

De kracht van fluor

Door Els van den Brink, gepubliceerd in C2W op 13 oktober 2007

Fluoratomen hebben een sterk effect op de biologische activiteit en stabiliteit van moleculen. Dat maakt ze interessant voor gewasbeschermingsmiddelen en medicijnen. De synthese van gefluoreerde moleculen is echter niet simpel.

‘Als je fluor inbrengt in een farmaceutisch actieve stof, vergroot dat de kans op een hit met een factor 10’, stelde fluorexpert Manfred Schlosser, hoogleraar aan de ETH in Lausanne, vorig jaar in *Chemical & Engineering News*. Vandaar dat zo’n 30 tot 40 procent van de gewasbeschermingsmiddelen en 20 procent van de farmaceutica fluor bevatten. Drie daarvan staan in de top tien van meest verkochte geneesmiddelen in 2005.

“Organon heeft verschillende middelen met fluor in ontwikkeling en dat geldt waarschijnlijk voor elk farmaceutisch bedrijf”, zegt Stan van Boeckel, hoofd van de afdeling Medicinal Chemistry bij Organon. Helemaal nieuw is dat overigens niet. “In de zestiger jaren zat fluor al in het middel dexamethason (kunstmatig bijnierschorsormoon). Er is nu alleen veel meer aandacht voor”, stelt Van Boeckel.

Een fluor atoom is opvallend klein, net iets groter dan waterstof. Een fluor dat een waterstof vervangt in een organisch molecuul zal daardoor de totale ruimtelijke structuur weinig verstoren. Tegelijkertijd heeft fluor van alle elementen de hoogste elektronegativiteit. Dat betekent dat het sterk elektronen naar zich toe trekt. Een binding tussen fluor en een minder elektronegatief atoom heeft daardoor een sterke dipool. Fluor is een van de meest reactieve elementen. Eenmaal opgenomen in een organisch molecuul kan fluor echter ook heel inerte eigenschappen hebben, zoals in geperfluoreerde verbindingen, waarin alle waterstoffen zijn vervangen door fluor. Een bekend voorbeeld is Teflon, de perfluorvariant van polyetheen.

Wat fluor extra interessant maakt, is het feit dat organische fluorverbindingen in de natuur nauwelijks voorkomen. Er zijn hooguit tien natuurlijk voorkomende organische fluorverbindingen bekend, die alleen voorkomen in (zeldzame) planten en bacteriën. De natuur is er niet op ingesteld om fluorverbindingen te verwerken. Dat is een nadeel voor stoffen die in het milieu terecht komen, maar voor geneesmiddelen is het zeker een voordeel.

Tegenstrijdigheden

De krachten van fluor kunnen chemici binnen de farmaceutische en gewasbeschermingsindustrie een heel eind op weg helpen. “Maar je moet fluor wel slim gebruiken, want het kan ook tegen je werken”, zegt Van Boeckel. Hij kan zich daarom ook niet helemaal vinden in de eerder genoemde uitspraak van Schlosser, en formuleert het iets voorzichtiger: “Doordat ik fluor nu in mijn *toolbox* heb, heb ik bij slim gebruik tien keer meer kans op een hit.”

“Fluor is een belangrijk gereedschap om eigenschappen van moleculen mee te sturen”, legt Van Boeckel uit. Dat geldt bijvoorbeeld voor de metabole stabiliteit. Leverenzymen kunnen geneesmiddelen metaboliseren, waardoor ze hun werkzaamheid verliezen. Een fluoratoom op de bindingsplaats voor zo’n leverenzym kan dit blokkeren. Het cholesterolverlagend medicijn Ezetimibe bevat daarom bijvoorbeeld twee fluoratomen.

Door de hoge elektronegativiteit heeft fluor veel effect op de fysisch-chemische eigenschappen van moleculen, zoals de zuurgraad, de ladingsverdeling, de oplosbaarheid en de lipofiliciteit (vetoplosbaarheid). De invloed van fluor is niet altijd even gunstig. Zo kan het de metabole stabiliteit verbeteren, maar tegelijk de ruimtelijke structuur verstoren. Van Boeckel: “Zo heb je altijd van die tegenstrijdigheden. Dat is altijd wel zo in de medicinale chemie, maar bij fluor is het extreem.”

Fluorscan

Het is moeilijk te voorspellen wat al die (tegenstrijdige) effecten uiteindelijk voor gevolgen hebben voor de biologische activiteit van moleculen. Vooral de interacties met het uiteindelijke doelwit, meestal een eiwit, zijn erg complex. François Diederich, hoogleraar Organische Chemie aan de ETH in Zürich, en begin dit jaar gastdocent aan de Universiteit Utrecht, onderzocht die interacties met een zogenaamde fluorscan. Bij een serie remmers van het eiwit trombine verving hij systematisch alle waterstoffen door fluor.

Diederich ontdekte dat de interactie tussen de gefluoreerde moleculen en het eiwit vooral verliep via multipolaire interacties tussen fluoratomen in de remmers en carbonyl-koolstofatomen van het eiwit. Het effect van fluor op de ruimtelijke structuur was daarbij belangrijker dan elektronische factoren. Volgens Van Boeckel kunnen ook dipool-dipoolinteracties een rol spelen bij de interactie. “Eerst dacht men altijd dat fluor een soort waterstofbruggen vormt, maar die zijn hooguit heel zwak, en zeker niet de drijvende kracht van de interactie”, meent hij.

Toolbox compleet?

De bijzondere effecten van fluor zijn bij de synthese van gefluoreerde verbindingen eerder een nadeel dan een voordeel. “Fluorchemie is echt een apart soort chemie”, zegt Berth-Jan Deelman, productontwikkelaar bij Arkema Vlissingen (zie kader). “De polariteit van moleculen kan bijvoorbeeld compleet omgekeerd zijn dan je verwacht.” Van Boeckel’s afdeling koopt meestal kant-en-klare gefluoreerde bouwstenen, zodat de onderzoekers zelf geen echte fluorchemie meer hoeven toe te passen. Daarnaast gebruiken zij soms speciale reagentia. Daarmee is het aantal synthesesmethodes voor chemie op kleine schaal wel voldoende, vindt Van Boeckel. “De *toolbox* is daarvoor nagenoeg compleet. Ik kan me niet voorstellen dat we er niet in zullen slagen om op kleine schaal fluor ergens in te bouwen. Voor de opschaling en productie is dat echter een heel ander verhaal.”

Deelman is minder positief: “Het is een beperkt arsenaal aan methodes. Er komen wel regelmatig nieuwe en verbeterde methodes bij, maar veel methodes zijn nogal bewerkelijk en inefficiënt, wat grootschalige toepasbaarheid in de weg kan staan.”

Floris Rutjes, hoogleraar Organische Chemie aan de Radboud Universiteit Nijmegen, ontwikkelde onlangs zo’n nieuwe synthesesmethode. “De farmacie gebruikt veel gefluoreerde (hetero)aromaten als bouwstenen. Die zijn vrij gemakkelijk te maken. Geheel of gedeeltelijk verzadigde heterocyclische moleculen zijn ook potentiële medicijnen en gewasbeschermingsmiddelen, maar doorgaans veel moeilijker om te maken”, legt hij uit. Rutjes ontwikkelde hiervoor een nieuwe methode op basis van zogenoemde ringsluitingsmethathese. Dat leverde verschillende klassen gefluoreerde heterocyclische moleculen op, die in samenwerking met Bayer CropScience getest zijn op herbicide-, fungicide- en insecticide-activiteit. Rutjes onderstreept de noodzaak om nieuwe methodes voor fluorering te ontwikkelen en is bezig met een nieuw projectvoorstel, samen met verschillende farmaceutische en gewasbeschermingsbedrijven. Zo zullen steeds meer mensen van de kracht van fluor kunnen profiteren.

Katalysatorrecycling met fluor

Berth-Jan Deelman, productontwikkelaar bij Arkema Vlissingen en gastdocent bij de sectie Organische Chemie en Homogene Katalyse aan de Universiteit Utrecht, is bezig met de vraag hoe je een katalysator na afloop van een reactie weer kan terugwinnen. Zijn zoektocht bracht hem bij geperfluoreerde oplosmiddelen. Deze oplosmiddelen mengen totaal niet met andere organische oplosmiddelen, vanwege de elektronenzuigende werking van fluor. Daar maakt Deelman slim gebruik van. Hij koppelt geperfluoreerde staarten aan een katalysator, zodat die oplosbaar wordt in het geperfluoreerde oplosmiddel. Vervolgens voegt hij de reactanten toe in een ander oplosmiddel. Als hij daarna het geheel verwarmt, mengen beide vloeistoffen en kan de reactie verlopen. Na afloop koelt alles weer af, waardoor de oplosmiddelen ontmengen en de katalysator gescheiden wordt van de rest. Zo is 99,9 procent van de katalysator weer beschikbaar voor hergebruik.