

Received: October 18, 1984; accepted: November 27, 1984

SYNTHESE ET APPLICATION DE NOUVEAUX SULFURES A CHAINE PERFLUOREE

S.Y.DIENG, B.BERTAÏNA et A.CAMBON

Laboratoire de Chimie Organique du Fluor, U.E.R. - I.M.S.P. -
Université de Nice - Parc Valrose - 06034 Nice Cédex (France)

SUMMARY

Metallation of thiols $R_F C_2 H_4 SH$ followed by alkylation with iodides $R'_F C_2 H_4 I$ leads either to symmetrical or to unsymmetrical sulphides $R_F C_2 H_4 SC_2 H_4 R'_F$ (with $R_F = R'_F$ or $R_F \neq R'_F$). All compounds obtained are good solvents of gases (particularly O_2 , CO , CO_2 , N_2). This property allows their application as biological carriers of dissolved gases.

RESUME

Les réactions de métallation des thiols $R_F C_2 H_4 SH$ suivies de l'alkylation par des iodures $R'_F C_2 H_4 I$ conduisent à des di(F-alkyl-2 éthyl) sulfures symétriques ou non: $R_F C_2 H_4 SC_2 H_4 R'_F$ (avec $R_F = R'_F$ ou $R_F \neq R'_F$). Les divers produits synthétisés ont la propriété de bien dissoudre les gaz (en particulier O_2 , CO , CO_2 , N_2), ce qui permet d'envisager leur application comme transporteurs biologiques de gaz dissous.

INTRODUCTION

De nombreux produits hautement fluorés ou perfluorés ont été testés comme transporteurs biologiques de gaz dissous:

- des F-alcanes, cycloalcanes et alcènes [1 - 5]
- des F-éthers [2, 6 - 8]
- des F-amines [6, 9, 10]

Il a été montré que ces produits doivent répondre à plusieurs exigences [11]. Certaines physico-chimiques :

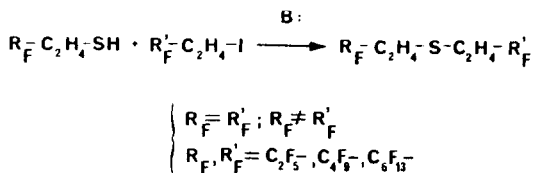
- être chimiquement inertes
- dissoudre un volume important de gaz (O_2 et CO_2 essentiellement)
- avoir une tension de vapeur appropriée
- être émulsifiables
- être facilement accessibles

D'autres biologiques :

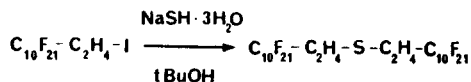
- être atoxiques
- ne pas interférer avec les processus biologiques fondamentaux
- être éventuellement excrétables de l'organisme

Nous avons synthétisé dans ce but des sulfures

$R_F C_2 H_4 S C_2 H_4 R'_F$ selon la réaction :



Un seul type de composé similaire a été, à notre connaissance, rapporté dans la littérature [12]. Il s'agit de $(C_{10}F_{21}C_2H_4)_2S$ obtenu de la manière suivante :



Cette méthode peut être généralisée mais elle permet uniquement l'obtention de sulfures symétriques.

La technique que nous présentons, bien que classique, est plus simple et plus générale. Elle est basée sur des matériaux disponibles industriellement [13] et permet de créer toutes les combinaisons possibles au niveau de la condensation en

carbone des chaînes fluorées afin d'ajuster à leur valeur optimale les paramètres physico-chimiques fondamentaux tels que la tension de vapeur et la viscosité.

Nous avons pu montrer par deux techniques (R.M.N. et chromatographie en phase gazeuse) que ces composés présentent un excellent pouvoir de dissolution des gaz (O_2 et CO_2 en particulier). Leur inertie chimique a été mise en évidence. Elle est remarquable, aussi bien en milieu acide qu'en milieu basique. Seule l'oxydation a permis d'obtenir des sulfoxydes et des sulfones selon les conditions expérimentales utilisées. Mais nous avons montré que ces dérivés, qui à priori peuvent être envisagés au cours d'un éventuel début de métabolisme, sont eux-mêmes inertes [14] et tout comme les sulfures sont d'excellents transporteurs de gaz dissous.

RESULTATS

Synthèse

La synthèse des di(F-alkyl-2 éthyl)sulfures est réalisée par action en milieu basique des thiols F-alkylés* sur les iodures de F-alkyl-2 éthyle.

La grande nucléophilicité des thiolates, augmentée dans le cas des thiols F-alkylés par l'effet inductif de la chaîne R_F , permet d'accéder très facilement à ces sulfures (Cf. Tableau I). Il est à noter que dans tous les cas un faible pourcentage (inférieur à 10%) de disulfure $(R_F C_2 H_4 S)_2$ provenant de la condensation de deux molécules de thiol est récupéré.

Réactivité

Les sulfures homologues en série hydrocarbonée présentent essentiellement deux types de réactivité (outre la formation des sulfoniums) :

- le déplacement des protons de l'atome de carbone en α du soufre [15, 16]
- et les réactions d'oxydation [17]

* Cf. *Partie Expérimentale*.

TABLEAU I

Rendements et points d'ébullition des di(F-alkyl-2 éthyl) sulfures synthétisés

PRODUITS		R ^t %	Eb _{20mmHg} °C
$C_2F_5-C_2H_4-S-C_2H_4-C_2F_5$	A —	80	75-76
$C_2F_5-C_2H_4-S-C_2H_4-C_4F_9$	B —	76	86-87
$C_2F_5-C_2H_4-S-C_2H_4-C_6F_{13}$	C —	75	96-99
$C_4F_9-C_2H_4-S-C_2H_4-C_4F_9$	D —	80	100-101
$C_4F_9-C_2H_4-S-C_2H_4-C_6F_{13}$	E —	76	114-115
$C_6F_{13}-C_2H_4-S-C_2H_4-C_6F_{13}$	F —	74	117-120

Nous avons testé ces deux grands types de réactivité sur les composés F-alkylés. Les sulfures du type $R_F-C_2H_4-SC_2H_4-R'_F$ se sont révélés inertes chimiquement dans les conditions habituelles de formation d'un carbanion en α d'un atome de soufre. Les essais réalisés sont rapportés dans le Schéma 1 :

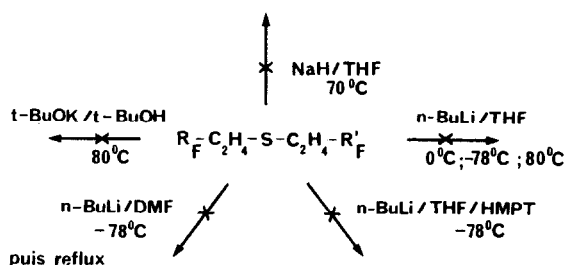


Schéma 1. Essais de réactivité des sulfures F-alkylés.

Dans tous les cas, le produit de départ est récupéré. Seule l'oxydation a permis d'accéder aux sulfoxydes et sulfones correspondants [18] :

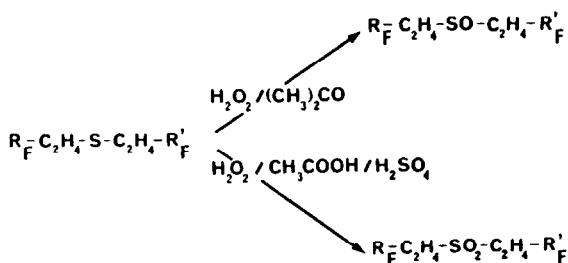


Schéma 2. Produits d'oxydation.

Nous avons alors pensé tester la capacité de ces sulfures à dissoudre les gaz en vue d'une utilisation ultérieure éventuelle comme transporteurs biologiques de gaz dissous [11,19, 20]

Dissolution des gaz

Les solubilités de l'oxygène et des autres gaz peuvent être mesurées selon plusieurs procédés :

- chromatographie [21]
- R.M.N. [22]
- techniques manométriques [23]
- polarographie [24,25]
- oxydation des ions Fe^{2+} suivie par une titration redox [26].

Nous avons utilisé deux techniques pour déterminer la solubilité des gaz en général et de l'oxygène en particulier dans ces composés.

a) Méthodes de mesure de la susceptibilité par RMN* [22]

La solubilité des gaz tels que l'hydrogène, l'oxygène, l'azote, le dioxyde de carbone et les gaz rares est plus élevée dans les fluorocarbones que dans n'importe quel autre type de solvant non polaire [3,11,27].

Dans le cas de l'oxygène par exemple, le paramagnétisme de la molécule permet l'étude de sa capacité de dissolution dans les composés fluorés par résonance magnétique nucléaire [28]

* Nous remercions le Pr.Delpuech et ses Coll. de l'Université de Nancy 1, d'avoir bien voulu réaliser ces mesures.

La concentration en oxygène dans une solution peut être évaluée en mesurant la susceptibilité magnétique de celle-ci. Une méthode originale a été décrite par Beconsall [28] et reprise par d'autres auteurs avec succès [29,30].

Elle utilise la différence des valeurs des déplacements chimiques, par rapport à une référence externe, observés sur deux spectromètres de configurations différentes: l'un possédant un aimant conventionnel où le champ magnétique appliqué est perpendiculaire à l'axe de l'échantillon (\perp) et l'autre une bobine supraconductrice qui applique le champ longitudinalement (\parallel).

Les déplacements chimiques dans les deux cas s'expriment par les équations :

$$\begin{cases} \delta_{\perp} = -\frac{2}{3} \pi \Delta X_v + \Delta \sigma \\ \delta_{\parallel} = \frac{4}{3} \pi \Delta X_v + \Delta \sigma \end{cases}$$

où

ΔX_v = variation de susceptibilité magnétique

$\Delta \sigma$ = variation de la constante d'écran

De ces deux équations, nous déduirons la variation de susceptibilité magnétique volumique due à l'oxygène dissous:

$$\Delta X_v = \frac{1}{2\pi} (\delta_{\parallel} - \delta_{\perp})$$

Les déplacements chimiques δ_{\parallel} et δ_{\perp} sont exprimés en ppm. Connaissant la susceptibilité massique X_{mass} de l'oxygène, nous en déduisons sa concentration.

$$\text{Masse de l'oxygène} = m_{O_2} \text{ (en g/cm}^3\text{)} = \frac{\Delta X_v}{X_{\text{mass}}}$$

$$\text{avec } X_{\text{mass}} = 1,078 \times 10^{-4} \text{ cm}^3/\text{g}$$

$$\text{soit } \{O_2\} = \frac{1000 \times \Delta X_v}{32 \times 1,078 \times 10^{-4}} = 2,8989 \times 10^{-5} \Delta X_v \text{ mole/l}$$

Cette méthode a permis de déterminer la solubilité de l'oxygène dans les di(F-alkyl-2 éthyl) sulfures synthétisés.

Les résultats sont rassemblés dans le Tableau II.

TABLEAU II

Solubilité de l'oxygène

PRODUITS	ml d'O ₂ dans 100 ml de composé fluoré
<u>A</u>	57
<u>B</u>	50
<u>C</u>	52
<u>D</u>	48
<u>E</u>	50
<u>F</u>	48

b) Détermination de la solubilité par chromatographie en phase gazeuse *

Ces mesures ont été effectuées par chromatographie en phase gazeuse [3,6,21] et ont porté sur la mesure de la solubilité de N₂, O₂, CO et CO₂ dans le sulfure F.

TABLEAU III

Solubilité de certains gaz dans le di(F-hexyl-2 éthyl)sulfure

GAZ	ml de gaz dans 100 ml de composé fluoré <u>F</u>
N ₂	35
O ₂	50
CO	43
CO ₂	150

* Nous remercions le Docteur Lampin et ses Coll. à l'IRCHA d'avoir bien voulu réaliser ces mesures.

En conclusion, nous voyons que les résultats obtenus par les deux méthodes de mesure sont concordants. Nous avons une bonne dissolution des gaz, du même ordre de grandeur que celui des meilleurs produits utilisés comme transporteurs biologiques de gaz dissous (sang artificiel) [11,19,20]. Nous poursuivrons ce travail en testant leur aptitude à s'émulsionner en milieu aqueux, notamment avec des tensioactifs F-alkylés portant un atome de soufre (tensioactifs mis au point au Laboratoire)

Tension de vapeur

Quand les transporteurs biologiques de gaz dissous sont excrétés, leur taux d'exhalaison dépend de plusieurs facteurs notamment de leur tension de vapeur [31-33].

R. Naito [19] a calculé le temps de demi-vie de plusieurs dérivés fluorés et déterminé leur tension de vapeur. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau IV.

TABLEAU IV

Tensions de vapeur (à 37°C) et demi-vies de quelques dérivés fluorés

PRODUITS	TENSIONS DE VAPEUR mm Hg	DEMI-VIES jours
perfluoro-tributyl amine	1,14	895,2
perfluoro-méthyl-1 décaline	4,8	190,0
perfluoro-N,N diméthyl cyclohexyl amine	8,7	62,4
perfluoro-isopentyl tétrahydropyranne	9,9	38,2
perfluoro décaline	12,7	7,2
isomère <u>cis</u>	10,1	6,0
isomère <u>trans</u>	11,6	7,7
perfluoro-tripropyl amine	18,5	64,7

Il apparaît que le temps de rétention dans les organes dépend de la volatilité du dérivé considéré mais aussi de sa structure chimique : la perfluoro-tripropyl amine, par exemple avec une tension de vapeur d'environ 19mmHg à 37°C à une demi-vie d'environ 65 jours alors que la perfluoro-décalkine avec une tension de vapeur de 13mmHg a une demi-vie d'environ 7 jours.

Mais en fait, le nombre limité de substances utilisées pour ces études ne permet pas de tirer de véritables conclusions. Il apparaît simplement que la tension de vapeur doit avoir une certaine valeur : 5mmHg < tension de vapeur < 20mmHg (à 37°C).

Les tensions de vapeur des di(F-alkyl-2 éthyl)sulfures ont été déterminés par chromatographie ^x.

TABLEAU V

Tensions de vapeur (à 40°C)des sulfures fluorés synthétisés

PRODUITS	TENSIONS DE VAPEUR mmHg
<u>A</u>	4,4
<u>B</u>	0,95
<u>C</u>	$2 \cdot 10^{-2}$
<u>D</u>	$8,5 \cdot 10^{-2}$
<u>E</u>	$1,5 \cdot 10^{-2}$
<u>F</u>	$4 \cdot 10^{-2}$

En supposant que la tension de vapeur soit le facteur primordial réglant la vitesse d'excrétion, le composé A (tension de vapeur 4,4mmHg) conviendrait le mieux. Les autres sulfures F-alkylés ayant des tensions de vapeur plus faibles devraient à priori, montrer une rétention dans l'organisme

^x Nous remercions les Docteurs A.Saint-Yrieix et C.Lesimple de l'IRCHA d'avoir bien voulu réaliser ces mesures.

beaucoup plus grande. D'autre part, le composé A est celui qui dissout le plus grand volume d' O_2 (Cf. Tableau II). Il s'avérerait donc être le plus adéquat à une utilisation potentielle comme transporteur biologique de gaz dissous.

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités

La pureté des produits a été contrôlée sur C.P.V.GIRDEL 3000, colonne 1,3m inox SE 30 10% chromosorb W.H.M.D.S.80/100.

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Leit Wetzlar III G (solvant CCl_4), les spectres RMN 1H et ^{19}F sur un appareil Bruker à transformée de Fourier : 90MHz pour 1H et 84,67MHz pour ^{19}F (solvant $CDCl_3$ avec respectivement TMS et CCl_3F pour références internes).

Les spectres de masse ont été effectués sur un appareil Nermag-Riber R 10-10 Quadrupole couplé à la chromatographie en phase gazeuse.

Les analyses élémentaires ont été effectuées par les laboratoires d'analyse du C.N.R.S. à Lyon.

F-ALKYL-2 ETHANETHIOLS : $R_F C_2 H_4 SH$

Mode opératoire général

Dans un ballon rodé de 250ml, on place 0,086 mole de $R_F C_2 H_4 I$, 0,086 mole de thiourée, puis 20ml d'alcool éthylique absolu. Le tout est chauffé sous agitation à $80^\circ C$ jusqu'à dissolution complète de la thiourée. L'éthanol est ensuite évaporé, et des cristaux blancs sont obtenus. Dans le même ballon, on ajoute 41ml de NaOH (2N) et 7g de glycine préalablement dissous dans 15ml d'eau chaude (environ $80^\circ C$). Le tout est chauffé sous agitation magnétique à $80^\circ C$ pendant deux à trois heures. On distille sous pression normale, un peu d'eau est entraîné. Le thiol plus dense se trouve dans la phase inférieure. On décante si nécessaire, sèche sur Na_2SO_4 puis on filtre. Le thiol ainsi obtenu est assez pur pour être distillé ultérieurement.

TABLEAU VI

Rendements et points d'ébullition des thiols F-alkylés

PRODUITS	R ^t %	Eb °C
C ₂ F ₅ -C ₂ H ₄ -SH	88	78-79
C ₄ F ₉ -C ₂ H ₄ -SH	80-85	108-112
C ₆ F ₁₃ -C ₂ H ₄ -SH	88	120

Etude spectraleF-éthyl-2 éthanethiolAnalyse élémentaire^x : C% = 26,38 (26,67); H% = 2,72 (2,78)

S% = 17,81 (17,77); F% = 53,08 (52,77)

Spectrométrie de masse : M = 180

I.R. (cm⁻¹) : ν_{C-H} = 3000; ν_{S-H} = 2600; δ_{C-H} = 1450-1440; ν_{C-F} = 1350-1100.R.M.N. ¹H (δ ppm) : \underline{SH} = 1,6 (t, 1H, J = 8 Hz) $C_2F_5\text{CH}_2\underline{CH}_2$ = 2,7 (m, 2H) $C_2F_5\underline{CH}_2CH_2$ = 2,3 (m, 2H)R.M.N. ¹⁹F (δ ppm) : CF₃ = -86; CF₂ = -118,5 (t, j_{F-H} = 16 Hz).F-butyl-2 éthanethiol et F-hexyl-2 éthanethiol

Les spectres I.R. et R.M.N. du proton ne diffèrent pas de ceux obtenus pour le F-éthyl-2 éthanethiol. Par contre la R.M.N. du fluor est différente et nécessite quelques commentaires.

^x Analyse élémentaire : valeur trouvée (valeur calculée)

F-butyl-2 éthanethiol

R.M.N. ^{19}F (δppm)^{*}: $\text{CF}_3 = -81$; $\text{CF}_{2\alpha} = -114,5$; $\text{CF}_{2\beta} = -124,5$;
 $\text{CF}_{2\omega} = -126,1$

F-hexyl-2 éthanethiol

R.M.N. ^{19}F (δppm) : $\text{CF}_3 = -81,4$; $\text{CF}_{2\alpha} = -114,8$; $\text{CF}_{2\beta} = -122,6$;
 $(\text{CF}_2)_{2\gamma} = -123,8$; $\text{CF}_{2\omega} = -126,8$

DI(F-ALKYL-2 ETHYL)SULFURES : $\text{R}_\text{F}\text{C}_2\text{H}_4\text{SC}_2\text{H}_4\text{R}'_\text{F}$

Mode opératoire général

Dans un ballon de 100ml équipé d'un réfrigérant, d'une agitation magnétique et d'une ampoule à brome, refroidi dans un bain de glace, on place 1g de NaH et quelques gouttes de THF anhydre.

On ajoute goutte à goutte, sous atmosphère d' N_2 , 0,02 mole de $\text{R}_\text{F}\text{C}_2\text{H}_4\text{SH}$ préalablement dissous dans 20ml de THF anhydre. Une fois l'addition du thiol terminée, on laisse agiter deux à trois heures à température ambiante. Puis, on refroidit de nouveau et on ajoute 0,02 mole d'iodure : $\text{R}'_\text{F}\text{C}_2\text{H}_4\text{I}$. L'addition terminée, le mélange réactionnel est agité toute une nuit à température ambiante. On hydrolyse, on extrait à l'éther et on sèche sur Na_2SO_4 . Après filtration, on évapore les solvants et on distille sous pression réduite pour obtenir le sulfure (Cf. Tableau I).

Remarques

Si l'iodure est coloré, enlever l'iode en filtrant sur Al_2MeONa peut remplacer NaH.

* La dénomination des atomes de fluor des chaînes R_F et R'_F est la suivante : $\text{CF}_3 - \text{CF}_{2\omega} - (\text{CF}_2)_{n\gamma} - \text{CF}_{2\beta} - \text{CF}_{2\alpha} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{S}-$.

Etude spectrale

Les spectres I.R. et R.M.N. du proton sont pratiquement identiques pour tous les di(F-alkyl-2 éthyl) sulfures synthétisés, c'est pourquoi nous donnons l'analyse complète uniquement pour le di(F-hexyl-2 éthyl) sulfure.

$$a) \underline{R_F = R'_F}$$

Produit F

Analyse élémentaire : C% = 26,36(26,46); H%=1,01(1,11)

S% = 4,59(4,41) ; F%=68,04(68,02)

Spectrométrie de masse : M = 726

I.R. (cm^{-1}) : $\nu_{\text{C-F}}$ = 1350 à 1100

R.M.N. $^1\text{H}(\delta\text{ppm})$: $\text{C}_6\text{F}_{13}\text{CH}_2\text{CH}_2$ = 2,5-3(m, 2H)

$\text{C}_6\text{F}_{13}\text{CH}_2\text{CH}_2$ = 2-2,6(m, 2H)

R.M.N. $^{19}\text{F}(\delta\text{ppm})$: CF_3 =81,3; $\text{CF}_{2\alpha}$ = -114,7; $\text{CF}_{2\beta}$ = -122,5;

$(\text{CF}_2)_{2\gamma}$ = -123,7; $\text{CF}_{2\omega}$ = -126,7

Produit A

R.M.N. $^{19}\text{F}(\delta\text{ppm})$: CF_3 = -86,0; CF_2 = -118,9(t, $J_{\text{F-H}}$ =16Hz)

Produit D

R.M.N. $^{19}\text{F}(\delta\text{ppm})$: CF_3 = -81,7; $\text{CF}_{2\alpha}$ = -115,1; $\text{CF}_{2\beta}$ = -125,0;

$\text{CF}_{2\omega}$ = -126,6

$$b) \underline{R_F \neq R'_F}$$

Produit B

R.M.N. $^{19}\text{F}(\delta\text{ppm})$: $\text{CF}_3(\text{C}_2\text{F}_5)$ = -85,9; $\text{CF}_3(\text{C}_4\text{F}_9)$ = -81,5;

$\text{CF}_2(\text{C}_2\text{F}_5)$ = -118,8(t, $J_{\text{F-H}}$ =16Hz); $\text{CF}_{2\alpha}(\text{C}_4\text{F}_9)$ =

-114,8; $\text{CF}_{2\beta}(\text{C}_4\text{F}_9)$ = -124,8; $\text{CF}_{2\omega}(\text{C}_4\text{F}_9)$ =

-126,5

Produit C Le spectre R.M.N. du fluor de $C_2F_5C_2H_4SC_2H_4C_6F_{11}$ est extrêmement voisin de celui du produit B.

Produit E

R.M.N. $^{19}F(\delta ppm)$: $CF_3(C_6F_{13}$ et $C_4F_9) = -81,5$; $CF_{2\alpha}(C_6F_{13}$ et $C_4F_9) = -122,5$; $CF_{2\beta}(C_6F_{13}$ et $C_4F_9)$ et $(CF_2)_{2\gamma}(C_6F_{13}) = -125$ à $-122(4 \text{ pics})$; $CF_{2\omega}(C_6F_{13}$ et $C_4F_9) = -126,7$.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 L.C.CLARK, E.P.WESSELER, M.L.MILLER, S.KAPLAN, *Microvasc. Res.*, 8(1974)320
- 2 L.C.CLARK, E.P.WESSELER, S.KAPLAN, M.L.MILLER, C.BECKER, C.EMORY, L.STANLEY, F.BECATTINI, V.OBROCK, *Fed. Prod.* 34(1975)1468
- 3 E.P.WESSELER, R.ILTIS et L.C.CLARK, *J. Fluorine Chem.*, 9(1977)137
- 4 F.JEANNEAUX, M.LE BLANC, A.CAMBON et J.GUION, *J. Fluorine Chem.*, 4(1974)261
- 5 F.JEANNEAUX, G.SANTINI, M.LE BLANC, A.CAMBON et J.G.RIESS, *Tetrahedron*, 30(1974)4197
- 6 J.W.SARGENT et R.J.SEFFL, *Fed. Prod.*, 29(1970)1699
- 7 R.P.GEYER, *Fed. Proc.*, 29(1970)1758
- 8 L.C.CLARK, S.KAPLAN, F.BECATTINI, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 60(1970)757
- 9 K.YAMANOUCHI, R.MURASHIMA, K.YOKOYAMA, *Chem. Pharm. Bull.*, 23(1975)1363
- 10 H.OKAMOTO, K.YAMANOUCHI, K.YOKOYAMA, *Chem. Pharm. Bull.*, 23(1975)1452
- 11 J.G.RIESS et M.LE BLANC, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 17(1978)621
- 12 C.S. RONDESTVEDT Jr. et G.L.THAYER Jr., *J. Org. Chem.*, 42(1977)2680
- 13 Produits ATOCHEM (ex.P.C.U.K.)
- 14 S.DIENG, Thèse de 3ème Cycle. Nice (1981)
- 15 D.PETERSON, *J. Org. Chem.*, 32(1967)1717

- 16 T.H.DOLAK et T.A.BRYSON, *Tetrahedron Letters* (1977) 1961
- 17 R.N.HASZELDINE, R.B.RIGBY et A.E.TIPPING, *J.Chem.Soc., Perkin Trans 1*, 7 (1973) 676
- 18 A.CAMBON et S.DIENG, *Brevet Français* N°81.22054
- 19 R.NAITO, *Plasma Forum/Amer.Blood Resources Assc.Feb.*, 1980, Washington, D.C. pp153-171
- 20 W.I.ROSENBLUM, R.M.NAVARI, J.E.LEVASSEUR et J.L.PATTERSON, *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*, 154 (1977) 346
- 21 M.K.THAM, R.D.WALKER et J.H.MODELL, *J.Chem.Eng.Data*, 18 (1973) 385
- 22 J.J.DELPUECH, M.A.HAMZA et G.SERRATRICE, *J.Magnetic Resonance*, 36 (1979) 137; M.A.HAMZA, G.SERRATRICE, M.J.STEBE et J.J.DELPUECH, *ibid.*, 42 (1981) 227; M.A.HAMZA, G.SERRATRICE, M.J.STEBE et J.J.DELPUECH, *J.Amer.Chem.Soc.*, 103 (1981) 3733
- 23 M.LE BLANC et J.G.RIESS, *Proceedings of the 5th International Symposium on Oxygen-Carrying Colloidal Blood Substitutes* (Mainz, March 1981), ed. R.FREY, H.BEISBARTH et K.STOSSECK, W.ZUCKSCHWERDT VERLAG : Munich, 1982, p.43
- 24 M.BREANT, J.GEORGES et M.MERMET, *Analyt.Chim.Acta*, 115 (1980) 43
- 25 K.HAYASHI et M.TAKAGI, *Bull.Chem.Soc.Japan*, 53 (1980) 3585
- 26 R.WATANABE, H.INAHARA et Y.MOTOYAMA, *Proceedings of the 10th International Congress for Nutrition : Symposium on Perfluorochemical Artificial Blood* (Kyoto 1975); Igakushobo (Medical Publisher), Osaka, Japan, 1976, p.113
- 27 R.BATTINO et H.L.CLEVER, *Chem.Rev.*, 66 (1966) 395
- 28 J.K.BECONSALL, G.D.JAVERS Jr., W.R.ANDERSON, *J.Amer.Chem.Soc.*, 92 (1970) 430
- 29 J.HOMER et P.M.WHITNEY, *J.Chem.Soc.Chem.Com.*, (1972) 153
- 30 J.D.BARTLE, B.D.DALE, D.W.JONES et S.MARICIC, *J.Magnetic, J.Magnetic Resonance*, 12 (1973) 286
- 31 K.YOKOYAMA, K.YAMANOUCHI, M.WATANABE, T.MATSUMO, R.MURASHIMA, T.DAIMOTO, T.HAMANO, M.OKAMOTO, T.SUYAMA, R.WATANABE et R.NAITO *Fed.Prod.*, 34 (1975) 1478
- 32 R.NAITO et K.YOKOYAMA, *Proceedings of the 10th International Congress of Nutrition : Symposium on Perfluorochemical Artificial Blood* (Kyoto 1975), Igakushobo (Medical Publisher), Osaka, Japan, 1976, p.55
- 33 K.YOKOYAMA, K.YAMANOUCHI et R.MURASHIMA, *Chem.Pharm.Bull.*, 26 (1975) 1368.