

# Bulletin de l'Union des Physiciens

Association de professeurs de Physique et de Chimie

## Centenaire de la découverte du fluor par Henri MOISSAN

(PRIX NOBEL 1906)

par Huguette MOLINES,

Marie-Françoise TORDEUX (\*) et Marc TORDEUX,  
C.N.R.S. - C.E.R.C.O.A.,

2, rue Henry-Dunant, 94320 Thiais.

(\*) Lycée Henri IV, 75005 Paris.

	PAGE
* <i>Origine de la Chimie du Fluor</i> .....	1403
* <i>Les travaux de Henri Moissan</i> .....	1404
* <i>Les halogénofluorocarbones</i> .....	1404
* <i>Les composés fluorés et leurs principales applications</i> ..	1412

### ORIGINE DE LA CHIMIE DU FLUOR

\* En 1529, Georgius AGRICOLA découvre que le spath fluor ou fluorine  $\text{CaF}_2$  (du latin *fluere* : fluidiser) abaisse le point de fusion des minéraux auxquels il est mélangé. Cette propriété est maintenant utilisée dans la préparation de l'aluminium par électrolyse à partir de l'alumine.

\* En 1670, Henrich SCHWANHARD découvre, à Nuremberg, le fluorure d'hydrogène en attaquant la fluorine par un acide fort. Le procédé de gravure du verre par HF, qu'il développa, est toujours employé.

\* En 1780, C. SCHEELÉ étudie les propriétés de HF.

\* En 1810, après sa découverte du chlore, Sir Humphrey DAVY émet l'hypothèse (avec A. AMPÈRE) que le fluorure d'hydrogène pourrait être l'analogue de HCl. Son empoisonnement par HF arrêta ses travaux. Les études de G. KNOX, P. LOUYET et J. NICKLÈS, sur le même sujet, furent également interrompues par leurs décès prématurés.

\* Le 26 juin 1886, Ferdinand-Frédéric-Henri MOISSAN isola par électrolyse de HF en présence de fluorure de potassium un gaz jaune-vert pâle : le FLUOR.

Le grand développement de l'utilisation des composés fluorés débuta avec le « Manhattan Project » (fabrication de la bombe atomique) pendant la seconde guerre mondiale.

### LES TRAVAUX DE Henri MOISSAN (1852-1907)

La préparation du fluor en 1886 par électrolyse du fluorure d'hydrogène liquide anhydre lui a valu d'entrer, l'année suivante à l'académie de Médecine puis à l'académie des Sciences et de recevoir le Prix Nobel de Chimie en 1906.

Il s'intéressa ensuite à la fabrication artificielle du diamant : une masse de fonte en fusion, saturée en carbone, est refroidie brusquement ; la croûte externe se contracte et le carbone cristallise sous forte pression.

Pour cela, il mit au point un four permettant d'atteindre de très hautes températures (3 500 °C). Ce four, constitué d'un arc électrique, est à l'origine de la chimie de l'acétylène et permet de réduire et de fondre tous les oxydes et les métaux réfractaires tel le molybdène ou le tungstène.

On peut regretter que l'importance de ses travaux ne l'ait pas fait davantage connaître.

### LES HALOGENOFUOROCARBONES

Les halogénofluorocarbones, fréons de DU PONT DE NEMOURS, foranes de ATOCHEM, etc. sont les produits organiques fluorés les plus utilisés. La production de 800 000 tonnes par an est stationnaire depuis 1974, en raison des craintes de destruction de l'ozone de la stratosphère. En fait, seule leur utilisation comme gaz propulseur dans les aérosols a diminué alors que les utilisations comme réfrigérants, solvants, gaz anesthésiants et extincteurs augmentent constamment.

#### Nomenclature.

La nomenclature, peu évidente, indique en partant de la gauche :

F klm Bn

- F nom de la marque (il existe environ 20 fabricants),
- k nombre d'atomes de carbone — 1 (k est omis s'il n'y en a qu'un),
- l nombre d'atomes d'hydrogène + 1,
- m nombre d'atomes de fluor,
- n nombre d'atomes de brome (Bn est omis en cas d'absence),



Ainsi, les réactions de type SN1 et SN2 sont très difficiles et entraînent la destruction complète du perhalogénoalcane.

Nous nous trouvons donc en présence d'une chimie totalement différente de celles des monohalogénoalcane, ce qui rend très délicat la valorisation des fréons en produits plus élaborés.

### Réactivité des halogénofluoroalcanes.

Les nucléophiles ne peuvent pas effectuer de réaction de substitution mais agissent en tant que bases.

#### A) Réactions basiques.

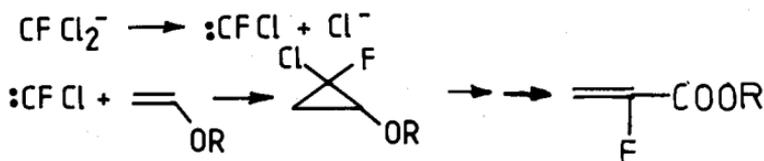
Deux cas se présentent :

##### 1) IL RESTE UN PROTON [3].

Son acidité est élevée en raison de l'effet inductif des halogènes. Il y a alors arrachement du proton et formation d'un carbanion. Ainsi, avec  $\text{CHFCl}_2$  F21 (réfrigérant) :



Ce carbanion est instable et se décompose en fluorochloro-carbène qui peut s'additionner sur une double liaison.



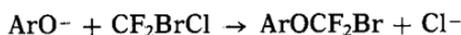
Dans ce cas particulier, le cyclopropane peut ensuite facilement être transformé en fluoro-2 acrylate de phényle dont le polymère, transparent, est utilisable comme hublot d'avion supersonique en raison de sa résistance à la température, aux fissurations et au crazing (microfissurations).

##### 2) IL N'Y A PLUS DE PROTON [6].

Avec des anions non oxydables [4], on se trouve en présence d'une « réaction Xphilique ». Ce type de réaction impose au moins 2 gros halogènes.

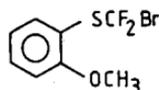
##### a) Fréon comportant un carbone.

Par exemple avec  $\text{CF}_2\text{BrCl}$  F12B1 (gaz extincteur) :



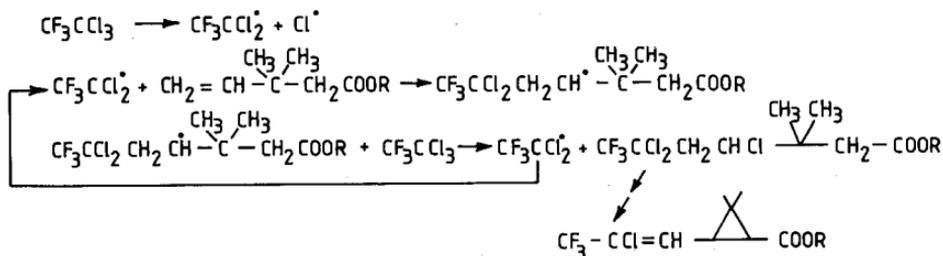
On peut remarquer que le produit final contient toujours le brome qui aurait dû être substitué dans le cas d'une réaction nucléophile classique\*.

\* Un composé aussi simple que a des propriétés anaphylactiques (antiasthme) [6].

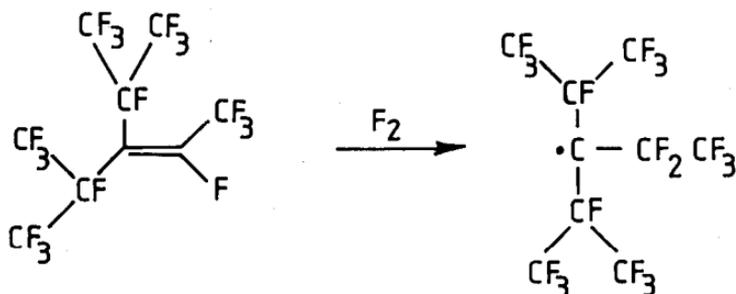




Ces réactions sont aussi en chaîne et sont catalysées par la chaleur ou la lumière. Par exemple, avec  $\text{CF}_3\text{CCl}_3$ , F 113 a (a du fait de la symétrie).



Cette réaction est l'étape-clé de la préparation d'un analogue de pyréthrénoïde naturel possédant des propriétés insecticides renforcées [8]. Ces radicaux fluorés sont plus stables qu'en série hydrocarbonée et le premier radical, porté par un carbone, stable à température et pression ordinaire, a été isolé [9].



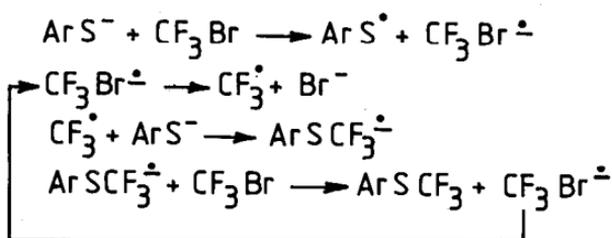
Ces radicaux entrent aussi dans d'autres chemins réactionnels avec des anions oxydables ( $E \sim 1$  volt). On en arrive à la combinaison des deux mécanismes : ionique et radicalaire [7] [10].

Avec  $\text{CF}_3\text{Br}$  F13B1 (gaz extincteur \*) :



En fait, les intermédiaires de cette réaction sont des anions et des radicaux. Le schéma réactionnel fait intervenir des espèces tel le radical anion ( $\text{CF}_3\text{Br}^\bullet$ ) dont l'écriture reflète un électron supplémentaire par rapport à la molécule neutre.

\*  $\text{CF}_3\text{Br}$  est le gaz extincteur utilisé dans les salles d'ordinateur et dans les cabines d'avion. Il est possible de vivre sans être incommodé dans une atmosphère contenant 80 % de ce gaz. Il joue le rôle d'extincteur en ralentissant les réactions radicalaires de combustion par « electron attachment »  $\text{CF}_3\text{Br} + \text{A}^\bullet \rightarrow \text{CF}_3\text{Br}^\bullet + \text{A}$ .



Il peut donc y avoir compétition entre les deux mécanismes suivants :

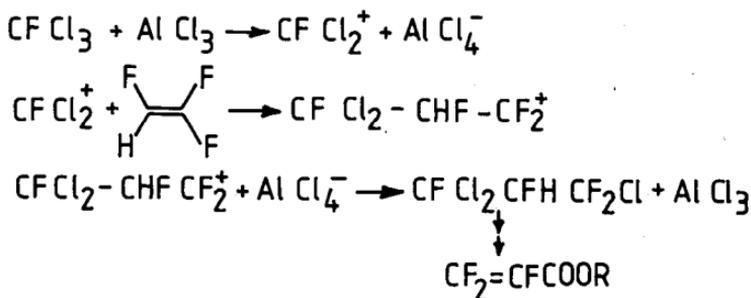
- arrachement d'un halogène et réaction d'un carbanion,
- transfert monoélectronique conduisant à un radical.

Les réactions sont orientées vers l'arrachement lorsque le perhalogénoalcane contient plusieurs gros halogènes alors que le transfert monoélectronique se produit avec les fréons légers ( $\text{CF}_3\text{Br}$ ,  $\text{CF}_2\text{Cl}_2$ ) ou ne contenant qu'un seul halogène.

### C) Réactions carbocationiques.

En dernier lieu, seules les réactions en milieu acide sont des réactions habituelles. En plus des réactions de préparation dans HF déjà citées, il est possible d'effectuer par exemple des réactions de type FRIEDEL et CRAFT.

Ainsi, avec  $\text{CFCl}_3$ , F11 (réfrigérant et solvant) :



Le trifluoroacrylate final est utilisé dans la chimie des polymères [11].

### D) Conclusion.

Les réactions précédentes sont rares et on a longtemps affirmé une absence totale de réactivité des perhalogénofluorocarbones. Bien que cette assertion soit fautive, on constate que leur transformation dans un milieu naturel est très faible.

Pour l'instant, deux réactions sont connues :

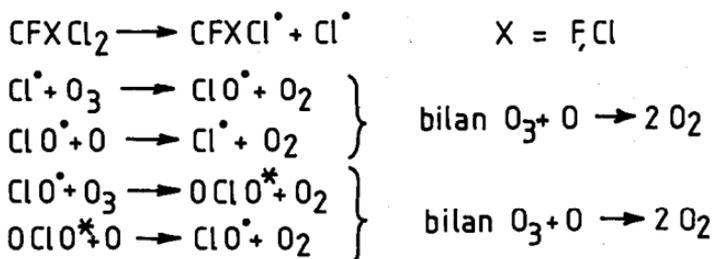
- 1) avec la silice des sables du désert,
- 2) avec l'ozone de la stratosphère.

#### PROBLEME DE L'OZONE [12].

Deux faits entrent en jeu au niveau des fréons :

- une absence de toxicité qui permet leur grande utilisation (800 000 t/an),
- une très faible réactivité qui entraîne leur non destruction par le milieu naturel.

Cependant, ces composés, gazeux ou possédant une très forte tension de vapeur, sont présents dans la stratosphère et F.-S. ROWLAND et M.-J. MOLINA [13] ont affirmé que ces halogénofluorocarbones détruisaient la couche d'ozone nécessaire à la vie sur terre. En présence des U.V., on peut citer le mécanisme de destruction suivant :



Les calculs prévoient une diminution de 16 à 18 % de l'ozone et c'est pour cette raison que la production des fréons n'a pas augmenté depuis 1974 ; la part des aérosols (80 % à l'époque, 50 % actuellement) décroissant constamment au profit des autres usages.

Cependant, bien d'autres substances provenant de l'activité humaine tels les oxydes d'azote, le chloroforme, le méthane, le gaz carbonique... peuvent aussi affecter la quantité totale d'ozone (en diminution ou en augmentation). Toutes ces substances, fortement interagissantes, rendent les calculs difficiles mais on prévoit actuellement un état stationnaire de la stratosphère présentant un défaut d'ozone de 3 à 5 %, en considérant uniquement les fréons les plus importants  $\text{CF}_2\text{Cl}_2$  et  $\text{CFCl}_3$  [14] [15]. Les calculs les plus précis prévoient, en fait, que le total des émissions provenant de l'activité humaine augmentera la concentration en ozone dans la basse stratosphère et la troposphère, mais la diminuera dans la moyenne stratosphère.

Expérimentalement, l'analyse de la colonne verticale d'ozone ne montre pas de variation statistiquement significative de 1970 à nos jours et les projections actuelles suggèrent une variation maximale de l'ordre de 1 % pour l'ozone totale.

Le problème reste ouvert et les industriels y consacrent une part importante de leur budget de recherche.

#### BIBLIOGRAPHIE

---

- [1] B.-E. SMART, KIRK-OTHMER, *Encyclopedia of Chemical Technology*, Wiley, 3<sup>e</sup> éd. 1980, vol. 10, p. 860.
  - [2] R.-E. BANKS, *Fluorocarbons and their derivatives*, ed MacDonald, Londres 1970, p. 82.
  - [3] H. MOLINES, T. NGUYEN, C. WAKSELMAN, *Synthesis* 1985, 755.
  - [4] I. RICO, C. WAKSELMAN, *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 323.
  - [5] N.-S. ZEFIROV, D.-I. MAKHON'KOV, *Chem. Rev.* 1982, 82, 615.
  - [6] *Brevet japonais* 60.84217.
  - [7] C. WAKSELMAN, M. TORDEUX, *J. Org. Chem.* 1985, 50, 4047.
  - [8] *Brevet japonais* 59.181241.
  - [9] K.-V. SHERER, T. ONO, K. YAMENOUCI, R. FERNANDEZ, P. HENDERSON, *J. Amer. Chem. Soc.* 1985, 107, 718.
  - [10] N. KORNBLUM, *Angew. Chem. Int. ed. angl.* 1975, 4, 734.
  - [11] O. PALETA, *Fluorine Chem. Rev. ed. P. Tarrant* 1977, vol. 8, p. 39.
  - [12] C.-R. PATRICK, *Organofluorine Chemical and their Industrial Applications*, ed. R.-E. Banks, Society of Chemical Industry, Londres 1979, p. 94.
  - [13] M.-J. MOLINA, F.-S. ROWLAND, *Nature* 1974, 249, 810.
  - [14] D.-H. ENGALT, U. SCHMIDT, *Pollutants, their ecotoxicological significance*, ed. H.-W. Nuernberg, Wiley, Chichester 1985, p. 97.
  - [15] « *Chlorofluocarbons and the ozone layer* ». A science uptake report prepared by ICI Mond Environment Department, 15 février 1985.
-

### LES COMPOSES FLUORES ET LEURS PRINCIPALES APPLICATIONS

Dans la nature, le fluor se trouve principalement dans trois minerais [1] :

- la cryolithe :  $\text{AlF}_3 \cdot 3 \text{NaF}$ ,
- la fluorine (ou spath fluor) :  $\text{CaF}_2$ ,
- la fluoroapatite :  $\text{CaF}_2 \cdot 3 \text{Ca}(\text{PO}_4)_2$ .

La croûte terrestre contient entre 0,06 et 0,07 % en masse de fluor, ce qui place cet élément à la treizième place du point de vue de l'abondance. Les composés organiques fluorés sont très rares dans la nature : l'acide fluoroacétique est présent dans une plante vénéneuse d'Afrique du Sud, le *Dichapetalum Cymosum*, responsable de nombreuses morts humaines et animales.

L'utilisation des minerais fluorés n'est pas récente : à l'époque grégoromaine et dans la Chine Antique, des cristaux de spath fluor étaient employés pour la fabrication et la décoration de vases, de plats, de bijoux. Le premier développement industriel apparaît au XVII<sup>e</sup> siècle avec la gravure du verre (voir chapitre précédent : Origine de la chimie du fluor). Puis au XIX<sup>e</sup> siècle apparaît l'industrie de l'aluminium avec sa préparation par électrolyse d'un mélange d'alumine ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) et de cryolithe ( $\text{Na}_3\text{AlF}_6$ ). Le fluor élémentaire ( $\text{F}_2$ ), bien que découvert en 1886, ne connaîtra un développement industriel qu'à partir de la seconde guerre mondiale avec la préparation de l'hexafluorure d'uranium (projet Manhattan aux Etats-Unis). C'est aussi à cette époque que la chimie organique du fluor commence à être développée.

Dans ce chapitre nous nous intéresserons successivement aux produits minéraux et aux produits organiques fluorés ayant d'importantes applications.

#### A. LES COMPOSES MINÉRAUX FLUORES.

##### 1. Le fluorure d'hydrogène HF.

C'est un liquide (son point d'ébullition est de 19,5 °C) extrêmement corrosif. Il est obtenu par action de l'acide sulfurique sur la fluorine :



C'est le seul procédé industriel de fabrication ; 2,2 tonnes de fluorine permettent de préparer une tonne de fluorure d'hydrogène. 900 000 tonnes sont produites annuellement dans le monde occidental (U.S.A., Mexique, Europe de l'Ouest, Japon) ; 40 % de cette production sont utilisés pour la synthèse des fluorocarbones (voir chapitre précédent : Les halogénofluorocarbones) et 40 % pour l'industrie de l'aluminium (préparation du trifluorure d'aluminium). Les autres utilisations de HF sont principalement :

- la gravure du verre (1),
- la fabrication de fluorures,
- la catalyse (notamment en pétrochimie dans l'alkylation des hydrocarbures aromatiques).

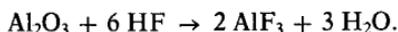
## II. Les fluorures préparés à partir de HF.

LE TRIFLUORURE D'ALUMINIUM  $\text{AlF}_3$  (LA PRÉPARATION DE L'ALUMINIUM).

L'aluminium dont la production mondiale atteignait 16 millions de tonnes en 1980 est obtenu par électrolyse de l'alumine (extraite de la bauxite), selon un procédé mis au point au XIX<sup>e</sup> siècle par le Français HÉROULT et l'Américain HALL. Le liquide électrolysé est un mélange d'alumine ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , 7 %) et de cryolithe ( $\text{AlF}_3 \cdot 3 \text{NaF}$ ).

L'alumine ne peut pas être électrolysée pure puisque son point de fusion est très élevé (2040 °C). La cryolithe dont le point de fusion est 970 °C permet d'effectuer l'électrolyse à 1000 °C.

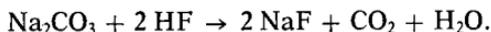
Actuellement l'industrie n'utilise plus le minerai naturel et c'est dans la préparation de la cryolithe qu'intervient le fluorure d'hydrogène.



30 kilos environ de trifluorure d'aluminium sont nécessaires pour produire une tonne d'aluminium. Une des plus grandes usines de production de fluorure d'aluminium se trouve à Salsindres (Gard, Pechiney) avec une capacité de 50 000 tonnes par an.

LE FLUORURE DE SODIUM  $\text{NaF}$ .

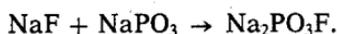
Il est obtenu par action de l'acide fluorhydrique sur le carbonate de sodium :



Sa principale utilisation est la fluoration des eaux et de certains aliments (2), (sel, lait, chewing-gum) dans le but de prévenir les caries dentaires. Il est aussi un des réactifs de la préparation du monofluorophosphate de sodium ( $\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$ ) composant des dentifrices « au fluor ».

(1) Voir la description de la manipulation à la fin de ce chapitre.

(2) La quantité d'ion fluorure absorbée ne doit pas dépasser 3 à 4 mg par jour sinon une intoxication appelée fluorose, due à l'accumulation de fluor dans l'organisme peut apparaître. Elle se traduit par une altération des tissus osseux et par l'apparition de taches plus ou moins colorées sur les dents de lait et les dents en formation [2].

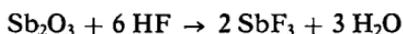


Le fluorure et le monofluorophosphate de sodium sont appelés des cariostatiques. Deux explications permettent d'interpréter l'action des fluorures pour la prévention et le soin des caries dentaires :

- lorsqu'ils sont absorbés (NaF) pendant la croissance des dents (fœtus, jeunes enfants), ils transforment un des composants du tissu dentaire, les hydroxyapatites, en fluoroapatites beaucoup plus dures, donc plus résistantes aux agents mécaniques et chimiques ;
- lorsqu'ils sont utilisés dans les dentifrices, ils ont une action bactéricide.

#### LES FLUORURES D'ANTIMOINE.

Ils sont obtenus à partir de l'oxyde ou du chlorure d'antimoine :



Ce sont essentiellement des réactifs de fluoration.

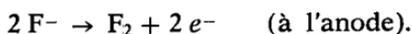
#### LES FLUORURES DE POTASSIUM ET D'URANIUM.

Ils seront examinés dans le paragraphe suivant.

### III. Le fluor $\text{F}_2$ .

C'est un gaz jaune pâle (son point d'ébullition est  $-118^\circ\text{C}$ ) ayant une très forte odeur d'ozone. Il est extrêmement réactif : le potentiel d'oxydoréduction du couple  $\text{F}_2/2\text{F}^-$  est le plus élevé de tous les couples oxydoréducteurs ( $E^0 = 2,866 \text{ V}$ , l'électrode à hydrogène standard étant prise comme référence).  $\text{F}_2$  est donc un puissant oxydant, il réagira avec la plupart des éléments (4) et composés minéraux et organiques, ce qui explique sa grande toxicité et agressivité ( $\text{F}_2$  est très corrosif).

$\text{F}_2$  ne peut être obtenu que par oxydation électrolytique de l'ion fluorure :



HF ne peut pas être électrolysé à cause de sa faible conductivité. Le mélange électrolysé est préparé à partir de fluorure

(3)  $\text{SbF}_5$  peut aussi être obtenu à partir de  $\text{SbF}_3$  :

$$\text{SbF}_3 + \text{F}_2 \rightarrow \text{SbF}_5.$$

(4) Il réagit même avec les gaz rares pour former des fluorures, par exemple avec le Xénon :  $\text{Xe} + \text{F}_2 \rightarrow \text{XeF}_2$  qui est un agent de fluoration des composés organiques.

d'hydrogène et d'hydrogénodifluorure de potassium (ou bifluorure de potassium KFHF ou  $\text{KHF}_2$ ) et a une composition proche de  $\text{KF} \cdot 2 \text{HF}$  (5). KFHF est lui-même produit industriellement à partir de la potasse ou du carbonate de potassium et de l'acide fluorhydrique (HF dans l'eau) :

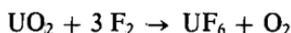


Les deux principales utilisations du fluor élémentaire sont les préparations de l'hexafluorure d'uranium et de l'hexafluorure de soufre.

#### IV. Les fluorures à partir de $\text{F}_2$ .

##### L'HEXAFLUORURE D'URANIUM $\text{UF}_6$ .

Il est obtenu par action du fluor soit directement sur le dioxyde d'uranium :



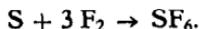
soit sur le tétrafluorure d'uranium, lui-même obtenu à partir de l'oxyde et du fluorure d'hydrogène, :



$\text{UF}_6$ , dont le point de sublimation est  $57^\circ\text{C}$ , est utilisé pour la séparation des deux isotopes de l'uranium ( $^{235}\text{U}$  radioactif et  $^{238}\text{U}$  le plus abondant dans le minerai) dans un procédé de diffusion gazeuse.

##### L'HEXAFLUORURE DE SOUFRE $\text{SF}_6$ .

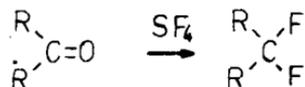
Il est obtenu par action du fluor sur le soufre (6) :



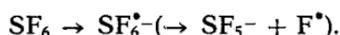
(5) L'utilisation de KF est due à H. MOISSAN (voir chapitre précédent : Les travaux de H. MOISSAN).

(6) L'action du fluor sur le soufre peut aussi conduire au tétrafluorure de soufre  $\text{S} + 2 \text{F}_2 \rightarrow \text{SF}_4$  beaucoup moins stable que  $\text{SF}_6$  et toxique.

$\text{SF}_4$  est employé comme agent de fluoration en synthèse organique ; il permet de transformer les dérivés carbonylés en difluorés :



C'est un gaz très stable chimiquement, non toxique, inflammable, insoluble dans l'eau et ayant une grande constante diélectrique. Ces propriétés expliquent sa grande utilisation comme isolant dans les disjoncteurs à haute tension (supérieures à 90 kV ; pour les voltages inférieurs SF<sub>6</sub> est en compétition avec les huiles beaucoup moins coûteuses et d'efficacité suffisante à faible voltage). L'hexafluorure de soufre capte les électrons pour former une espèce suffisamment stable. Son temps de vie, de quelques dizaines de microsecondes, permet d'interrompre rapidement de forts courants à haut voltage, le déplacement de cette espèce étant beaucoup plus lent que celui d'un électron.



## B) LES COMPOSES ORGANIQUES FLUORÉS.

La chimie des composés organiques fluorés ne connaît un grand développement que depuis une trentaine d'années. Cette chimie est restée à l'écart par rapport à celle des autres halogènes.

La nature de l'atome de fluor et de liaison carbone-fluor peut expliquer les propriétés des dérivés organiques fluorés.

### I. Propriétés de l'atome de fluor et de la liaison carbone-fluor.

#### DIMENSION DE L'ATOME DE FLUOR.

La comparaison des rayons de VAN DER WAALS de l'hydrogène et des halogènes montre que l'atome de fluor est très proche de l'hydrogène.

	H	F	Cl	Br
r (Å)	1,2	1,35	1,80	1,95

Donc, dans une molécule organique, la substitution d'un hydrogène par un atome de fluor provoquera un minimum de déformation géométrique de la molécule. Ainsi, l'analogue fluoré d'une molécule intervenant dans un processus biologique pourra prendre la place de ce substrat et induire des effets inhabituels.

#### L'ÉNERGIE DE LA LIAISON CARBONE-FLUOR.

Elle est très élevée par rapport à celle des liaisons carbone-halogène et carbone-hydrogène.

	C-F	C-Cl	C-Br	C-H
E (kJ. mol <sup>-1</sup> )	447	338	284	410

Cette forte énergie de liaison explique la grande stabilité des dérivés fluorés et leur grande résistance aux processus habituels de métabolisme.

## LES INTERACTIONS DUES AUX FORCES DE VAN DER WAALS.

Elles sont fortement diminuées lorsque les molécules contiennent des atomes de fluor [3]. Ainsi, les composés polyfluorés ont des points d'ébullition faibles par rapport à leurs analogues hydrogénés; ils sont insolubles dans la plupart des solvants usuels et sont capables de former des émulsions (7) stables, leurs coefficients de friction sont faibles (« la poêle TEFAL<sup>R</sup> (8) n'attache pas » !)

## L'ÉLECTRONÉGATIVITÉ DU FLUOR.

	F	O	Cl	H
Electronégativité (échelle de PAULING)	4	3,5	3	2,1

Le fluor étant très électronégatif, la substitution dans une molécule d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor provoquera une modification de l'acidité des hydrogènes voisins, comme le montrent les constantes d'acidité d'acides acétiques halogénés (9) :

	CH <sub>3</sub> COOH	CH <sub>2</sub> Cl COOH	CH <sub>2</sub> F COOH
K <sub>a</sub>	1,77 10 <sup>-5</sup>	1,4 10 <sup>-3</sup>	2,2 10 <sup>-3</sup>

## LA LIPOPHILIE.

La présence d'atomes de fluor sur une molécule augmente sa solubilité dans les lipides et par conséquent sa vitesse de diffusion *in vivo* (10).

Toutes les particularités dues à l'atome de fluor expliquent à la fois l'utilisation des dérivés polyfluorés et des dérivés peu fluorés.

## II. Les composés organiques polyfluorés.

Ce sont des composés très stables : ils sont ininflammables, chimiquement neutres et non toxiques pour la plupart.

(7) Une émulsion est une suspension de microgouttes dans un liquide.

(8) Le métal de la poêle est recouvert d'une fine couche de polytétrafluoroéthylène.

(9) On peut aussi noter que l'acide trifluorométhanesulfonique (dit triflique) CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H est un acide très fort, dit superacide, son acidité étant supérieure à celle de l'acide sulfurique.

H <sub>0</sub> .....	HF	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	FSO <sub>3</sub> H	HF, SbF <sub>5</sub>
Fonction d'acidité de HAMMET	-11	-12	-13	-16	-26

(10) Ce phénomène a été évalué quantitativement par HANSCH [4].

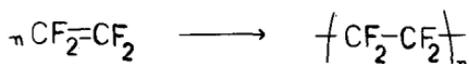
H	F	Cl	CF <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	SCF <sub>3</sub>
0	0,14	0,71	0,88	1,04	1,44

## LES HALOGÉNOFLUOROCARBONÉS.

Ces composés à faible point d'ébullition sont utilisés comme fluides réfrigérants, gaz propulseurs, anesthésiques, extincteurs (voir chapitre précédent : les Halogénofluorocarbonés).

## LE POLYTÉTRAFLUOROÉTHYLÈNE (PTFE).

Plus connu sous le nom commercial de TEFLON<sup>®</sup> (fabriqué par la DU PONT DE NEMOURS, Etats-Unis) (11) est un polymère du tétrafluoroéthylène :



Il a une bonne résistance à la température et les forces de friction qui apparaissent par frottement avec d'autres matériaux sont faibles (ce qui explique son emploi comme revêtement des ustensiles de cuisine); il résiste également à la plupart des réactifs chimiques agressifs (acides minéraux par exemple), sauf au fluor élémentaire F<sub>2</sub> et aux métaux alcalins.

## LES PERFLUOROAMINES : SUBSTITUTS DU SANG [5].

Les substituts du sang doivent permettre de remplacer provisoirement le sang en remplissant deux de ses fonctions importantes : le transport de l'oxygène vers les cellules et l'évacuation du gaz carbonique; par conséquent ils doivent être de bons solvants des gaz, non toxiques, stables et ils doivent pouvoir faire des émulsions stables. Les perfluoroamines répondent à ces critères. Actuellement ce sont des émulsions FLUOSOL<sup>®</sup> (fabriquées par la GREEN CROSS, Japon) qui sont les plus utilisées; elles contiennent des perfluoroamines (en particulier la perfluorotripropylamine : N(C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>)<sub>3</sub>), de la perfluorodécaline (C<sub>10</sub>F<sub>18</sub>) et un émulsionnant non fluoré. Ces substituts du sang ont été employés au cours d'opérations sur environ un millier de patients (les premiers étaient des témoins de JÉHOVAH dont la religion interdit la transfusion sanguine); ils servent aussi à la conservation des organes à transplanter.

## III. Les composés organiques peu fluorés.

Leur grand domaine d'utilisation est la chimie thérapeutique et phytosanitaire (pesticides).

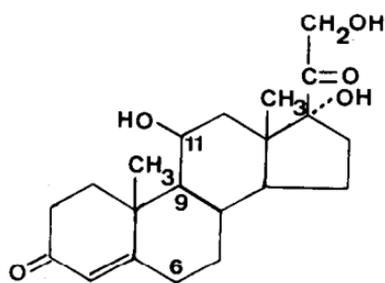
## LES CORTICOÏDES.

Les propriétés anti-inflammatoires des corticostéroïdes naturels tel l'hydrocortisone ou cortisol ont été largement utilisées pour le traitement des rhumatismes bien qu'elles s'accompagnent

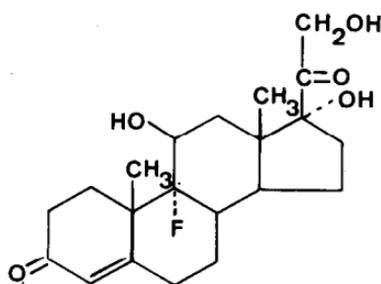
(11) Le PTFE est aussi commercialisé sous les noms de Hostaflon<sup>®</sup> par HOECHST et de Soreflon<sup>®</sup> par ATOCHEM (France).

d'effets secondaires indésirables, principalement la rétention de sodium entraînant une rétention d'eau qui provoque alors des œdèmes. La fluoration en certaines positions (en particulier les positions  $6\alpha$  et  $9\alpha$ ) donne des composés ayant une activité anti-inflammatoire fortement accrue. Nous pouvons citer comme exemples :

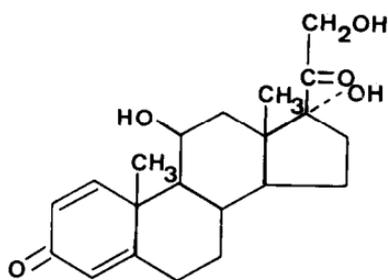
— la fluoro- $9\alpha$ -hydrocortisone ou Fludrocortisone utilisée comme anti-inflammatoire ophtalmique,



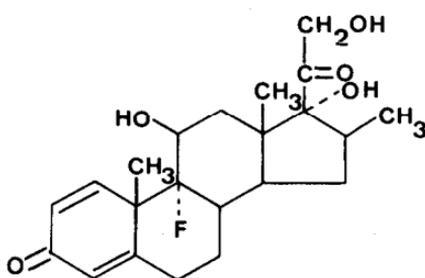
hydrocortisone.

fluoro-9  $\alpha$ -hydrocortisone.

— la bétaméthasone, que l'on trouve par exemple dans la Célestamine<sup>R</sup>, anti-inflammatoire oral, beaucoup plus efficace et provoquant une très faible rétention de sodium comparée à l'anti-inflammatoire prednisolone (Hydrocortancy<sup>R</sup>).



prednisolone.



bétaméthasone.

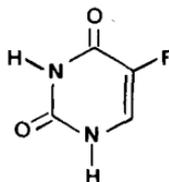
Ces composés sont métabolisés et il n'y a pas interruption du processus biologique. On peut considérer que le fluor, potentialisant les activités du composé, permet des doses thérapeutiques moins importantes, ce qui diminuera les effets secondaires (12).

(12) Pour certains composés fluorés les effets secondaires sont aussi nettement diminués par rapport aux analogues non fluorés.

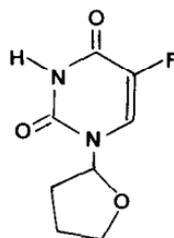
Pour d'autres classes de composés fluorés, le mécanisme biologique est interrompu ; la molécule fluorée analogue prend la place de la molécule substrat et, si l'hydrogène substitué est directement impliqué dans le processus biochimique, celui-ci est arrêté. Par conséquent, ces métabolites peuvent être utilisés comme marqueur du métabolisme ou comme dérivé thérapeutique (fluoro-5 uracyle) ; ils peuvent aussi être de violents poisons (acide fluoroacétique).

#### LES ANTIPYRIMIDINES, LE FLUORO-5 URACYLE ET SES DÉRIVÉS.

Ce sont des médicaments anticancéreux. Le fluoro-5 uracyle est utilisé pour le traitement des tumeurs solides : un de ses dérivés beaucoup moins toxique, le Florafur (fluoro-5 uracyle portant un groupement tétrahydrofuryle) est actuellement intensément utilisé aux Etats-Unis.



fluoro-5 uracyle.



Florafur.

Ces dérivés fluorés prennent la place de l'uracyle (13) dans le RNA des cellules des bactéries et des mammifères. Ce sont également des inhibiteurs de la thymidylate synthétase dans la biosynthèse de la thymine (13).

#### L'ACIDE FLUOROACÉTIQUE ( $\text{CH}_2\text{FCOOH}$ ).

C'est aussi un antimétabolite. Il prend la place de l'acide acétique dans le cycle de KREBS (14) (appelé aussi cycle citrique ou

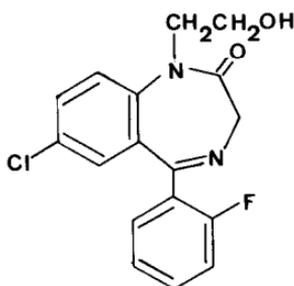
---

(13) Les pyrimidines entrent dans la composition du RNA (acide ribonucléique) et du DNA (acide déoxyribonucléique).

La thymine ou méthyl-5 uracyle est caractéristique du DNA et se rencontre rarement dans le RNA ; l'uracyle, lui, est caractéristique du RNA. Le DNA est le constituant des gènes de la cellule, il transmet l'information génétique du RNA qui, lui, intervient dans la biosynthèse des protéines. Une modification des composants du DNA ou du RNA provoque une mutation des gènes et le développement de caractères anormaux, les plus souvent mortels pour la cellule.

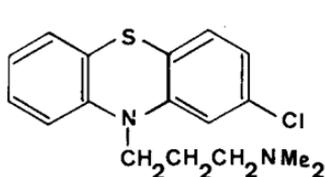
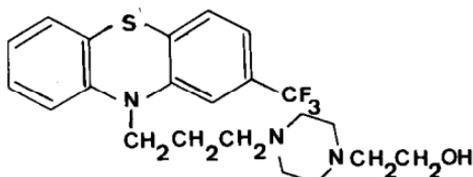
(14) Le cycle de KREBS comporte une suite de réactions qui oxyde complètement l'acide acétique en dioxyde de carbone et qui fournit l'énergie à la cellule.





Fluazépam.

— les neuroleptiques ; les plus utilisés appartiennent à la famille des phénothiazines ; avec en particulier la chlorpromazine (employé pour le traitement des schizophrènes et des paranoïaques). Lorsqu'on remplace sur des analogues, l'atome de chlore par le groupement trifluorométhyle  $\text{CF}_3$ , on obtient des composés plus efficaces : ainsi la fluphénazine est le plus puissant des tranquillisants de cette famille.

chlorpromazine  
(Largactil<sup>R</sup>).fluphénazine  
(Modécate<sup>R</sup>).

L'activité de ce composé ainsi que celle de tous ceux porteurs d'un groupement  $\text{CF}_3$  est probablement due à la forte augmentation de la lipophilie de la molécule. En effet, le groupement  $\text{CF}_3$  a un caractère lipophile très marqué par rapport à la plupart des substituants dont le chlore.

### Prospective :

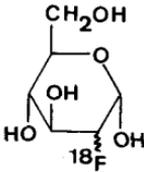
#### LE FLUOR, OUTIL DE DIAGNOSTIC.

Les dérivés peu fluorés sont aussi utilisés comme marqueur et traceur des processus physiologiques et biologiques. Ils permettent de mettre en évidence des anomalies de fonctionnement. C'est un domaine actuellement en voie de développement. Deux techniques sont utilisées : la résonance magnétique nucléaire (RMN) [6] et la tomographie par émission de positrons (PET) [7].

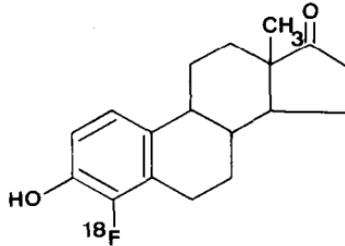
L'imagerie par RMN du proton ( $^1\text{H}$ ) est maintenant couramment utilisée dans les hôpitaux pour observer l'eau contenue

dans le corps humain. Les composés organiques (par exemple les métabolites) ne peuvent pas être observés, tout étant masqué par l'eau. Comme le proton, le fluor ( $^{19}\text{F}$ ) a un spin de  $1/2$  et résonne dans un champ magnétique. Le fluor étant absent des cellules humaines, l'introduction d'un métabolite fluoré permettra de suivre les processus biologiques par RMN du  $^{19}\text{F}$ .

L'atome de fluor a un isotope artificiel, le fluor 18, préparé dans un cyclotron à partir du Néon :  $^{20}\text{Ne} + ^2\text{H} \rightarrow ^{18}\text{F} + ^4\text{He}$ . Il émet des positrons (rayonnement  $\beta^-$ ). Son temps de demi-vie est de 110 minutes. Cette durée est du même ordre de grandeur que celle du transport et du métabolisme des sucres dans le cerveau ou des œstrogènes dans leur récepteur. L'observation du rayonnement  $\beta^+$  (PET) après absorption de sucres porteurs de fluor 18 permet de visualiser un fonctionnement anormal du cerveau ou celle de fluoroestrone permet de montrer l'existence de tumeur du sein.



Fluoro-2-déoxy-2-D-glucose.



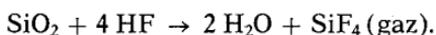
Fluoro - 4 - œstrone.

## BIBLIOGRAPHIE

- 
- [1] L. PELHAM, *Sources and availability of raw materials for fluorine chemistry*, Journal of fluorine Chemistry 1985, 30, 1.
- [2] G. LE MOAN, *Le fluor, l'alimentation et la santé*, Revue du Palais de la Découverte 1984, 12 (115), 15.
- [3] C. CLÉMENT, T. NGUYEN, *Modification des corrélations d'orientation moléculaires dans les alcanes normaux substitués. Cas des fluoroalcanes*. Comptes rendus de l'Académie des Sciences de Paris 1978, 287, 227.
- [4] C. HANSCH, *Aromatic substituent constants for structure - activity correlations*, Journal of Medicinal Chemistry 1973, 16, 1207.
- [5] F. HARROIS-MONIN, A. DOROZYNSKI, *Premiers essais concluants du « sang artificiel »*, Science et Vie 1980, 751, 60.
- [6] C. HO, S.-R. DOWD, J.-F.-M. POST, *<sup>19</sup>F NMR investigations of membranes*, Current Topics in Bioenergetics 1985, 14, 53.
- [7] R. DAGANI, *Radiotechnicals key to new diagnostic tool*, Chemical and Engineering News 1982, 9 (nov), 30.  
En plus des références données, les livres et articles suivants peuvent être consultés :
- [8] R.-E. BANKS,  
— *Organofluorine Chemicals and their Industrial Applications*, Ellis Horwood LTD, 1979.  
— *Preparation, Properties and Industrial and Application of Organofluorine Compounds*, Ellis Horwood LTD, 1982.
- [9] KIRK-OTHMER, *Encyclopedia of Chemical technology*, vol. 10, p. 630-962. J. Wiley, 1980.
- [10] B. COCHET-MUCHY, J. PORTIER, *Industrial Uses of Inorganic Fluorides*, p. 565 dans *Inorganic Solid fluorides chemistry and physics*, P. Hagenmuller, Academic Press, 1985.
- [11] R. GUEDJ, *Aspect biochimique des dérivés organiques du fluor*, Actualité Chimique 1976 (mars), 5.
- [12] M. SCHLOSSER, *Introduction of Fluorine into Organic molecules : Why and How*. Tetrahedron 1978, 34, 3.
- [13] T.-B. PATRICK, *Fluoro-organic Biochemistry*. Journal of chemical Education 1979, 56, 228.
-

*Manipulation :***MISE EN EVIDENCE DU PRINCIPE DE GRAVURE SUR VERRE (\*)****Principe.**

L'acide fluorhydrique HF, préparé par action de l'acide sulfurique concentré sur du fluorure de calcium, réagit avec la silice (SiO<sub>2</sub>) principal composant du verre.

**Manipulation.**

Dans un petit récipient en propylène ou polyéthylène ou Teflon (ou à défaut en plomb), on ajoute 2 gouttes d'eau à 2 g de fluorure de calcium, puis 2 ml d'acide sulfurique concentré. Le mélange est remué avec un petit morceau de bois (par exemple une allumette) jusqu'à obtention d'une pâte. Avec l'allumette utilisée comme crayon, on écrit HF sur une plaque de verre (morceau de vitre par exemple). On laisse en attente 3 minutes, puis on rince la plaque à l'eau et on observe la plaque par transparence.

**Attention !**

HF est un liquide corrosif. Bien que fabriqué ici en faible quantité et dilué (environ 0,026 mole soit 0,5 g dans 2 ml), nous recommandons d'effectuer cette manipulation *avec beaucoup de soins*.

---

(\*) Journal of Chemical Education 1969, 46 (3), A 218.