





# CHIMIE BIOORGANIQUE ET MÉDICINALE DU FLUOR



Jean-Pierre Bégué et Danièle Bonnet-Delpon

# Chimie bioorganique et médicinale du fluor

S A V O I R S    A C T U E L S

---

EDP Sciences/CNRS ÉDITIONS

*Illustration de couverture* : Exemples de médicaments et de composés fluorés d'intérêt biologiques.

© **2005, EDP Sciences**, 17, avenue du Hoggar, BP 112, Parc d'activités de Courtabœuf, 91944 Les Ulis Cedex A  
et  
**CNRS ÉDITIONS**, 15, rue Malebranche, 75005 Paris.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle). Des photocopies payantes peuvent être réalisées avec l'accord de l'éditeur. S'adresser au : Centre français d'exploitation du droit de copie, 3, rue Hautefeuille, 75006 Paris. Tél. : 01 43 26 95 35.

**ISBN** EDP Sciences 2-86883-757-3

**ISBN** CNRS ÉDITIONS 2-271-06310-8

# Avant-propos

Henri Moissan isola en 1886 le fluor élémentaire, et reçut le prix Nobel en 1906 pour cette découverte. C'est à la Faculté de Pharmacie de Paris que Moissan travaillait, lieu apparemment incongru pour de tels travaux. Ces études n'étaient visiblement pas dictées par de possibles retombées, et Moissan ne pouvait imaginer les applications importantes survenues un siècle plus tard dans le domaine du médicament. La pharmacie, et plus généralement le monde du vivant sont en effet devenus un domaine parmi les plus importants de la chimie du fluor. Cette histoire est assez édifiante dans le débat entre recherche fondamentale et recherche finalisée, elle ne va pas dans le sens de certaines idées à la mode.

Pendant des décennies, le fluor fut une curiosité de laboratoire, étudié avant tout par des chimistes minéralistes. Comme souvent c'est un hasard et non la programmation de la recherche qui a donné l'essor à la chimie du fluor. Le développement de la chimie organique du fluor est une conséquence directe du projet Manhattan, la réalisation d'armes nucléaires. L'enrichissement isotopique de l'uranium naturel en isotope radioactif était requis. Le procédé choisi, la diffusion gazeuse, nécessitait que l'uranium soit transformé en gaz et ce fut l'hexafluorure d'uranium. Pour produire ce gaz en tonnage important, l'acide fluorhydrique et le fluor élémentaire se devaient d'être disponibles à l'échelle industrielle. L'industrie du fluor pouvait naître.

De puissantes industries, comme la société Dupont de Nemours, ont très vite tiré parti de ces nouvelles possibilités en chimie inorganique et en chimie des polymères, en développant de nouveaux matériaux aux propriétés exceptionnelles, en particulier des polymères fluorés qui sont devenus des matériaux connus de tous sous leurs noms de marque (Téflon<sup>TM</sup>, Téfal<sup>TM</sup>, Goretex<sup>TM</sup>, etc.).

C'est au début des années 1950 que la chimie organique du fluor est réellement née. Très vite, en deux ou trois ans, des applications capitales sont arrivées avec les découvertes décisives des anesthésiques généraux fluorés, des propriétés antitumorales du fluorouracile, et surtout des extraordinaires effets biologiques résultant de l'introduction du fluor dans les corticostéroïdes, découverts par J. Fried, qui ont permis à cette famille de devenir des médicaments majeurs.

La découverte du fluorouracile et des fluorocorticoïdes montraient que la présence d'un seul atome de fluor dans une molécule pouvait profondément modifier les propriétés biologiques d'une molécule. Ce fut une étape conceptuelle déterminante.

Mais, malgré ces grandes découvertes, la chimie du fluor est longtemps restée plus tournée vers le domaine des matériaux que vers celui de la chimie médicinale. Cette tradition s'explique peut-être par le fait qu'une source traditionnelle d'inspiration de la chimie médicinale est la Nature ; or il n'existe quasiment pas de produits naturels fluorés. Le seul connu à l'époque, l'acide fluoroacétique, est de plus un poison violent.

La chimie organique, et *a fortiori* bioorganique, des composés fluorés est donc un domaine relativement jeune qui n'a pris son véritable essor que depuis une trentaine d'années. Depuis quinze ans, les progrès ont été extrêmement rapides et importants, et cette chimie a atteint les mêmes standards sur le plan de la complexité des enjeux, de la sophistication des méthodes de synthèse chimique, asymétrique ou biotechnologique, etc. que les autres secteurs de la chimie bioorganique et médicinale.

À son début, la chimie organique du fluor a surtout été orientée vers la chimie aromatique et hétérocyclique, ce qui explique la présence massive de composés fluorés de ce type dans les composés actuellement utilisés en pharmacie et en agrochimie. Mais les progrès méthodologiques accomplis ces dernières années pour la fluoration, la trifluorométhylation, le développement de nouveaux réactifs et de nouveaux synthons, ont conduit à des avancées importantes qui ont permis de viser des cibles beaucoup plus ambitieuses. La conséquence en est l'exceptionnel nombre de médicaments et de produits phytosanitaires fluorés actuellement utilisés ou en développement, avec une variété et une complexité de structures de plus en plus grandes. Les parts de marché des composés fluorés sur le marché pharmaceutique sont passées de 2 % en 1970, à 8 % en 1980, 13 % en 1990, et 18 % en 2000, avec 6 produits dans le « top 12 ». Il faut souligner que les composés fluorés sont présents dans les domaines les plus divers de la pharmacopée. Ils sont également très présents dans le domaine des matériaux biocompatibles, et dans le domaine phytosanitaire qui ne seront pas abordés dans cet ouvrage. Ainsi en agrochimie ils représentent près de 50 % du marché (3 % en 1970, 10 % en 1980, 28 % en 1990).

Destiné aux chimistes s'intéressant à la chimie bioorganique et à la chimie médicinale, cet ouvrage tentera de faire un tour d'horizon sur les diverses applications des composés fluorés dans ces domaines. Il pourrait être divisé en deux parties : la première consacrée à des généralités concernant les propriétés spécifiques des composés fluorés et leurs préparations ; la seconde dédiée aux différentes classes de composés fluorés impliqués en chimie bioorganique, et à leurs propriétés biologiques.

Dans le premier chapitre, nous rappellerons les principaux effets résultant d'introduction dans une molécule d'atomes de fluor. Le deuxième chapitre

est consacré aux méthodes, souvent spécifiques, utilisées aujourd'hui pour la préparation des composés fluorés. Dans le troisième chapitre, nous tenterons de donner un aperçu général du rôle potentiel de la présence de fluor sur l'activité biologique d'une molécule.

La deuxième partie de cet ouvrage est constituée de cinq chapitres consacrés successivement aux analogues fluorés de produits naturels, aux acides aminés et peptides fluorés et aux dérivés fluorés saccharidiques. Le chapitre 7 s'intéresse aux composés fluorés inhibiteurs d'enzyme. Les principaux médicaments existant ou en développement contenant des atomes de fluor font l'objet du dernier chapitre.

Malgré la masse de données acquises, cinquante ans après les premières découvertes, se posent encore de nombreuses questions sur la compréhension des effets induits par la présence d'atomes de fluor dans une molécule bioactive. Nous tenterons de contribuer à la rationalisation et à la compréhension de ces phénomènes.

L'immensité du domaine et son évolution rapide, le format de cet ouvrage, mais également le choix des auteurs font que ce livre ne peut et ne veut prétendre à l'exhaustivité. Les choix ont été effectués sur des bases subjectives, et sont certainement discutables. Mais peut-être cette subjectivité même rendra-t-elle le lecteur sensible aux idées qui nous ont paru les plus novatrices ou les plus prometteuses dans le domaine.

Un certain nombre de personnes ont rendu possible la réalisation de cet ouvrage. Nous tenons à remercier Bruno Figadère qui est à l'origine de ce projet. Au cours de ce travail, Bernard Badet, Jean-Daniel Brion, Micheline Charpentier-Morize, Philippe Durand, Michel Langlois, Thierry Lequeux, André Loupy, Patrick Rollin nous ont aidés par leurs conseils précieux. Nous tenons également à remercier toute notre équipe pour l'intérêt qu'elle a porté à la réalisation de cet ouvrage. Nous avons une dette particulière envers Françoise Lesquibe pour l'aide très importante qu'elle a apportée au niveau du support bibliographique.

Nous souhaitons également remercier les auteurs de diverses revues et livres remarquables qui ont grandement facilité notre travail. Que Kenneth Kirk, Klaus Burger, Tomoya Kitazume, Valery Kukhar, Vadim Soloshonok, Philips Edwards, Bruce Smart, Takashi Yamazaki, en particulier, soient remerciés ici.



# Sommaire

<b>Avant-propos</b>	<b>iii</b>
<b>1 Généralités sur les propriétés</b>	<b>1</b>
1.1 Effets structuraux . . . . .	1
1.2 Propriétés physiques . . . . .	2
1.2.1 Point d'ébullition . . . . .	2
1.2.2 Tension superficielle et activité . . . . .	5
1.2.3 Solubilité . . . . .	5
1.2.4 Lipophilie . . . . .	7
1.3 Effets sur les propriétés électroniques et la réactivité . . . . .	10
1.3.1 Effet de la fluoration sur les forces de liaison et la réactivité . . . . .	10
1.3.2 Effet de la fluoration sur la répartition électronique d'une molécule . . . . .	12
1.3.3 Acidité, basicité et liaison hydrogène . . . . .	13
1.3.4 Effets stériques . . . . .	16
1.3.5 Effets de la présence d'atomes de fluor sur la stabilité d'intermédiaires réactionnels (carbocations, carbanions, radicaux) . . . . .	18
Bibliographie . . . . .	23
<b>2 Aperçu sur la préparation de composés fluorés</b>	<b>27</b>
2.1 Préparation des composés monofluorés . . . . .	28
2.1.1 Fluoration nucléophile . . . . .	29
2.1.2 Fluoration électrophile . . . . .	31
2.1.3 Création de liaisons carbone-carbone à partir de synthons monofluorés . . . . .	33
2.2 Préparation des composés difluorés . . . . .	35
2.2.1 Fluoration nucléophile . . . . .	35
2.2.2 Fluoration électrophile . . . . .	36
2.2.3 À partir de composés di- et trifluorométhylés . . . . .	37

2.3	Préparation des composés trifluorométhylés . . . . .	47
2.3.1	Fluoruration . . . . .	47
2.3.2	Trifluorométhylation nucléophile . . . . .	47
2.3.3	Trifluorométhylation électrophile . . . . .	51
2.3.4	Trifluorométhylation radicalaire . . . . .	52
2.3.5	Formation de liaisons carbone-carbone à partir de composés trifluorométhylés . . . . .	53
2.4	Synthèse des composés perfluoroalkylés . . . . .	66
	Bibliographie . . . . .	67
<b>3</b>	<b>Effets du fluor sur les propriétés biologiques</b>	<b>77</b>
3.1	Affinité pour la macromolécule cible . . . . .	78
3.1.1	Effets stériques . . . . .	78
3.1.2	Changements conformationnels . . . . .	79
3.1.3	Interactions dipolaires et champ électrique . . . . .	80
3.1.4	Liaison hydrogène . . . . .	81
3.2	Absorption . . . . .	84
3.2.1	Lipophilie . . . . .	84
3.2.2	pKa et solubilité . . . . .	85
3.3	Métabolisme . . . . .	88
3.3.1	Métabolisme oxydatif . . . . .	89
3.3.2	Métabolisme hydrolytique . . . . .	92
3.4	Modification de la réactivité chimique : conception d'inhibiteurs d'enzymes . . . . .	94
3.4.1	Inhibiteurs analogues de substrats . . . . .	94
3.4.2	Inhibition par stabilisation ou déstabilisation d'intermédiaires de processus biologiques . . . . .	96
3.4.3	Inhibition irréversible liée au départ d'ion fluorure : concept de substrats-suicides . . . . .	98
	Bibliographie . . . . .	99
<b>4</b>	<b>Analogues fluorés de produits naturels</b>	<b>103</b>
4.1	Produits fluorés d'origine naturelle . . . . .	103
4.2	Stéroïdes . . . . .	106
4.2.1	Corticostéroïdes . . . . .	106
4.2.2	Stéroïdes trifluorométhylés en position angulaire . . . . .	108
4.2.3	Analogues fluorés de métabolites de la vitamine D <sub>3</sub> . . . . .	110
4.2.4	Autres stéroïdes fluorés . . . . .	112
4.3	Terpènes . . . . .	113
4.3.1	Artémisinine . . . . .	113
4.3.2	Taxol . . . . .	114
4.4	Pigments et vitamines . . . . .	116
4.4.1	Rétinoïdes . . . . .	116
4.4.2	Caroténoïdes . . . . .	121
4.4.3	Vitamines D . . . . .	121

4.4.4	Vitamines E et K . . . . .	121
4.4.5	Porphyrines . . . . .	122
4.5	Lipides et prostanoïdes . . . . .	125
4.6	Phéromones et toxines . . . . .	130
4.7	Alcaloïdes . . . . .	135
4.8	Macrolides . . . . .	137
4.8.1	Epothilone . . . . .	137
4.8.2	Erythromycine . . . . .	137
4.8.3	Avermectine . . . . .	139
4.9	Anthracyclines . . . . .	139
	Bibliographie . . . . .	140
<b>5</b>	<b>Dérivés fluorés d'acides <math>\alpha</math>-aminés et de protéines</b>	<b>147</b>
5.1	Acides aminés aliphatiques fluorés . . . . .	148
5.1.1	Alanines . . . . .	148
5.1.2	Valines, leucines et isoleucines . . . . .	153
5.1.3	Prolines . . . . .	155
5.2	Acides aminés aromatiques : Phénylalanine, Tyrosine, Histidine, Tryptophane . . . . .	156
5.3	Acides aminés fonctionnels fluorés . . . . .	158
5.3.1	Sérines et thréonines . . . . .	158
5.3.2	Acides aspartiques et asparagines . . . . .	160
5.3.3	Acides Glutamiques et Glutamines . . . . .	162
5.3.4	Lysine, Ornithine, Arginine . . . . .	163
5.3.5	Cystéines et méthionines . . . . .	164
5.4	Acides aminés $\alpha$ -fluoroalkylés . . . . .	166
5.4.1	Acides aminés mono- et difluorométhylés . . . . .	166
5.4.2	Acides aminés $\alpha$ -trifluorométhylés . . . . .	168
5.5	Incorporation d'acides aminés fluorés dans des peptides ou des protéines . . . . .	172
5.5.1	Polypeptides . . . . .	172
5.5.2	Protéines . . . . .	174
	Bibliographie . . . . .	176
<b>6</b>	<b>Dérivés fluorés saccharidiques</b>	<b>183</b>
6.1	Fluorures de glycosyle . . . . .	184
6.2	Analogues mono- et difluorés de sucres . . . . .	184
6.2.1	Furanoses et nucléosides fluorés . . . . .	184
6.2.2	Pyranoses fluorés . . . . .	194
6.3	Dérivés fluorométhylés de sucres . . . . .	199
6.3.1	Composés difluorovinylés . . . . .	200
6.3.2	Difluorométhylène- <i>C</i> -glycosides . . . . .	202
6.3.3	<i>C</i> -Difluorométhyl glycosides . . . . .	204
6.3.4	Sucres trifluorométhylés . . . . .	206

6.4	Sucres perfluoroalkylés . . . . .	213
6.4.1	Préparation de sucres <i>C</i> -perfluoroalkylés . . . . .	214
6.4.2	Glycosydes <i>O</i> - et <i>S</i> -fluoroalkylés . . . . .	215
6.4.3	Applications des sucres fluoroalkylés amphiphiles . . . . .	218
	Bibliographie . . . . .	222
<b>7</b>	<b>Inhibition d'enzymes par des composés fluorés</b>	<b>229</b>
7.1	Analogues de substrat . . . . .	231
7.1.1	Le fluor remplace un hydrogène impliqué dans le cycle catalytique . . . . .	231
7.1.2	Le fluor remplace un hydroxyle . . . . .	235
7.1.3	Analogues fluorés de substrat dans lesquels le fluor n'est pas directement impliqué dans l'inhibition . . . . .	237
7.2	Déstabilisation d'intermédiaires réactionnels ou d'états de transition de processus enzymatiques par des groupes fluorés . . . . .	249
7.2.1	Transfert de prényle . . . . .	249
7.2.2	Inhibition de glycosidases et glycosyltransférases . . . . .	250
7.2.3	Inhibition de l'UDP-GlcNAc énonpyruvyl transférase (MurZ) . . . . .	252
7.2.4	Enol Pyruvate Shikimate Phosphate Synthase (EPSPS) . . . . .	253
7.3	Inhibiteurs analogues de l'état de transition : cétones di- et trifluorométhylées . . . . .	254
7.3.1	Enzymes à sérine . . . . .	255
7.3.2	Inhibition d'aspartyl protéases . . . . .	259
7.3.3	Inhibition de métalloprotéases . . . . .	262
7.3.4	Cystéine protéases et enzymes à thiol . . . . .	263
7.4	Inhibiteurs basés sur le mécanisme – substrats-suicides . . . . .	265
7.4.1	Inhibition d'enzymes à phosphate de pyridoxal . . . . .	266
7.4.2	Inhibition des monoamine oxydases . . . . .	267
7.4.3	D-Ala-D-Ala dipeptidase (VanX) . . . . .	271
7.4.4	Inhibition de la ribonucléotide diphosphate réductase . . . . .	271
7.4.5	Inhibition de la S-adénosylhomocystéine hydrolase (SAH hydrolase) . . . . .	272
7.4.6	Inhibition de la cytidine-5'-diphosphate-D-glucose 4,6-déshydratase (CDP D-glucose 4,6-déshydratase) . . . . .	273
7.4.7	Autres inhibiteurs irréversibles . . . . .	275
7.5	Inhibiteurs fluorés dont le mécanisme d'action n'est pas élucidé . . . . .	275
7.5.1	Inhibition de la stéroïde C <sub>17(20)</sub> lyase . . . . .	275
7.5.2	Phosphatidylinositol phospholipase C (PI-PLC) . . . . .	276
7.5.3	Inhibition de la protéine de transfert des esters de cholestéryle (CEPT) . . . . .	276

7.5.4	$\beta$ -Fluoro polyamines : inhibiteurs de la biosynthèse des polyamines . . . . .	277
7.5.5	Inhibition de la biosynthèse du cholestérol . . . . .	278
	Bibliographie . . . . .	280
<b>8</b>	<b>Composés fluorés utilisés comme médicaments</b>	<b>287</b>
8.1	Antitumoraux et antiviraux . . . . .	288
8.1.1	Nucléosides fluorés . . . . .	288
8.1.2	Autres antitumoraux et antiviraux . . . . .	290
8.2	Anti-infectieux . . . . .	293
8.2.1	Antibiotiques fluorés . . . . .	293
8.2.2	Antifongiques . . . . .	296
8.2.3	Médicaments antiparasitaires . . . . .	300
8.3	Médicaments du système nerveux central . . . . .	302
8.3.1	Neuroleptiques . . . . .	302
8.3.2	Antidépresseurs . . . . .	305
8.3.3	Anxolytiques et sédatifs (benzodiazépines) . . . . .	305
8.3.4	Autres médicaments du système nerveux . . . . .	307
8.4	Médicaments des maladies inflammatoires et/ou immunitaires	308
8.4.1	Fluorocorticoïdes . . . . .	309
8.4.2	Autres antiallergiques : antagonistes des récepteurs histaminiques H <sub>1</sub> . . . . .	315
8.4.3	Médicaments de l'asthme et de l'insuffisance respiratoire . . . . .	316
8.4.4	Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) fluorés . . . . .	317
8.5	Médicaments du système cardiovasculaire . . . . .	319
8.5.1	Hypolipémiants . . . . .	319
8.5.2	Antihypertenseurs . . . . .	321
8.5.3	Anti-arythmiques (antagonistes des canaux sodiques)	322
8.5.4	Anticoagulants . . . . .	323
8.6	Médicaments du système digestif . . . . .	323
8.7	Médicaments hormonaux . . . . .	325
8.7.1	Anti-androgènes . . . . .	326
8.7.2	Anti-œstrogènes . . . . .	326
8.7.3	Progestatifs . . . . .	327
8.7.4	Médicaments de l'hypertrophie bénigne de la prostate	327
8.7.5	Hypercalcémiants . . . . .	328
8.8	Divers . . . . .	328
8.9	Composés hautement fluorés utilisés en thérapeutique . . . . .	330
8.9.1	Anesthésiques volatils . . . . .	330
8.9.2	Utilisations thérapeutiques des perfluorocarbures . . . . .	334
8.10	Motifs fluorés originaux en chimie médicinale . . . . .	336
8.10.1	<i>Gem</i> -di(fluorométhyle) . . . . .	336
8.10.2	Cétones $\alpha$ -fluorées . . . . .	337

8.10.3	Perfluoroalkylcarbinols . . . . .	337
8.10.4	Fluorocyclopropanes . . . . .	338
8.10.5	Trifluorométhyl et difluorométhyl éthers . . . . .	339
8.10.6	Composés fluoroalkylés . . . . .	341
	Bibliographie . . . . .	342
	<b>Annexe : Noms de spécialité des principes actifs (DCI)</b>	<b>346</b>
	<b>Glossaire</b>	<b>353</b>
	<b>Index</b>	<b>357</b>

# Chapitre 1

## Généralités sur les propriétés structurales, physiques et chimiques des composés fluorés

CE PREMIER CHAPITRE EST CONSACRÉ aux effets sur les propriétés physiques et chimiques induites par la substitution d'atomes d'hydrogène par des atomes de fluor dans une molécule organique. Bien évidemment ces modifications de propriétés physicochimiques jouent un rôle important dans le comportement de la molécule lorsqu'elle est placée dans un environnement biologique.

S'il est vrai que ces effets peuvent être relativement modestes sur le plan des propriétés physiques dans le cas des molécules relativement peu fluorées, objet de la chimie bioorganique ou de la chimie médicinale, ils sont significatifs, comme nous le verrons plus loin, sur le plan de la réactivité chimique. En revanche, ces effets sont extrêmement importants dans le cas des composés hautement fluorés, qui ne sont que peu abordés dans cet ouvrage, bien qu'ils aient conduit aussi à des applications biomédicales importantes (matériaux et polymères biocompatibles, tensioactifs, transporteurs de gaz, anesthésiques, etc.). Nous les aborderons cependant dans ce chapitre pour mieux appréhender le cas des molécules peu fluorées.

### 1.1 Effets structuraux

La plupart des effets induits par la présence d'atomes de fluor dans une molécule résultent de la structure et des propriétés atomiques fondamentales de l'atome de fluor (tableau 1.1). Avec sa structure électronique  $1s^2 2s^2 2p^5$ , l'atome de fluor possède des propriétés très spécifiques comme l'indiquent les valeurs extrêmes des paramètres atomiques présentés dans le tableau 1.1.

TAB. 1.1 – Paramètres atomiques de l'atome de fluor [1–3].

Atome	Potentiel d'ionisation (kcal.mol <sup>-1</sup> )	Affinité électronique (kcal.mol <sup>-1</sup> )	Polarisabilité atomique (Å <sup>3</sup> )	Rayon de Van der Waals (Å)	Électronégativité de Pauling X <sub>p</sub>
H	313,6	17,7	0,667	1,20	2,20
F	401,8	79,5	0,557	1,47	3,98
Cl	299,0	83,3	2,18	1,75	3,16
Br	272,4	72,6	3,05	1,85	2,96
I	241,2	70,6	4,7	1,98	2,66
C	240,5	29,0	1,76	1,70	2,55
N	335,1	-6,2	1,10	1,55	3,04
O	314,0	33,8	0,82	1,52	3,44

Il résulte du potentiel d'ionisation très élevé [1] et de la faible polarisabilité [2] de l'atome de fluor que les composés fluorés ne peuvent avoir que des interactions intermoléculaires faibles. Ainsi les composés perfluoroalkylés ont des énergies de surface, des constantes diélectriques et des indices de réfraction très faibles.

La très grande électronégativité de l'atome de fluor [3], sa petite taille, l'excellent recouvrement de ses orbitales 2s ou 2p avec les orbitales correspondantes du carbone, la présence de trois paires non liantes, font qu'un atome de fluor porté par un carbone est toujours, sur le plan inductif, un substituant électroattracteur, et que les liaisons sont fortement polarisées du carbone sp<sup>3</sup> ( $\delta^+$ ) vers le fluor ( $\delta^-$ ). Ce caractère, joint à la faible polarisabilité de l'atome de fluor, implique que la liaison carbone-fluor possède un caractère ionique relativement important, et lui confère une énergie supérieure à celle des liaisons entre le carbone et les autres halogènes.

La nature dipolaire de la liaison C-F dans les composés partiellement fluorés confère un caractère polaire à ces molécules [4a]. Leurs propriétés physiques pourront donc être assez différentes non seulement de celles des hydrocarbures, mais aussi de celles des composés perfluorés correspondants.

*En résumé, les effets de la fluoration sur les propriétés moléculaires résultent de la combinaison des caractéristiques atomiques de l'atome de fluor : grande électronégativité, petite taille, un excellent recouvrement de ses orbitales 2s ou 2p avec les orbitales correspondantes du carbone, et liaison très forte avec le carbone.*

## 1.2 Propriétés physiques

### 1.2.1 Point d'ébullition

Les molécules hautement fluorées sont des composés non polaires, faiblement polarisables, n'induisant donc que de faibles interactions intra- et

TAB. 1.2 – Comparaison des propriétés physiques de *n*-hexanes : perfluoré, hémifluoré et non fluoré [1].

Propriétés	C <sub>6</sub> F <sub>14</sub>	CF <sub>3</sub> (CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> H	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>
bp (°C)	57	64	69
Chaleur de vaporisation $\Delta H_v$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	6,7	7,9	6,9
Température critique Tc (°C)	174	200	235
Densité d <sup>25</sup> (g.cm <sup>3</sup> )	1,672	1,265	0,655
Viscosité $\eta^{25}$ (cP)	0,66	0,48	0,29
Tension superficielle $\gamma^{25}$ (dyn.cm <sup>-1</sup> )	11,4	14,3	17,9
Compressibilité $\beta$ (10 <sup>-6</sup> atm <sup>-1</sup> )	254	198	150
Indice de réfraction n <sub>D</sub> <sup>25</sup>	1,252	1,292	1,372
Constante diélectrique $\epsilon$	1,69	5,99	1,89

intermoléculaires. De ce fait, les perfluorocarbures se comportent comme des liquides presque idéaux, fortement compressibles, avec des tensions de vapeur très élevées. À titre d'exemple, le tableau 1.2 reporte les propriétés physiques du perfluorohexane, de l'heptafluorohexane et de l'hexane [1]. On remarquera l'effet du caractère polaire du composé hémifluoré, le heptafluorohexane, sur la valeur de la constante diélectrique.

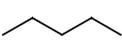
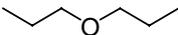
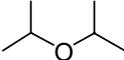
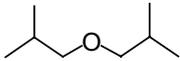
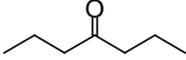
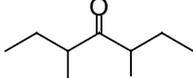
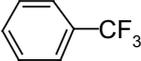
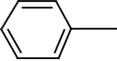
À de rares exceptions près, les points d'ébullition des composés perfluorés, fonctionnels ou non, sont systématiquement inférieurs à ceux de leurs analogues hydrocarbonés (tableau 1.3). Contrairement à ce qui est observé avec ces derniers, le degré de ramification n'a qu'un effet négligeable sur le point d'ébullition. Ainsi le perfluoroisopentane a un point d'ébullition voisin de celui du *n*-perfluoropentane, alors que celui de l'isopentane est très inférieur à celui du *n*-pentane.

Il est remarquable de constater qu'un perfluorocarbure bout seulement 25 à 30 °C plus haut que le gaz rare de même masse moléculaire. Ceci illustre bien le caractère de fluide « idéal » de ces composés, qui résulte des faibles interactions intermoléculaires.

Alors que le point d'ébullition des chloro- et bromométhanés croît systématiquement avec le nombre d'atomes d'halogène, cette corrélation n'existe pas dans le cas des fluorométhanés : le point d'ébullition croît de CH<sub>4</sub> à CH<sub>2</sub>F<sub>2</sub> puis décroît jusqu'à CF<sub>4</sub> (tableau 1.4). Il existe en fait un parallélisme entre points d'ébullition et moments dipolaires. Un composé partiellement fluoré présentera des interactions intermoléculaires non négligeables d'autant plus que son moment dipolaire sera important (tableau 1.5).

Les composés fluorés, même peu fluorés, ont une tension de vapeur importante par rapport à celle de leurs analogues hydrocarbonés. Les composés fluorés sont souvent extrêmement volatils, même lorsque le point d'ébullition est relativement élevé. La manipulation de composés fluorés nécessite une

TAB. 1.3 – Effet de la fluoration sur le point d'ébullition [1].

					
Eb (°C)	"F"	29,3	30,1	29,5	
	"H"	36,1	27,9	9,5	
					
Eb (°C)	"F"	144		53	
	"H"	174		81	
					
Eb (°C)	"F"	56		54	
	"H"	90		69	
					
Eb (°C)	"F"	111		98	
	"H"	142		122	
					
Eb (°C)	"F"	75		72	
	"H"	143,5		123,7	
Eb (°C)	CF <sub>3</sub> -COOH	78	CCl <sub>3</sub> -CF <sub>3</sub>	43	 105
	CH <sub>3</sub> -COOH	118	CCl <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	75	 112

TAB. 1.4 – Points d'ébullition des halogénométhane [1].

Eb (°C)		Eb (°C)		Eb (°C)	
CH <sub>4</sub>	-161	CH <sub>4</sub>	-161	CH <sub>4</sub>	-161
CH <sub>3</sub> F	-78,6	CH <sub>3</sub> Cl	-42,2	CH <sub>3</sub> Br	3,6
CH <sub>2</sub> F <sub>2</sub>	-51,6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40,1	CH <sub>2</sub> Br <sub>2</sub>	98,2
CHF <sub>3</sub>	-82,2	CHCl <sub>3</sub>	61,3	CHBr <sub>3</sub>	149,5
CF <sub>4</sub>	-128	CCl <sub>4</sub>	98,2	CBr <sub>4</sub>	189,5

attention particulière de la part du chimiste de synthèse pour l'isolement des produits mais aussi pour d'éventuelles toxicités par inhalation.

Levocabastine, 315  
 Levofloxacin, 295, 297  
 Liaison C-F, 2, 10, 12, 81, 235  
 Liaison hydrogène, 10, 14, 15, 81, 239  
 Lidoflazine, 322  
 Linézolide, 296, 299  
 Lipophilie, 7, 84, 340  
 Loflazépat, 306  
 Log P, 8, 10, 84  
 Loméfloxacine, 295, 297  
 Lomérizine, 322  
 Lubiprostone, 130, 337  
 Lumaracoxib, 319  
 Lysine (analogues fluorés), 163

**M**

Mabutérol, 316  
 MaxiPost (R), 31, 32  
 Méfloquine, 300, 301  
 Melpérone, 302, 303  
 Métabolisme hydrolytique, 92, 113, 172, 185  
 Métabolisme oxydatif, 89, 113, 137, 172, 328, 331, 340  
 Métalloprotéases, 262  
 Méthionine (analogues fluorés), 165, 172, 174  
 Methotrexate (analogues fluorés), 164  
 Michael (addition de, accepteur de), 66, 98, 108, 153, 265, 272, 274  
 Midalozépam, 306  
 Mizolastine, 315  
 Monoamine oxydase (MAO) (inhibition de), 267  
 Monofluoroacétique (dérivés de l'acide), 33, 34, 103, 104, 230  
 Monofluoroalanine, 148, 267, 268  
 Monofluorophosphonates, 95, 117, 239, 242, 244, 276  
 Morniflumate, 318  
 Mosapride, 324  
 Moxifloxacin, 294  
 Mur Z (voir UDP-GlcNAc énoylpyruvyl transférase)

**N**

Nadifloxacin, 297  
 Navelbine, 135, 290  
 Nebivolol, 321  
 Neuroleptiques, 302  
 NF- $\kappa$ B, 309, 317  
 NFSI (F-N-sulfonimide), 31, 162, 296  
 Nilutamide, 326  
 Nitisosome, 324  
 NO Synthase, 309  
 Norfloxacine, 294  
 Norleucine (analogues fluorés), 153  
 Norvaline (analogues fluorés), 153, 173, 175  
 Nucléocidine, 104, 184  
 Nucléosides (et analogues fluorés de), 31, 36, 104, 184, 240, 272, 288, 289

**O**

O-CF<sub>3</sub>, 84, 215, 277, 308, 339  
 Ofloxacin, 297  
 O-Fluoroalkyl glycosides, 216, 217, 218  
 Olamufloxacin, 297  
 Oxaflozane, 305  
 Oxaflumazine, 303  
 Oxygent, 219, 335

**P**

Paclitaxel (voir Taxol)  
 Pantoprazole, 324  
 Parafutizide, 321  
 Paraméthasone, 309, 310  
 Paroxétine, 305  
 Pazufloxacin, 297  
 PDT (Thérapie PhotoDynamique), 122, 124  
 Péfloxacine, 293, 295  
 Penfluridol, 304  
 Pentafluoroéthyllithium, 66, 151, 338  
 Perfluoroalcane, 3, 5, 11, 14, 334  
 Perfluoroalkylation, 66, 151, 214, 215, 216  
 Perfluoroalkylsilanes, 49, 214  
 Perfluorocarbures, 3, 5, 11, 14, 334

- Peroxisome Proliferator-Activated  
Factor g (PPAR), 318, 321
- PET (tomographie d'émission  
de positons), 148, 156, 196,  
330
- PGDF, 239
- Phénylalanine (analogues fluorés),  
157, 158, 159, 172, 175
- Phénylpyruvate tautomérase  
(inhibition de), 235
- Phéromones (analogues fluorés), 131,  
132, 255
- Phosphatases, 95, 133, 238
- Phosphate de pyridoxal (enzymes à)  
(PLP), 98, 151, 266
- Phosphatidyl inositol, 199, 236, 239,  
276
- Phosphatidylinositol phospholipase C  
(PI-PLC), 236, 276
- Phosphoénol pyruvate, 253
- Phosphoglycérate kinase (PGK), 240
- Phospholipase A2 (PLA2), 256, 275,  
309
- Pimozide, 304
- Pipampérone, 303
- Pitavastatine, 320
- pKa, 14, 15, 82, 85, 155, 278, 279
- Pléconaril, 293
- Polyamines (biosynthèse), 277, 279,  
302
- Porphyrines (analogues fluorés), 122,  
124
- Posoconazole, 299
- Prényle (transfert de), 97, 249
- Progabide, 307
- Proline 4-Fluoro, 155, 175
- Prolines (analogues fluorés), 155, 156,  
175
- Prolylamides, 175, 246
- Prostacycline, 92, 129
- Prostaglandines, 92, 125, 129, 130,  
309, 316, 321, 337
- Prostanoides PGI<sub>2</sub>, PGI<sub>1</sub>, 128, 129,  
130
- Protéases (inhibiteurs de), 54, 94, 96,  
246, 248, 254, 257, 258, 260,  
293
- Protéine de transfert des esters  
de cholestéryle (CEPT),  
276
- Protéine phosphotyrosine  
phosphatase 1B, 239
- Prozac, 305
- Prulifloxacine, 297
- PR-VIH (inhibition de), 249, 260, 293
- Purine nucléoside phosphorylase  
(PNP) (inhibiteurs de), 239
- Pyréthrinoides (analogues fluorés), 65,  
134
- ## Q
- Quazazépam, 306
- ## R
- Radicaux fluorés, 22, 23, 50
- Ramatroban, 316
- Réactifs N-F (voir aussi Sélectfluor  
et NFSI), 31, 162, 296, 337
- Récepteur 5-HT (ligands), 87, 302,  
304, 305, 308, 321, 323, 324
- Récepteurs adrénergiques (ligands),  
316, 321, 328
- Récepteurs de l'Histamine  
(ligands des), 315
- Récepteurs dopaminergiques  
(ligands), 302, 304
- Récepteurs du GABAA (ligands), 305,  
307, 333, 338
- Reformatsky, 40, 45, 118, 128, 162,  
164, 189, 198, 202, 265
- Rénine (inhibition de), 248, 249, 259
- Rétinal (et dérivés fluorés), 116, 117
- Rétinoïdes, 116
- Ribonucléotide diphosphate réductase  
(RDPR), 188, 201, 271, 288
- Riluzole, 308, 340
- Rispéridone, 304
- RMN 19F, 115, 121, 124, 156, 172, 175,  
221
- Rofléponide, 310
- Roflumilast, 341
- Rosuvastatine, 319