

# Le fluor : un élément incontournable en chimie médicinale

Jean-Pierre Bégué et Danièle Bonnet-Delpon

**Résumé** Les propriétés intrinsèques de l'atome de fluor confèrent aux molécules organofluorées des propriétés uniques, qui sont de plus en plus exploitées dans le domaine pharmaceutique. L'effet du fluor est illustré par quelques exemples sélectionnés en chimie médicinale.

**Mots-clés** Fluor, médicaments, inhibiteurs d'enzyme, métabolisme, antitumoraux.

**Abstract** Fluoroorganic compounds exhibit unique properties and their potential is increasingly being exploited in the pharmaceutical fields. Along these lines, it is shown how fluorine is involved in medicinal chemistry through some selected examples, with a special focus on effects on metabolism and design of enzyme inhibitors.

**Keywords** Fluorine, drug design, enzyme inhibitor, metabolism, antitumor.

Henri Moissan isole le fluor élémentaire en 1886 et reçoit le prix Nobel pour cette découverte vingt ans plus tard. C'est à la Faculté de Pharmacie de Paris, un lieu apparemment non destiné à de tels travaux, que Moissan menait ces études fondamentales. Il ne pouvait imaginer les retombées de la découverte du fluor, et les applications importantes survenues par la suite dans de très nombreux domaines. Un siècle plus tard, l'apport de la chimie du fluor dans le domaine des sciences de la vie, et en particulier en chimie médicinale, est capital. Cette histoire est assez édifiante dans le débat entre recherche fondamentale et recherche finalisée.

## L'essor de la chimie médicinale du fluor

Pendant des décennies, le fluor élémentaire est resté une curiosité de laboratoire. Seuls ses dérivés inorganiques faisaient l'objet d'études, avec toutefois déjà des applications industrielles comme la métallurgie de l'aluminium. C'est un hasard, et non la programmation de la recherche, qui a déclenché le véritable développement de la chimie du fluor, en particulier en chimie organique. Cet essor est en effet une conséquence directe du projet Manhattan, décidé pendant la Seconde Guerre mondiale, destiné à mettre au point l'arme nucléaire aux États-Unis. Un enrichissement isotopique de l'uranium naturel en isotope radioactif était nécessaire pour mener à bien le projet. Le procédé d'enrichissement choisi, la diffusion gazeuse, nécessitait de disposer de l'uranium sous forme de gaz. L'hexafluorure d'uranium ( $UF_6$ ) fut choisi, et pour sa production en tonnage important, l'acide fluorhydrique et le fluor élémentaire se devaient d'être disponibles à l'échelle industrielle. L'industrie du fluor pouvait alors naître. De puissantes sociétés, comme DuPont de Nemours, ont très vite tiré parti de ces nouvelles possibilités. Grâce à d'énormes efforts de recherche fondamentale et technologique, un nouveau domaine était né : la chimie de dérivés hautement fluorés. L'une des premières applications a été le développement de nouveaux matériaux aux propriétés exceptionnelles, et certains polymères fluorés sont

connus de tous sous leurs noms de marque (Teflon®, Tefal®, Gore-Tex®, etc.).

La chimie organique et bioorganique du fluor n'a émergé qu'au début des années 1950. En deux ou trois ans, des découvertes essentielles ont été réalisées : les anesthésiques généraux fluorés, les propriétés antitumorales du fluorouracile, et surtout les extraordinaires effets biologiques résultant de l'introduction du fluor dans les corticostéroïdes, découverts par Josef Fried [1] (figure 1). Les propriétés

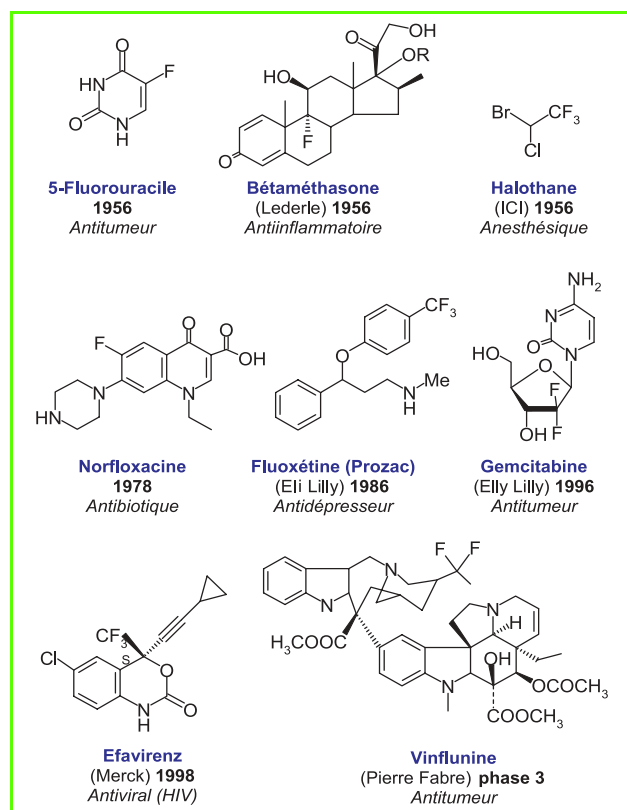


Figure 1 - Quelques étapes en chimie médicinale du fluor.

biologiques du fluorouracile et celles des fluorocorticoïdes montraient que la présence d'un seul atome de fluor dans une molécule pouvait profondément modifier le comportement d'une molécule vis-à-vis de son environnement biologique. Ce fut une étape conceptuelle déterminante. Tous ces composés sont encore des médicaments majeurs.

Malgré ces remarquables découvertes, la chimie médicinale du fluor n'a pas connu immédiatement l'engouement attendu, et les efforts sont restés plus orientés vers la chimie des matériaux que vers la chimie bioorganique. Cette attitude s'explique peut-être par le fait qu'une source traditionnelle d'inspiration des chimistes organiciens est la Nature, or il n'existe quasiment pas de composés naturels organofluorés [2]. Le seul connu à l'époque, l'acide fluoroacétique, est un poison violent, ce qui n'engendrait probablement pas de grandes motivations. Il a fallu attendre les années 1970 pour que la chimie organique du fluor connaisse une véritable expansion. Les progrès énormes réalisés en méthodologie de synthèse ont rendu accessibles des molécules de plus en plus variées et complexes, et ont ainsi permis l'essor rapide de la chimie médicinale du fluor. Son importance est largement illustrée par le nombre exceptionnel de médicaments fluorés actuellement sur le marché pharmaceutique ou en développement. Ainsi, les parts de marché des composés fluorés sont passées de 2 % en 1970 à 8 % en 1980, 13 % en 1990, et 18 % en 2000, avec six produits dans le « top 12 ».

Il faut souligner qu'outre les domaines les plus divers de la pharmacopée, les composés fluorés sont également très présents dans le domaine des matériaux biocompatibles et dans le domaine phytosanitaire. Ils représentent ainsi près de 50 % du marché en agrochimie (3 % en 1970, 10 % en 1980, 28 % en 1990).

## Les effets du fluor

Cette courte revue présente un aperçu des effets potentiels de la présence d'atomes de fluor sur l'activité biologique d'une molécule et tente, par quelques exemples, d'expliquer l'importance des composés fluorés en chimie médicinale. La notion d'« effet du fluor » englobe un grand nombre de phénomènes, et malgré la quantité croissante de données acquises, de nombreuses questions sur le rôle du fluor se posent encore, cinquante ans après les premières découvertes de médicaments fluorés. La compréhension et la rationalisation des phénomènes sont actuellement encore fragmentaires, mais les efforts actuels permettent une progression rapide.

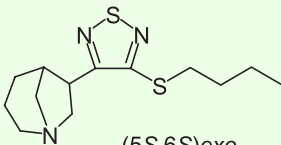
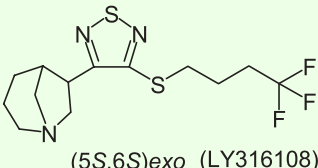
La plupart des stratégies permettant d'exploiter, en chimie médicinale, les propriétés de l'atome de fluor dans une molécule reposent sur sa taille et sa très grande électronégativité. En effet, sa petite taille permet à une molécule peu fluorée d'être reconnue par la macromolécule cible du substrat naturel. D'autre part, l'électronégativité confère une très grande force à la liaison C-F, ce qui a pour conséquence une plus grande inertie chimique que la liaison C-H. Ainsi, le fluor est souvent introduit à la place d'un hydrogène d'une molécule bioactive pour bloquer un site métaboliquement sensible. Dans d'autres stratégies, les caractéristiques de l'atome de fluor, ou de groupes fluoroalkyles comme par exemple le trifluorométhyle, sont utilisées pour moduler les propriétés physico-chimiques et structurales de la molécule.

Ainsi, la distribution électronique, l'acidité de la molécule, les liaisons hydrogène, l'hydrophobicité et la conformation de la molécule sont affectées [3-5]. Ces modulations sont utilisées pour augmenter l'affinité du principe actif avec la protéine cible et pour favoriser les phénomènes de transport. Nous tenterons d'illustrer ces différents concepts à l'aide d'exemples significatifs.

## La stabilité métabolique

La stabilité métabolique d'une substance active (ou médicament) est l'un des facteurs clés qui détermine sa biodisponibilité, c'est-à-dire la possibilité d'atteindre sa cible biologique. Une molécule exogène doit être absorbée, et pour cela franchir de multiples barrières : intestinale, hémato-encéphalique, cellulaires... Dès qu'elle pénètre dans l'organisme, la molécule subit des processus qui tendent à son élimination. L'oxydation par les enzymes du foie (enzymes à cytochromes P450), la formation de glycoconjugués pour l'élimination rénale et l'hydrolyse par le milieu acide de l'estomac dans le cas de l'administration orale, sont les voies principales qui diminuent la concentration d'une molécule exogène. On conçoit donc que renforcer la stabilité métabolique est un but essentiel pour favoriser l'action d'un médicament sans augmenter les doses administrées. Ainsi, le *tableau I* montre l'exemple d'un ligand de récepteur muscarinique où le remplacement du groupe  $\text{CH}_3$  par un groupe  $\text{CF}_3$  n'altère pas l'affinité pour le récepteur, mais protège ce site de l'hydroxylation par les enzymes à cytochrome P450. La concentration plasmatique de la molécule est largement augmentée [6].

Tableau I - Effet de la substitution par des atomes de fluor sur le métabolisme oxydatif : concentration plasmatique d'un analgésique muscarinique LY316108 [6].

	Ki (nM) (récepteur M)	Concentration plasmatique (ng/kg) (après 1 h, 30 mg/kg p.o.)
 (5S,6S)exo	0,45	21
 (5S,6S)exo (LY316108)	0,40	805

D'autre part, par son effet électroattracteur, un substituant fluoré défavorise le développement d'une charge positive sur un carbone voisin. Cette propriété est bien exploitée dans les exemples reportés en *figures 2* et *3*. Les processus hydrolytiques de métabolisation du ddl et du ddA (*figure 2*) ou du glycal de l'artémisinine (*figure 3*) impliquent la formation d'ions oxonium. La présence d'un substituant fluoré en  $\alpha$ , ou même en  $\beta$ , ralentit la formation d'un tel intermédiaire, ce qui a pour effet l'amélioration de la biodisponibilité [7-8]. Dans le cas des dérivés d'artémisinine, il en résulte une extraordinaire augmentation de l'activité antipaludique *in vivo*, alors que les activités *in vitro* des composés fluorés et non fluorés sont comparables.

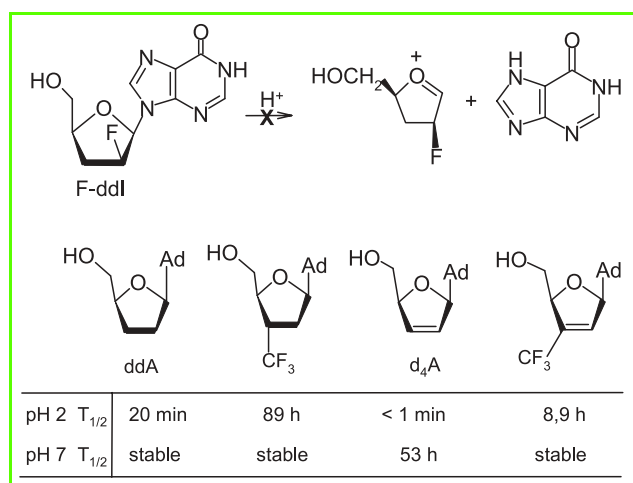


Figure 2 - Effet protecteur du fluor vis-à-vis du métabolisme hydrolytique : stabilité hydrolytique de dérivés fluorés du ddl et ddA [7].

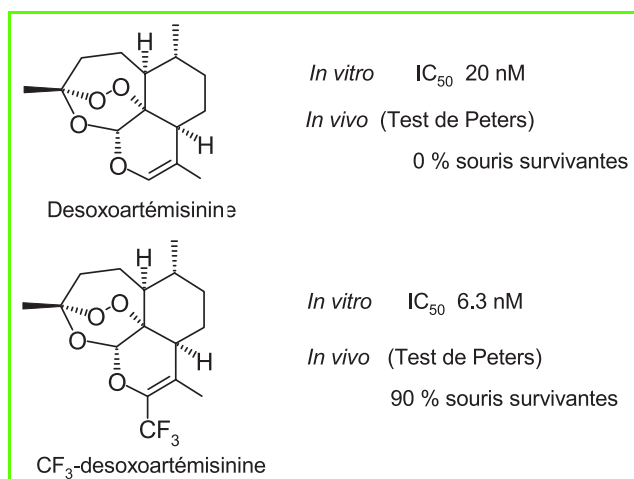


Figure 3 - Effet protecteur du fluor vis-à-vis du métabolisme hydrolytique : activité antipaludique de dérivés fluorés et non fluorés d'artémisinine [8].

La présence d'atomes de fluor peut également empêcher, en limitant le métabolisme oxydatif, la formation d'espèces réactives électrophiles qui sont souvent à l'origine de la toxicité d'un médicament.

### L'acidité ou la basicité

L'acidité ou la basicité d'une molécule est fortement affectée par la présence d'atomes de fluor [3]. Ainsi, le pKa d'acides ou d'alcools fluorés est réduit de plusieurs unités par la présence d'un groupe  $CF_3$  en  $\alpha$ . Cette acidité accrue a pour conséquence le renforcement des liaisons hydrogène (voir *tableau II*), ce qui peut contribuer à augmenter les interactions et donc l'affinité d'une substance active pour sa cible biologique. C'est le cas par exemple d'alcools  $\alpha$ -difluoro- ou trifluorométhylés [3-5].

Inversement, la basicité des amines est fortement réduite par la présence d'un groupe  $CF_3$  en  $\beta$ , et même en  $\gamma$ . Ainsi, une amine  $\beta$ - $CF_3$  n'est pas protonée à pH physiologique [5], ce qui influe bien entendu sur le transport et l'absorption de la molécule.

### La lipophilie

La lipophilie d'une molécule est un facteur qui joue également un rôle très important pour le transport et l'absorption. Le terme « lipophilie » est souvent mal approprié aux molécules fluorées qui sont en fait le plus souvent hydrophobes. Ces deux caractères vont cependant généralement de pair dans le cas des molécules non fluorées. En série aliphatique, les effets de la fluoration sont subtils, puisqu'elle peut à la fois engendrer une hydrophobicité et la création de dipôles favorables à une solubilité dans l'eau. En revanche, en série aromatique, l'introduction de substituants tels que  $CF_3$ ,  $O-CF_3$  ou  $S-CF_3$  augmente la lipophilie de la molécule. Cette approche est particulièrement développée dans le domaine de l'agrochimie où des molécules très lipophiles sont généralement recherchées. Au contraire, dans le domaine pharmaceutique, les molécules trop lipophiles sont le plus souvent exclues, en raison de leur mauvaise solubilité dans l'eau et d'une éventuelle toxicité. L'introduction d'atomes de fluor est donc plutôt utilisée pour moduler ou optimiser la lipophilie (log *P*).

### Les effets conformationnels

Induits par la présence d'atomes de fluor, les effets conformationnels résultent de multiples facteurs : effets stériques, liaisons hydrogène, effets hydrophobes, interactions dipôle/dipôle, répulsion électronique, effet gauche... Ils ont donc un rôle déterminant pour l'affinité avec la macromolécule, mais sont encore insuffisamment rationalisés. Ils devraient jouer un rôle important pour moduler l'affinité d'un principe actif pour la protéine cible. Un exemple typique concerne l'augmentation de la cytotoxicité de taxoïdes, lorsque le phényle de la chaîne isosérine est remplacé par un groupe  $CF_3$  (*tableau III*). Des études conformationnelles ont démontré que ce remplacement modifie fortement l'équilibre conformationnel des taxoïdes en milieu hydrophile, sans qu'il soit possible, bien sûr, d'en déduire que cet effet est responsable d'une meilleure activité antitumorale [9].

### La conception d'inhibiteurs d'enzymes

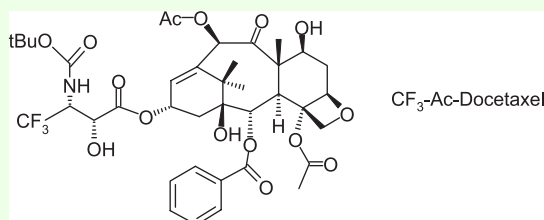
L'utilisation de « l'effet du fluor » dans la conception d'inhibiteurs d'enzymes est une autre stratégie importante en chimie médicinale. Dans la mesure où l'atome de fluor ou d'autres groupements fluorés sont capables de mimer stériquement et électroniquement diverses fonctions (H, OH, O-R, etc.) tout en induisant une réactivité chimique différente, des analogues fluorés de substrats d'enzymes ont été conçus pour interférer avec les processus biologiques. L'inhibition de la thymidilate synthase par le 5-fluorouracile est l'exemple le plus fameux de cette approche [3-4]. Depuis, les chimistes médicaux se sont illustrés, par leur créativité et

Tableau II - pKa et caractère donneur ( $\alpha_2^H$ ) et accepteur ( $\beta_2^H$ ) de liaison hydrogène d'alcools et d'amines fluorés.

	pKa	$\alpha_2^H$	$\beta_2^H$
$CH_3-CH_2-OH$	15,9	0,33	0,44
$CF_3-CH_2-OH$	12,4	0,57	0,18
$CH_3-CH_2-NH_2$	10,7	0	0,70
$CF_3-CH_2-NH_2$	5,9	0	0,36

Tableau III -Activité antitumorale (IC<sub>50</sub> en nM) du paclitaxel (Taxol®), du docetaxel (Taxotère®) et de l'acétyl CF<sub>3</sub>-docetaxel sur plusieurs lignées de cellules tumorales [9].

IC<sub>50</sub>: concentration qui inhibe 50 % de la croissance des lignées cellulaires humaines : A-121 (cancer ovarien), A-549 (cancer du poumon non à petites cellules - par opposition à cancer du poumon à petites cellules), HT-29 (cancer du colon), MCF-7 (cancer mammaire), MCF-7-R (cancer mammaire résistant à l'adriamycine).



	A-121 (ovaire)	A-549 (NSCLC)	HT-29 (colon)	MCF-7 (sein)	MCF-7-R (sein)
Paclitaxel (Taxol®)	6,3	3,6	3,6	1,7	300
Docetaxel (Taxotère®)	1,2	1,0	1,2	1,0	235
CF <sub>3</sub> -Ac-Docetaxel	0,3	0,2	0,4	0,2	17

leur savoir-faire, dans ce domaine de conception rationnelle, dont voici quelques exemples :

- Les trifluorométhylcétone ont été conçues comme inhibiteurs d'enzymes hydrolytiques. La grande électrophilie du carbonyle des trifluorométhylcétone stabilise les intermédiaires tétraédriques résultant de l'addition de nucléophiles. Lorsque ce nucléophile est l'hydroxyle du site actif d'une estérase ou d'une protéase à sérine, cet intermédiaire tétraédrique très stable mime l'état de transition de la réaction enzymatique. Ne pouvant évoluer vers les produits d'hydrolyse, il bloque l'enzyme. Les trifluorométhylcétone sont des inhibiteurs très puissants de ces enzymes hydrolytiques [3-4, 10].

- La présence d'atomes de fluor dans un pseudo-substrat est capable de défavoriser la formation d'un état de transition cationique dans une réaction enzymatique, ce qui peut provoquer l'inhibition irréversible de l'enzyme. Cette stratégie est fructueuse pour l'inhibition de glycosidases et de glycosyltransférases [3, 11].

- Les fluorophosphonates sont des exemples légèrement différents de cette stratégie. Les phosphonates ont été développés comme analogues non sécables de phosphates, et donc comme inhibiteurs de phosphatases et de kinases. Cependant, le remplacement de l'oxygène du phosphate par un CH<sub>2</sub> s'accompagne d'une diminution de l'acidité, préjudiciable à l'affinité pour l'enzyme. Les fluorophosphonates ont été conçus pour augmenter l'activité inhibitrice. L'introduction d'atomes de fluor électroattracteurs permet de récupérer l'acidité perdue. Ainsi, les difluorophosphonates se sont révélés être de bien meilleurs inhibiteurs de protéine tyrosine kinases que les phosphonates non fluorés [3-4].

- « L'effet du fluor » occupe une place de choix dans la conception d'inhibiteurs irréversibles d'enzymes et de

« substrats-suicide » (« based-mechanism inhibitors »). Cette stratégie d'inhibition implique la transformation d'un pseudo-substrat, par l'enzyme elle-même, en une entité suffisamment réactive pour réagir avec un résidu du site actif avant diffusion. C'est le cas d'un substrat fluoré dans une réaction enzymatique impliquant le développement d'une charge négative sur un carbone voisin du fluor, et provoquant ainsi la β-élimination d'un ion fluorure (figure 4). Cette réaction engendre une espèce électrophile, de type accepteur de Michael, qui peut être très réactive vis-à-vis d'un nucléophile catalytique de l'enzyme et former un adduit. La conséquence en est l'inhibition irréversible de l'enzyme. Cette stratégie a été particulièrement développée pour inhiber des enzymes à phosphate de pyridoxal, telles que les racémasés d'acides aminés, les transférases, etc. [3-4]. Un exemple est l'inhibition, par la difluorométhyl ornithine (*eflornitine*), de l'ornithine décarboxylase, une enzyme clé de la biosynthèse des polyamines. C'est le seul médicament efficace dans le traitement de la phase cérébrale de la trypanosomiase (maladie du sommeil). La conception de substrats-suicide est également efficace pour l'inhibition d'autres enzymes comme les monoamine oxydases (MAO), la ribonucléotide diphosphate réductase (RDRP) avec le développement clinique de la *tezacitabine* actuellement en phase 3 pour le traitement de tumeurs [12]. Un autre exemple élégant est la conception d'un inhibiteur de la D-Ala-D-Ala dipeptidase microbienne, par introduction d'un groupe difluorométhyle en para d'un noyau phényle (figure 5) [13].

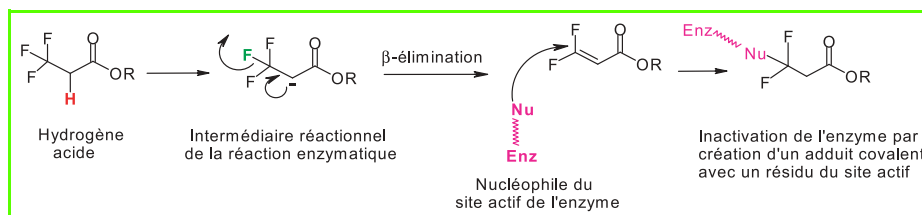


Figure 4 - Exemple d'inhibition irréversible d'enzyme par un « substrat-suicide » fluoré.

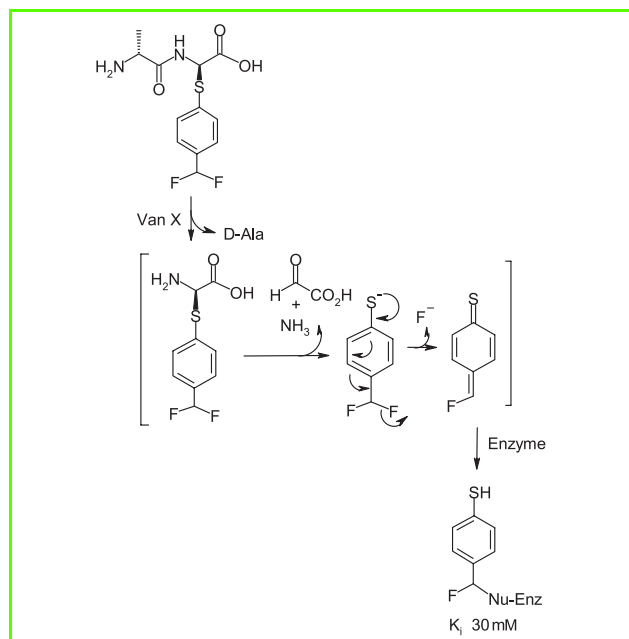


Figure 5 - Inhibition de la D-Ala-D-Ala dipeptidase par un substrat-suicide fluoré [13].

## Conclusion

Grâce aux progrès rapides de la chimie du fluor durant ces vingt dernières années, de nouvelles méthodologies puissantes de synthèse et des motifs structuraux fluorés originaux et variés sont disponibles. En conséquence, la conception de nouveaux médicaments, aux structures de plus en plus sophistiquées, en est facilitée. La compréhension des multiples effets sur le comportement biologique d'une molécule, induits par la présence d'atomes de fluor, s'affine également grâce à de nombreuses études dans des domaines biologiques variés. La chimie du fluor est devenue incontournable en chimie bioorganique et médicinale.

## Références

- [1] Fried J., Sabo E.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, p. 1455.
- [2] a) O'Hagan D., Harper D.B., *J. Fluorine Chem.*, **1999**, 100, p. 127 ;  
b) Dong C.J., Huang F.L., Deng H., Schaffrath C., Spencer J.B., O'Hagan D., Naismith J.H., *Nature*, **2004**, 427, p. 561.
- [3] Bégué J.-P., Bonnet-Delpon D., *Chimie bioorganique et médicinale du fluor*, EDP Sciences/CNRS Éditions, Paris, **2005**.
- [4] Edwards P.N., *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, R.E. Banks, B.E. Smart, J.C. Tatlow (eds), Plenum Press, New York, **1994**, p. 502-509.
- [5] Böhm H.J., Banner D., Bendels S., Kansy M., Kuhn B., Müller K., Obst-Sander U., Stahl M., *ChemBioChem*, **2004**, 5, p. 637.
- [6] Mitch C.H., Brown T.J., Bymaster F.P., Calligaro D.O., Dieckman D., Merrit L., Peters S.C., Quimby S.J., Shannon H.E., Shipley L.A., Ward J.S., Hansen K., Olesen P.H., Sauerberg P., Sheardown M.J., Sweedberg M.D.B., Suzdak P., Greenwood B., *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, p. 538.
- [7] a) Ford Jr H., Siddiqui M.A., Driscoll J.S., Marquez V.E., Kelley J.A., Mitsuya H., Shirasaka T., *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, p. 1189 ; b) Jeannot F., Mathé C., Gosselin G., *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, **2001**, 20, p. 755.
- [8] Chorki F., Grellepois F., Ourévitch M., Crousse B., Chameau S., Grellier P., Charman W.N., McIntosh K.A., Pradines B., Bonnet-Delpon D., Bégué J.-P., *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, p. 1423.
- [9] Ojima I., Kuduk S.D., Slater J.C., Gimi R.H., Sun C.M., Chakravarty S., Ourévitch M., Abouabdellah A., Bonnet-Delpon D., Bégué J.-P., Veith J.M., Pera P., Bernacki R.J., *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, I. Ojima, J.R. McCarthy, J.T. Welch (eds), ACS Symp. Ser. 639, Washington DC, **1996**, p. 158-181.
- [10] a) Gelb M.H., Svaren J.P., Abeles R.H., *Biochemistry*, **1985**, 24, p. 1813 ;  
b) Imperiali B., Abeles R.H., *Biochemistry*, **1986**, 25, p. 3760.
- [11] Namchuk M., Braun C., Withers S.G., *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, I. Ojima, J.R. McCarthy, J.T. Welch (eds), ACS Symp. Ser. 639, Washington DC, **1996**, p. 279.
- [12] McCarthy J.R., Sunkara P.S., Matthews D.P., Bitonti A.J., Jarvi E.J., Sabol J.S., Resvick R.J., Huber E.W., van der Donk W.A., Yu G., Stubbe J.A., *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, I. Ojima, J.R. McCarthy, J.T. Welch (eds), ACS Symp. Ser. 639, Washington DC, **1996**, p. 246.
- [13] Araoz R., Anhalt E., René L., Badet-Denisot M.A., Courvalin P., Badet B., *Biochemistry*, **2000**, 39, p. 15971.



J.-P. Bégué

### Jean-Pierre Bégué

est directeur de recherche  
CNRS émérite.

### Danièle Bonnet-Delpon

est directeur de recherche  
CNRS au laboratoire BIO-  
CIS\* (BIOMolécules, Con-  
ception, Isolement, Synthèses).

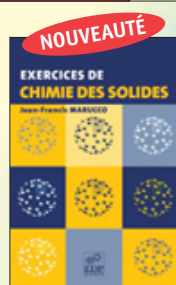


D. Bonnet-Delpon

\* BIOCIS, UMR CNRS 8076, Molécules fluorées, Faculté de Pharmacie, Université Paris XI, Rue J.-B. Clément, 92296 Châtenay-Malabry Cedex.  
Tél. : 01 46 83 57 38.  
Courriel : danièle.bonnet-delpon@cep.u-psud.fr



## EDP SCIENCES, 86 ans d'édition au service de la science...



### Exercices de chimie des solides

Jean-François Marucco

Cet ouvrage regroupe des exercices dont les bases ont été données dans le manuel de Chimie des solides (voir ci-dessous). La plupart des sujets traités présentent un aspect pratique : c'est le cas de la thermodynamique, discipline appliquée à la synthèse d'oxydes complexes et aux équilibres solides-gaz. Un grand nombre de ces exercices provenant de résultats expérimentaux issus de la recherche, ces derniers peuvent également servir de thème à des manipulations de travaux pratiques.

256 pages - 25 euros  
Octobre 2006 - ISBN 2-86883-916-9



### Chimie bioorganique et médicinale du fluor

Jean-Pierre Bégué et Danièle Bonnet-Delpon

Ce livre offre à partir d'exemples récents une approche critique du rôle joué par le fluor sur le comportement d'une molécule vis-à-vis d'un environnement biologique. Conçu comme le premier outil complet dédié à ce domaine, cet ouvrage s'adresse aux étudiants de Master et de Doctorat, aux chercheurs en chimie organique et en biochimie s'intéressant à la chimie bioorganique et médicinale, ainsi qu'aux chercheurs de l'industrie pharmaceutique.

Collection Savoirs Actuels - 380 pages - 42 euros  
2005 - ISBN 2-86883-757-3



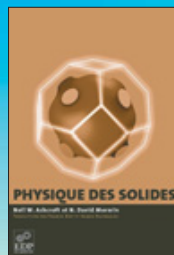
### Chimie des solides

Jean-François Marucco

Cet ouvrage définit les bases de la chimie des solides. Il regroupe les cours dispensés en licences et masters de chimie, chimie physique, sciences physiques et sciences des matériaux, ainsi qu'aux élèves des écoles d'ingénieurs en chimie. De nombreux exemples, figures et exercices permettent d'illustrer les différents domaines traités.

Jean-François Marucco est professeur de chimie à l'Université de Paris XI (Orsay). La plupart des exemples choisis dans cet ouvrage relèvent de son activité de recherche.

565 pages - 59 euros  
2004 - ISBN 2-86883-673-9



### Physique des solides

Neil W. Ashcroft et N. David Mermin

Le "Ashcroft-Mermin", ainsi que les physiciens des solides l'appellent, est le meilleur ouvrage sur le sujet au niveau international. Il reste irremplaçable et largement utilisé dès le 2<sup>e</sup> cycle universitaire. Il précise les aspects les plus traditionnels de la physique des solides et associe pédagogie, rigueur et homogénéité malgré la grande variété des domaines traités.

Neil W. Ashcroft et N. David Mermin, tous deux mondialement connus dans leur domaine, sont professeurs de physique théorique de la matière condensée aux États-Unis.

1012 pages - 65 euros  
2002 - ISBN 2-86883-577-5

En vente chez votre libraire habituel ou à EDP Sciences - 17, av. du Hoggar - BP 112 - 91944 Les Ulis Cedex A

Commandez directement en ligne sur [www.edpsciences.org](http://www.edpsciences.org)