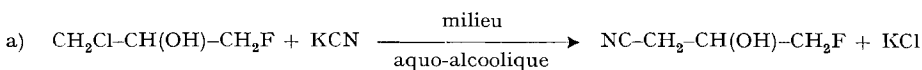
Nous avons pu obtenir la fluoracétone à partir de la chloracétone avec un bon rendement en utilisant KHF₂ au lieu de KF, avec le diéthylèneglycol comme solvant. Voici le mode opératoire.

Fluoracétone. Dans un ballon muni d'un agitateur, d'une ampoule à robinet et d'un réfrigérant descendant, on introduit 156 g de KHF₂ anhydre (2 moles) et 250 ml de diéthylèneglycol. On porte le contenu du ballon à 180° et y introduit goutte à goutte et sous bonne agitation, 92,5 g de chloracétone (1 mole). La fluoracétone distille au fur et à mesure de sa formation; à la fin de la réaction on fait un léger vide pour extraire du ballon la fluoracétone encore éventuellement présente. Par fractionnement du distillat on obtient: 38,5 g de produit, Eb. 73–75°: fluoracétone pure (on peut éventuellement recueillir jusqu'à 78°, le produit étant encore assez pur), et 10,5 g de produit, Eb. 105–115°: chloracétone. Le rendement en fluoracétone pure est donc de 51% et si l'on tient compte de la chloracétone récupérée, il devient de 57%.

Nous avons essayé d'obtenir le fluoropyruvate de méthyle et le fluorolactate de méthyle à partir du chloropyruvate de méthyle et du chlorolactate de méthyle par réaction d'échange avec KF, KHF₂, AgF, mais en vain. On obtient toujours des produits de décomposition. – L'acide fluorolactique se prépare facilement à partir de l'épifluorhydrine²⁾:



Quant aux hydroxynitriles, on les obtient facilement, soit par réaction de KCN avec un dérivé fluoro-hydroxy-chloré (ou halogéné) de la façon même de laquelle une chlorhydrine est transformée en hydroxynitrile⁸⁾, soit par addition de HCN à un groupement carbonyle fixé sur un reste fluoré selon les équation a) et b) respectivement:



La réaction b) se complique du fait que la cyanhydrine de la fluoracétone se transforme facilement en amide et en acide correspondants au cours de l'opération, qui lors de la distillation donnent des produits de condensation intermoléculaires (forma-

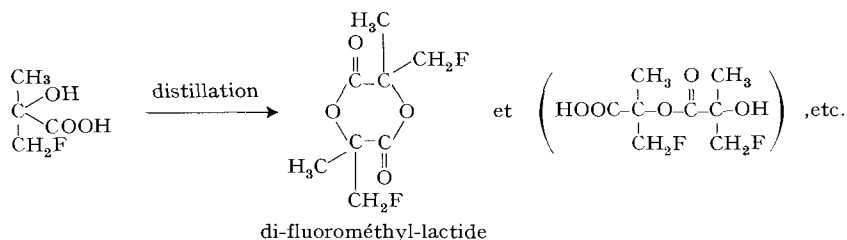
⁵⁾ I. L. KNUNYANTS, O. V. KIL'DISHEVA & I. P. PETROV, Ž. obšč. Chim. 19, 95 (1949).

⁶⁾ E. D. BERGMANN & S. COHEN, J. chem. Soc. 1953, 2259.

⁷⁾ H. KITANO & K. FUKUI, Kôgyô Kagaku Zasshi 59, 395 (1956).

⁸⁾ YU. K. YUR'EV, G. P. MIKHAILOVSKU & S. Z. SHAPIRO, Ž. obšč. Chim. 19, 2217 (1949).

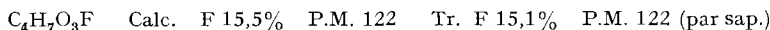
tion d'un dérivé cyclique avec élimination de 2 mol. H₂O pour 2 mol. d'hydroxy-acide, ou bien condensation linéaire entre plusieurs molécules d'hydroxy-acide):



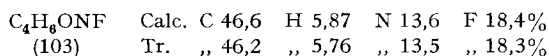
D'ailleurs, ce genre de condensation intermoléculaire d'hydroxy-acides a été observé depuis fort longtemps déjà dans le cas de l'acide lactique et de ses homologues⁹⁾.

I) Préparation des alcools fluorés de départ. – 1. *Fluorolactate de méthyle* CH₂F-CHOH-COOCH₃. L'acide fluorolactique a été préparé par oxydation en milieu nitrique de l'épifluorhydrine selon PATTISON & NORMAN²⁾, avec un rendement de 55%.

14 g d'acide fluorolactique (0,13 mole) sont traités par un excès de diazométhane en solution étherée. Après séchage de cette dernière sur Na₂SO₄ anhydre, filtration et élimination de l'éther, on fractionne le résidu, ce qui donne 10 g (63% de la th.) de fluorolactate de méthyle, Eb. 72–74°/18 Torr.



2. *Hydroxy-3-fluoro-4-butyronitrile* CH₂F-CHOH-CH₂-CN. Dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, on introduit une solution contenant 39 g de KCN (0,5 mole + léger excès) dans 60 ml d'eau. On ajoute 250 g d'alcool éthylique (une partie du KCN précipite) et enfin 56 g de chloro-1-fluoro-3-propanol-2 (0,5 mole). On chauffe 8 h à reflux. Après refroidissement, on filtre pour éliminer les sels minéraux (KCl formé + excès de KCN) et concentre le filtrat sous vide (trompe à eau) à température ordinaire (ou en chauffant éventuellement le bain à 40°). Après cette élimination des solvants on filtre à nouveau les sels minéraux qui se sont encore déposés, et distille le filtrat sous vide poussé. On obtient 21 g d'hydroxy-3-fluoro-4-butyronitrile, Eb. 83–84°/1 Torr.



3. *Cyanhydrine de la fluoracétone* CH₂F-C(OH)(CN)-CH₃. – Nous avons appliqué les procédés utilisés pour la préparation de la cyanhydrine de l'acétone, soit l'action de HCN (KCN + H₂SO₄) en milieux aqueux¹⁰⁾ ou méthanolique¹¹⁾.

a) Dans un ballon à 3 cols, muni d'un agitateur, d'une ampoule à robinet et d'un thermomètre, on introduit une solution de 78 g de KCN (1 mole + excès de 20%) dans 150 ml d'eau, et 76 g de fluoracétone (1 mole). On refroidit le tout à 15–20°. En ayant soin de maintenir cette température, on ajoute goutte à goutte et sous bonne agitation une solution de 250 g d'acide sulfurique à 40%. Après adjonction de la totalité de H₂SO₄, on agite encore pendant 15 min et filtre si des sels se sont déposés. Une partie de la cyanhydrine se sépare déjà sous forme d'une huile brune, dense, que l'on décante. Le reste de la solution est extrait plusieurs fois par 300 ml de tétrahydrofurane. On sèche ces extraits auxquels on ajoute l'huile brune précédente, par du sulfate de Na anhydre. On élimine les solvants par distillation sous vide (trompe à eau) à température ordinaire et fractionne le résidu sous vide poussé. On obtient: 13 g de produit, Eb. 59–60°/1 Torr.

⁹⁾ J. WISLICENUS, Liebig's Ann. Chem. 164, 181 (1872); R. DIETZEL & R. KRUG, Ber. deutsch. chem. Ges. 58, 1307 (1925).

¹⁰⁾ Organic Syntheses, Coll. Vol. 2, 7 (1943).

¹¹⁾ V. KABAÏVANOV & M. MIKHAILOV, Chem. Stosowana, 2, 130 (1958).

2 Torr, constitué par la cyanhydrine de la fluoracétone, rendement 12,5% (une deuxième opération a donné un rendement de 17,5%),

| | | | | | |
|-------------|-------|--------|--------|--------|---------|
| C_4H_6ONF | Calc. | C 46,6 | H 5,87 | N 13,6 | F 18,4% |
| (103) | Tr. | „ 46,9 | „ 5,85 | „ 12,6 | „ 17,6% |

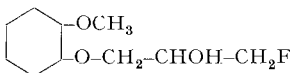
et 24 g de produit passant entre 92 et 113°/2 Torr (la majorité passant entre 92 et 97°) et constitué par des produits de condensation intermoléculaire de l'acide α -hydroxy- β -fluoro-isobutyrique Par refractionnement, on obtient 20,0 g d'un produit passant à 81°/1 Torr, qui est du di-fluoro-méthyl-lactide (produit cyclique hexagonal), rendement 19,2%,

| | | | | | |
|-------------------|-------|--------|-----|---------|-----------------|
| $C_8H_{10}O_4F_2$ | Calc. | C 46,1 | N 0 | F 18,2% | p. éq. 52 |
| (208) | Tr. | „ 46,5 | „ 0 | „ 17,8% | „ 53 (par sap.) |

et 4,0 g de produit, Eb. 104°/2 Torr, constitué par des produits de condensation linéaire entre 2 ou 3 molécules d'hydroxy-acide (rdt 4%).

b) A une suspension de 15 g de KCN pulvérisé dans 30 g de méthanol, on ajoute 17,2 g (0,2 mole) de fluoracétone. En maintenant la température du ballon à 15–20°, on introduit goutte à goutte et sous bonne agitation un mélange de 19,6 g de H_2SO_4 à 100% et de 10 g de méthanol anhydre. Après adjonction de la totalité de l'acide, on continue l'agitation pendant 15 min. On filtre pour éliminer les sels formés, évapore les solvants (vide de la trompe à eau, temp. ordinaire) et fractionne le résidu sous vide poussé. On obtient 3,8 g de cyanhydrine de la fluoracétone, Eb. 70°/3 Torr, rdt 18,5%, mais ce produit est moins pur que celui obtenu sous a) et 2,2 g de di-fluorométhyl-lactide, Eb. 100–110°/3 Torr, rdt 11%.

4. *Ether gaïacyl-(hydroxy-2-fluoro-3-propylique-1) (fluoro-3-gaïacyloxy-1-propanol-2)*



a) 12,4 g de gaïacol (0,1 mole) sont salifiés par 4 g de NaOH (0,1 mole) dans 20 ml d'eau. Au mélange pâteux obtenu, on ajoute 11,3 g de chloro-1-fluoro-3-propanol-2 (0,1 mole) sous agitation jusqu'à formation d'une masse homogène. On abandonne le tout à température ordinaire pendant 24 h. On extrait l'éther gaïacyl-(hydroxy-2-fluoro-3-propylique-1) par de l'éther, décante la solution étherée et recommence cette opération plusieurs fois. Les extraits étherés réunis sont lavés à l'eau jusqu'à neutralité. On sèche la solution étherée sur du Na_2SO_4 anhydre, filtre et élimine l'éther. Le résidu, fractionné sous vide, donne 10,9 g (54%) de fluoro-3-gaïacyloxy-1-propanol-2 pur, Eb. 149–151°/9 Torr. Ce produit se solidifie lentement, F. 25–26°.

| | | | | | | | |
|--------------------------|-------|--------|--------|--------|------------|--------|--------|
| $C_{10}H_{13}O_3F$ (200) | Calc. | C 60,0 | H 6,55 | F 9,5% | Tr. C 59,9 | H 6,68 | F 9,7% |
|--------------------------|-------|--------|--------|--------|------------|--------|--------|

b) 12,4 g de gaïacol (0,1 mole) et 7,6 g d'épifluorhydrine (0,1 mole) sont chauffés à reflux dans un bain à 150°, en présence d'un grain de NaOH (50 mg). La réaction est terminée lorsque le reflux cesse (5 à 12 h). On reprend la masse réactionnelle par de l'éther (tout s'y dissout), lave la solution étherée par une solution de NaOH à 10% pour éliminer le gaïacol qui n'aurait pas réagi, lave à l'eau jusqu'à neutralité et sèche la solution étherée sur Na_2SO_4 anhydre. Après filtration, on élimine l'éther et fractionne le résidu sous vide. On obtient 16,6 g (83%) d'éther gaïacyl-(hydroxy-2-fluoro-3-propylique-1) pur, Eb. 149–151°/9 Torr, F. 25–26°.

II) Préparation des dérivés phosphorylés. – 1. *Acide phosphoroxy-2-fluoro-3-lactate de méthyle* $CH_2F-CH(OPO_3H_2)-COOCH_3$. 3,7 g de fluorolactate de méthyle (0,03 mole) et 6,5 g d'acide polyphosphorique de degré de condensation 3 env., sont agités à l'aide d'une baguette de verre jusqu'à formation d'une masse homogène. Ce mélange est ensuite chauffé 5 h à 80° (il ne faut pas chauffer plus longtemps, car au bout de 12 h de chauffe par exemple, le produit obtenu ne contient plus que 60% du F théorique; cette labilité particulière des halogènes fixés sur le C en α ou en β par rapport au C porteur de la liaison ester phosphorique sera traitée dans un prochain mémoire). Le mélange réactionnel est repris par de l'eau et on extrait à l'éther le fluorolactate de méthyle qui n'a pas réagi. La solution aqueuse est neutralisée par $CaCO_3$ d'abord et par $Ca(OH)_2$ ensuite jusqu'au pH de virage de la phénolphtaléine (8,4 env.). On filtre pour éliminer les phosphate et polyphosphates de Ca et concentre le filtrat (300 ml env.) sous vide à 150 ml environ. On y précipite le sel dicalcique de l'ester phosphorique par addition d'un volume d'alcool. Le précipité est

séché à l'étuve. On obtient ainsi 2,4 g de sel dicalcique de l'acide phosphoroxy-2-fluoro-3-lactate de méthyle, rdt 33%.

$C_4H_6O_6FPCa$ Calc. F 7,9 P 12,9 Ca 16,7% P.M. 240
Tr. „ 7,7 „ 12,1 „ 17,8% „ 242 (acidimétrie)

Par hydrolyse acide de ce produit, par exemple par ébullition à reflux en milieu sulfurique 1N pendant 1 h 30, le groupe carboxyméthyle n'est pas encore hydrolysé; le fluor étant labile en milieu alcalin, on ne peut guère effectuer l'hydrolyse du groupement ester carboxylique dans ce milieu. L'hydrolysabilité de ces groupements à divers pH sera étudiée dans un prochain mémoire.

2. *Acides phosphoroxy-3-fluoro-4-butyramide et phosphoroxy-3-fluoro-4-butyrique.* 2,06 g (0,02 mole) de fluoro-4-hydroxy-3-butyronitrile et 4 g d'acide polyphosphorique $n = 3$ env. sont chauffés 5 h à 90–100°. Après refroidissement, on reprend la masse réactionnelle par de l'eau, extrait à l'éther l'hydroxy-nitrile (éventuellement l'hydroxy-amide) qui n'a pas réagi et procède par l'une des deux méthodes suivantes selon que l'on désire isoler l'ester phosphorique du fluoro-hydroxy-amide ou bien du fluoro-hydroxy-acide correspondant.

a) *Acide phosphoroxy-3-fluoro-4-butyramide* $CH_2F-CH(OPO_3H_2)-CH_2-CONH_2$. On neutralise la solution aqueuse par $CaCO_3$ et $Ca(OH)_2$ et isole le sel dicalcique de l'acide phosphoroxy-3-fluoro-4-butyramide de la même façon que le sel dicalcique du dérivé phosphorylé du fluorolactate de méthyle. On obtient 1,1 g de produit, rdt 21%.

$C_4H_7O_5NFPCa, H_2O$ Calc. N 5,45 F 7,4 P 12,1 Ca 15,5% P.M. 257
Tr. „ 5,36 „ 7,3 „ 12,5 „ 15,5% „ 255 (acidimétrie)

b) *Acide phosphoroxy-3-fluoro-4-butyrique* $CH_2F-CH(OPO_3H_2)-CH_2-COOH$. – On dilue la solution aqueuse du produit de la phosphorylation de façon à obtenir une solution env. 0,1M en amide phosphorylé ($-CN$ est transformé en $-CONH_2$ par action de l'acide polyphosphorique et addition subséquente d'eau) et env. 1 m en acide phosphorique (calculé en acide orthophosphorique). On chauffe à ébullition pendant 1,5 à 2 h. Au cours de ce laps de temps, le groupe amide (et éventuellement nitrile) est transformé entièrement en groupe $-COOH$, alors que le groupement ester phosphorique n'est que très peu attaqué et que le fluor est stable. Après refroidissement, on neutralise par $CaCO_3$ et $Ca(OH)_2$ jusqu'à pH 8,4. On filtre, ajoute un peu de $CaCl_2$ au filtrat de manière à avoir au moins 1,5 Ca par mol. d'ester phosphorique et précipite le sel tricalcique de l'acide phosphoroxy-3-fluoro-4-butyrique par adjonction d'un volume d'alcool. On obtient 1,2 g de dérivé phosphorylé, ce qui correspond à un rendement de 22% à partir de l'hydroxynitrile mis en œuvre.

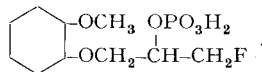
$C_4H_5O_6FPCa_{1,5}$ (259) Calc. F 7,3 P 11,9 Ca 23,2% Tr. F 7,4 P 11,6 Ca 22,9%

Ces deux esters phosphoriques possédant un groupe $-CONH_2$ ou $-COOH$ en β par rapport au C porteur de la liaison ester phosphorique, sont labiles en milieu alcalin. Nous étudierons dans un prochain mémoire si la présence du F dans la même molécule a un effet sur cette vitesse d'hydrolyse du groupement ester phosphorique en milieu alcalin et si cet effet est réciproque.

3. *Acide fluoro-3-carbamido-2-propyl-2-phosphorique* $CH_2F-C(CONH_2)(OPO_3H_2)-CH_3$. – 7,0 g de cyanhydrine de la fluoracétone (0,068 mole) et 13,0 g d'acide polyphosphorique $n = 3$ env. sont chauffés 24 h à 60°. Il ne faut pas dépasser cette température car cette cyanhydrine se polymérise facilement sous l'influence des acides. Après refroidissement, on reprend la masse réactionnelle par de l'eau et neutralise par $CaCO_3$ et $Ca(OH)_2$ jusqu'au pH de virage de la phénolphaléine. On filtre pour éliminer les phosphate et polyphosphates de Ca, concentre le filtrat sous vide si nécessaire et y précipite le sel calcique du dérivé phosphorylé par adjonction d'un volume d'alcool. On obtient 2,3 g (13%) de fluoro-3-carbamido-2-propyl-2-phosphate de Ca.

$C_4H_7O_5NFPCa, H_2O$ Calc. N 5,45 F 7,43 P 12,1 Ca 15,5% P.M. 257
Tr. „ 5,25 „ 7,5 „ 12,0 „ 15,6% „ 258 (acidimétrie)

4. *Acide fluoro-3-gaïacyloxy-1-propyl-2-phosphorique (éther gaïacyl-(phosphoroxy-2-fluoro-3-propylique-1))*



5,0 g (0,025 mole) de fluoro-3-gaïacyloxy-1-propanol-2 et 4,5 g d'acide polyphosphorique $n = 3$ env. sont chauffés 12 h à 100°. Le mélange réactionnel est repris par de l'eau. On extrait à l'éther

le produit de départ qui n'a pas réagi. La solution aqueuse traitée de la façon habituelle (il n'est pas nécessaire de concentrer le filtrat limpide de pH 8,4, car le sel calcique de l'ester phosphorique est peu soluble et on le précipite directement par addition d'un volume d'alcool) donne 1,5 g de fluoro-3-gaïacyloxy-1-propyl-2-phosphate de Ca (rdt 24% si l'on tient compte de 1 g d'éther de départ récupéré).

| | | | | |
|-----------------------|-------------|-------|----------|---------------------|
| $C_{10}H_{12}O_6FPCa$ | Calc. F 6,0 | P 9,7 | Ca 12,6% | P.M. 318 |
| | Tr. „ 5,9 | „ 9,9 | „ 13,0% | „ 309 (acidimétrie) |

Nous remercions vivement la CIBA SOCIÉTÉ ANONYME à Bâle de l'appui qu'elle a bien voulu accorder à ce travail.

SUMMARY

Some new fluorinated hydroxy-acids and hydroxy-ethers as well as their phosphorylated derivatives are described.

Laboratoires de chimie organique et pharmaceutique
de l'Université de Genève

147. Recherches sur la formation et la transformation de dérivés organiques du fluor IV¹⁾

Sur la phosphorylation d'alcools fluorés par l'acide polyphosphorique et sur la vitesse de scission du fluor et de la liaison ester phosphorique des esters fluoralcoylphosphoriques obtenus

par Emile Cherbuliez, Br. Baehler, G. Cordahi, F. Hunkeler, H. Probst, A. de Picciotto, A. R. Sussmann, A. Yazgi et J. Rabinowitz

(20 IV 60)

Les monoesters phosphoriques d'alcools fluorés sont peu connus. Nous en avons préparé quelques-uns par action de l'acide polyphosphorique sur les alcools fluorés correspondants et nous en avons étudié la vitesse de scission à différents pH.

La plupart des alcools fluorés utilisés ont été soit obtenus dans le commerce, soit décrits dans de précédents mémoires.

Afin d'avoir des points de comparaison valables quant à la labilité du fluor organique et de la liaison ester phosphorique, nous avons également étudié l'hydrolyse des produits suivants: les alcools fluorés de départ, un dérivé fluoré ne possédant pas de groupe -OH alcoolique, et des esters phosphoriques d'alcools halogénés (halogène autre que le fluor).

Nous passerons d'abord très rapidement en revue les différents dérivés fluorés utilisés, ensuite nous décrirons la phosphorylation des alcools fluorés et enfin nous donnerons les indications sur les études cinétiques effectuées.

I. Dérivés fluorés non phosphorylés. — 1. *Fluoro-2-éthanol-1 et difluoro-1,3-propane* CH_2F-CH_2OH et $CH_2F-CH_2-CH_2F$. Si on traite, selon HOFFMANN²⁾, le chloro-2-éthanol-1 (chlorhydrine du glycol) par un excès de KF en présence de glycol (ou de diéthylèneglycol) sous bonne agitation à 150–160° (température du bain) dans un ballon muni d'un réfrigérant descendant, le

¹⁾ III^e communication: Helv. 43, 1143 (1960).

²⁾ F. W. HOFFMANN, J. Amer. chem. Soc. 70, 2596 (1948).