

ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ФТОРА И ЕГО СОЕДИНЕНИЙ

ХАРАКТЕРИСТИКИ

Фтор - химический элемент VIIA группы Периодической системы химических элементов Д.И. Менделеева, относится к галогенам, сильнейший неметалл. Известны более ста фторсодержащих минералов, важнейшие из которых - флюорит (плавиковый шпат) (CaF_2), фторапатит [$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$], криолит (Na_3AlF_6).

Отравления соединениями фтора возможны в условиях производств металлургической и химической промышленности. Плавиковый шпат используют в промышленности для получения плавиковой (40% водный раствор HF) и фтороводородной (более разбавленные растворы HF) кислот при 130-200 °С:



Газообразный и жидкий фтороводород, в свою очередь, является основным сырьем для производства неорганических фторидов (AlF_3 и Na_3AlF_6) и фторуглеродов, катализаторов ряда органических реакций, реагентов для травления металлов и стекла. Фторуглероды применяются в качестве хладагентов, аэрозолей, пластмасс, диэлектриков, смазочных масел, смачивателей, огнетушащих жидкостей, растворителей, теплоносителей, лекарственных средств. Газообразные фторуглероды - идеальные хладагенты: они нетоксичны, не имеют запаха, стабильны, не вызывают коррозии аппаратуры и негорючи.

Фтор входит в состав многих синтетических высокомолекулярных соединений, наиболее важным из них является тефлон. Эти вещества практически нетоксичны, так как термостабильны и негорючи, нерастворимы в органических растворителях и очень устойчивы к химическим воздействиям.

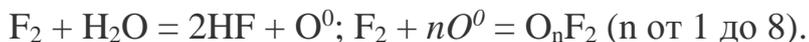
Из неорганических фторидов наибольшее значение имеет фторид натрия, который используется для получения «молочного» стекла, консервирования древесины и в инсектицидных композициях.

Тетрафтороборат водорода - $\text{H}[\text{BF}_4]$ применяют в гальваническом производстве и в органическом синтезе. Кремнефтористоводородная кислота $\text{H}_2[\text{SiF}_6]$ и ее соли используются в гальваностегии, а также для пропитки древесины, получения фторсиликатов и фторидов металлов.

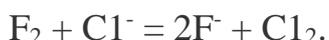
Разнообразием химических соединений фтора объясняется различие в молекулярных механизмах и клинических проявлениях токсичности. Встречаемый в литературе неопределенный термин «отравление фтором» с позиций токсикологической химии (в частности, ее клинического направления) не имеет смысла, поскольку механизмы токсичности для соединений фтора различны.

Токсическое действие газообразного фтора

Газообразный фтор (F_2) - чрезвычайно активное вещество, вступающее в реакции с большинством органических соединений. Даже следовые количества F_2 раздражают слизистые оболочки глаз и органов дыхания. При контакте с кожей газообразный фтор вызывает сильные ожоги. ПДК в воздухе - $0,15 \text{ мг/м}^3$. Фтор, реагируя с водой, образует фтороводород и чрезвычайно реакционно-способные атомарный кислород и дифториды кислорода:



При контакте фтора с плазмой крови происходит окисление хлоридионов плазмы с образованием молекулярного хлора, что приводит к отеку легких.

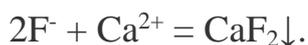


Таким образом, по прямому и косвенному действию газообразный фтор является сильным разъедающим ядом, что связано с высоким значением стандартного редокс-потенциала пары $F_2/2F^-$ (+2,77 В).

Фтороводород

Фтороводород (HF) является разъедающим ядом. ПДК в воздухе - $0,5 \text{ мг/м}^3$. Вызывает ожог слизистых оболочек полости рта, гортани, бронхов, бронхиол, легких, сопровождаемый острой болью. Вдыхание фтороводорода может вызвать кашель, приступы удушья, лихорадку, одышку, цианоз и отек легких. При проглатывании фтористоводородной кислоты могут наблюдаться тошнота, рвота, диарея и боли в животе, а при кожном контакте - глубокое и болезненное изъязвление. Системные токсические эффекты включают общую слабость, тетанию, судороги, угнетение дыхания и острую почечную и печеночную недостаточность.

При попадании на кожу жидкого фтороводорода возникает болезненная язва. Фтороводород вследствие высокой плотности заряда на ионе F^- притягивает и прочно связывает диполи воды, обезвоживая и разрушая близлежащие ткани. При этом прекращается отделение слюны и мочи. Фторид-ион реагирует с ионами кальция с образованием малорастворимого фторида кальция:



Это приводит к нарушению фосфорно-кальциевого обмена.

Неорганические фториды

Фторид-ионы, связанные с неорганическими катионами, обнаружены в тканях животных, преимущественно в костях и зубах. На каждый килограмм свежей костной ткани приходится 100-300 мг фторидов. Ежедневно человек получает с пищей в среднем 0,2-0,3 мг фторидов. Верхний безопасный предел содержания фторидов может быть оценен по содержанию фторид-ионов в моче (около 5 мг/л).

Растворимые фториды легко всасываются. Скорость экскреции, напротив, мала, что приводит к их накоплению в организме. Токсическое действие растворимых фторидов (например, NaF) связано преимущественно с образованием малорастворимого кальция. При этом нарушаются все многочисленные биохимические процессы с участием Ca^{2+} . Фториды служат энергичными ингибиторами многих ферментов (липазы, эстеразы, уреазы, фосфатазы и некоторых каталаз). Отравление фторидами влияет на метаболизм в организме в целом, включая и некоторые процессы фосфорилирования. Симптомы острого отравления фторидами являются, таким образом, результатом сложного комбинированного действия.

Фторид натрия (NaF) входит в состав многих порошков, предназначенных для истребления тараканов, мышей, крыс (то есть инсектицидов и родентицидов). Ранее в состав многих зубных паст вводили фторид натрия, но теперь более безопасным считается использование солей монофторофосфорной кислоты.

Острые отравления NaF чаще всего случайны. Если выпить раствор, содержащий фторид-ионы, возникает острое воспаление слизистых оболочек желудка и кишечника, появляются чувство жжения в полости рта и горле, жажда, избыточное слюноотделение, рвота и диарея. В тяжелых случаях отмечаются мышечные судороги, слабость и тремор с последующим развитием дыхательной и сердечной недостаточности.

Смертельная доза фторида натрия для взрослого человека составляет 5-10 г (по другим данным, летальной для взрослых считается доза 1-4 г). Симптомы отравления возникают при поступлении в организм 0,25 г NaF. Доза ниже смертельной вызывает нефрит и поражение печени.

Хроническое отравление фторидами называется *флюорозом*. Флюороз развивается у людей, работающих с порошками криолита или фторида кальция, если получаемая ежедневно доза фторида превышает 20 мг. Там, где в почве или в воде находятся значительные количества фторидов, крупный рогатый скот и овцы, как правило, больны хроническим эндемическим флюорозом. Поражение фторидной пылью возможно также в районах, где имеются цементные или керамические заводы. Признаки хронического флюороза - поражение зубов (пятна на зубной эмали), хромота. При воздействии фторидов происходит замена гидроксила в молекуле гидроксиапатита фторид-анионами с образованием фторапатита - $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{F})_2$ или, точнее, $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \times \text{CaF}_2$. Флюороз зубной эмали отмечается в тех областях, где питьевая вода содержит от 2×10^{-4} до $13,7 \times 10^{-4}\%$ фторида натрия. Если питьевая вода совсем не содержит фторид-ионов, велика вероятность появления зубного кариеса.

Противокариесное действие фторид-ионов объясняют образованием на зубной эмали более устойчивого к кислотной эрозии фторапатита $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \times \text{CaF}_2$. Кроме того предполагают, что фторид-ионы оказывают антибактериальное действие.

Утверждение о необходимости фторирования питьевой воды для профилактики кариеса весьма спорно ввиду токсичности фторидов. Более безопасным и эффективным способом борьбы с кариесом считают введение в зубные пасты кислой натриевой соли монофторофосфорной кислоты (NaHPO_3F).

При лечении острых отравлений фторидами необходимо немедленное промывание желудка. Внутрь дают раствор хлорида кальция для связывания фторид-ионов в малорастворимый фторид кальция:



Эффективно также внутривенное медленное введение растворимой соли кальция (например, глюконата кальция). Химико-токсикологическое исследование при отравлении фтором включает определение избыточного количества F^- в рвотных массах или в моче.

Фторорганические соединения

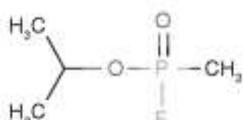
Исследования токсичности органических соединений, содержащих фтор, получили значительное развитие вследствие разработки нервнопаралитических боевых отравляющих веществ. Специфическое действие оказывают соединения, содержащие связь P-F, типичную для фторофосфатов, и соединения, содержащие связь C-F, характерную, например, для фторацетатов.

Фторофосфаты. В начале Второй мировой войны были синтезированы фторсодержащие отравляющие вещества - диалкилфторофосфаты. Эти соединения представляют собой чрезвычайно токсичные бесцветные стабильные жидкости, почти лишенные запаха. Вещества этого класса проявляют антихолинэстеразную активность. Первые признаки отравления - сужение зрачков (миоз) и затруднение дыхания.

Диизопропилфторофосфат - $[(\text{CH}_3)_2\text{CHO}]_2\text{P}(\text{O})\text{F}$ используют как эталонное антихолинэстеразное вещество при токсикологических исследованиях. Это вещество токсично для насекомых и теплокровных животных. Например, при внутривенном введении обезьянам DL_{50} составляет 0,3 мг/кг массы тела.

Отравляющие вещества зарин и зоман оказывают нервно-паралитическое действие.

Зарин - изопропиловый эфир метилфторфосфоновой кислоты



Зоман - пинаколиновый эфир метилфторфосфоновой кислоты:

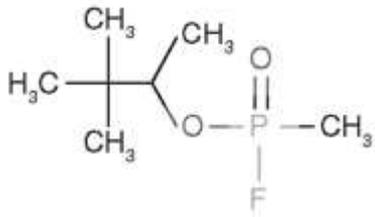


Таблица 1. Токсические дозы зарина (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>)

Организм	Тип дозы	Способ поступления в организм	Токсическая доза	Токсический эффект
Человек	DL_{50}	Абсорбция через кожу	28 мг/кг	Пневмоторакс или дипноэ
Человек	TDL_0	Внутрь (<i>per os</i>)	2 мкг/кг	ЖКТ: тошнота, рвота. Мышечная слабость. Легкие: сужение бронхов
Человек (муж.)	LDL_0	Внутримышечно	30 мкг/кг	-
Человек (муж.)	TCL_0	Ингаляционно	90 мкг/м ³	Миоз, увеличение чувствительности
Человек	LCL_0	Ингаляционно	70 мг/м ³	-
Человек	LDL_0	Абсорбция через кожу	18 мг/кг	-

Действие зомана на организм аналогично таковому зарина, но более выражены кумулятивные свойства яда и отравления труднее поддаются лечению.

Смертельные дозы для человека (включая DL_{50}) были установлены в связи с применением зарина и зомана в качестве боевых отравляющих веществ. Значения смертельных доз зависят от способа поступления ядов в организм.

Мускариноподобное действие фторофосфатов до некоторой степени облегчается атропином, гоматропином и родственными парасимпатическими антагонистами. Эфедрин уменьшает бронхоспазм. При острых отравлениях необходима искусственная вентиляция легких.

Термин «**фторацетаты**» объединяет многочисленные производные фторуксусной кислоты (CH_2FCOOH), например, эфиры (метилфторацетат, этилфторацетат, 2-фторэтилфторацетат), фторацетилхлорид, ангидрид фторуксусной кислоты, фторацетамид, фторацетонитрил и др. Некоторые из этих соединений используют в качестве родентицидов. Фторуксусная кислота и ее производные - высокотоксичные вещества, действие которых связано с блокированием цикла трикарбоновых кислот. Производное кофермента А - фторацетил кофермента А - включается в процесс синтеза лимонной кислоты.

Это приводит к угнетению аконитазы - фермента, обеспечивающего превращение лимонной кислоты в изолимонную. Применение фторуксусной кислоты и ее производных в жилых и общественных помещениях запрещено.

Для фторацетатов DL_{50} лежит в интервале от 0,22 до 4 мг/кг массы тела (мышь). Смертельная доза фторацетата натрия при попадании в организм человека - около 50 мг.

У животных симптомы отравления проявляются не сразу. При экспозиции летальных концентраций паров через 30-60 мин (в зависимости от концентрации) начинаются судороги и обычно через несколько часов наступает гибель. Для кроликов и морских свинок CL_{50} при 10-минутной экспозиции составляет около 0,1 мг/л. Действие ядов этой группы замедлено даже при очень больших дозах.

Исследования показали, что токсичность этих соединений связана с присутствием FCH_2CO -группы. Так, фторацетамид (FCH_2CONH_2) представляет собой такой же судорожный яд замедленного действия, как и фторуксусная кислота. Степень и механизмы их токсичности позволяют предполагать, что в организме они гидролизуются до фторуксусной кислоты.

Фторацетаты высокотоксичны для всех млекопитающих. У человека, макак-резусов и свиней фторацетаты вызывают депрессию миокарда, аритмии и фибрилляцию желудочков, поражение ЦНС. Причинами смерти являются остановка сердца, токсическое расстройство дыхания и вазомоторных центров.

Большинство насекомых очень чувствительны к фторацетатам. Фторацетаты и подобные им соединения не поражают растения и могут использоваться в качестве сельскохозяйственных инсектицидов.

Фторацетаты чрезвычайно легко абсорбируются из ЖКТ и распределяются по всему организму.

При пероральном отравлении фторацетатами необходимо вызвать рвоту и немедленно сделать промывание желудка. Полагают, что внутривенное введение больших доз глицерилмоноацетата может рассматриваться как антидотная терапия.

Фторированные углеводороды (фторуглероды) малотоксичны. Их токсичность значительно меньше по сравнению с хлорированными углеводородами. Например, объемная концентрация хлорпроизводных в парах для умерщвления морских свинок при 10-минутной экспозиции составляет 7% для $CHCl_3$, 21% - для $CHCl_2F$, 63% - для $CHClF_2$. Таким образом, замена одного атома хлора атомом фтора в этом ряду снижает токсичность втрое.

Хладоны (фреоны), насыщенные газообразные фторуглероды или полифторуглеводороды (часто содержащие атомы Cl, реже Br), негорючи, взрывобезопасны, химически инертны, обладают незначительной

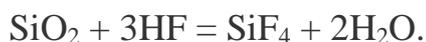
токсичностью. Например, вдыхание 20%-й смеси с воздухом фреона (CCl_2F_2), используемого в качестве хладагента в холодильных установках, не вызывает потери сознания, хотя наблюдаются потеря чувствительности и беспокойство. Через 10 мин после прекращения вдыхания все эти признаки исчезают. Фторотан (1,1,1-трифтор-2-хлор-2-бромэтан - CF_3CHBrCl) применяют как средство для ингаляционного наркоза.

Перфторалканы $\text{C}_n\text{F}_{2n+2}$, например политетрафторэтилен (тефлон, фторопласт-4) ($-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$)_n, химически инертны и нетоксичны, применяются в качестве высокотемпературных смазок и пластмасс. Однако при нагревании до 500-800 °С образуются токсичные продукты разложения, содержащие фтороводород и фторуглероды, в том числе перфторизобутилен. Симптомы отравления горячими испарениями тефлона: кашель, стеснение в груди, одышка и, в серьезных случаях, судороги.

Фторированные алкены высокотоксичны, например, для перфторизобутилена $[(\text{CF}_3)_2\text{C}=\text{CF}_2]$ ПДК составляет 1 мг/м³. Механизмы токсичности фторированных алкенов обусловлены присутствием двойной связи.

При проведении химико-токсикологического анализа для определения фтора содержимое желудка трупа, пищевые продукты или другие объекты тщательно измельчают, подщелачивают и прокалывают при температуре не выше 500 °С до постоянной массы. Зола исследуют на наличие фторидов различными методами.

Реакция травления стекла. Часть остатка после сжигания смачивают несколькими каплями воды и добавляют небольшое количество концентрированной H_2SO_4 . Тигель быстро закрывают часовым стеклом, нижняя поверхность стекла покрыта воском или парафином, на котором делают полосы с помощью острого иглы. Тигель оставляют на сутки, затем защитный слой воска или парафина удаляют и наблюдают рисунок травления на стекле:

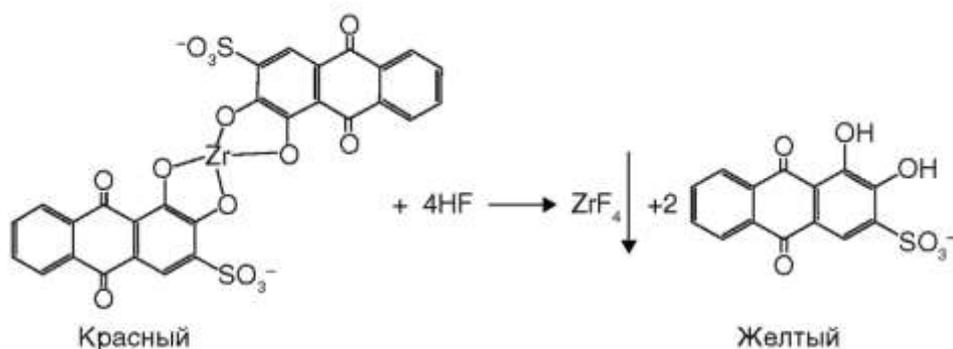


Проводят *микрорентгенофлуоресцентную реакцию* образования гексагональных кристаллов натрия гексафторсиликата (IV) - $\text{Na}_2[\text{SiF}_6]$.

Используют *метод микродиффузии*: вытесняющий агент - раствор серной кислоты, во внутреннюю камеру помещают раствор нитрата церия и ализариновый реактив. Появление синего окрашивания свидетельствует о присутствии фторид-иона.

Реакцию, протекающую во внутренней камере: можно провести капельным методом. Внутрикомплексная соль ализарина-сульфоната с ионами церия в кислой среде имеет красный цвет. В присутствии фторид-ионов (F^-) комплекс обесцвечивается, так как протекает реакция замещения

лиганатов с образованием малорастворимого фторида циркония. Выделяющийся ализарин-сульфонат бледножелтой окраски.



Для проведения испытания полоску фильтровальной бумаги пропитывают циркон-ализариновым раствором и высушивают. В центр бумаги помещают каплю 50% уксусной кислоты и сверху каплю нейтрального исследуемого раствора. В присутствии фторид-иона появляется желтое пятно. Циркон-ализариновый реактив готовят следующим образом: 0,05 г нитрата циркония растворяют в 20 мл воды; 0,050 г ализаринового красного растворяют в 20 мл воды. Перед употреблением равные объемы растворов смешивают.