

Präzise Lipophilie($\log P$)-Messungen geben Auskunft über feine stereoelektronische Effekte in der Fluorchemie

David O'Hagan* und Robert J. Young*

Fluor · Fluorkohlenwasserstoffe · Lipophilie ·
NMR-Spektroskopie

In Heft 2/2016 der *Angewandten Chemie* beschreiben Linclau et al.^[1] eine neue, einfache ^{19}F -NMR-Methode zur Bestimmung der Lipophilie Fluor-haltiger Verbindungen, indem deren Aufteilung zwischen nicht mischbaren Phasen (am Beispiel von *n*-Octanol/Wasser, dem akzeptierten Standard für biologisch aktive Moleküle) quantifiziert wird. Fluor findet sich in ca. 20% der aktuellen Pharmazeutika^[2] und 30% der agrochemischen Kandidaten,^[3] die somit zusammen eine hochrelevante Unterklasse der biologisch aktiven organischen Verbindungen ausmachen. Die Lipophilie wird üblicherweise abgeschätzt aus dem Verteilungskoeffizienten, normalerweise als $\log P$ angegeben, oder dem pH-abhängigen Verteilungskoeffizienten ($\log D_{\text{pH}}$, typischerweise bei pH 7.4 gemessen), der relevant für Moleküle mit ionisierbaren Positionen ist. Diese wichtigen Messungen werden allgemein durchgeführt, um die Struktur-Eigenschafts-Beziehungen biologisch aktiver Moleküle zu untersuchen, und geben Einblicke in deren Löslichkeit und Wechselwirkungen mit physiologisch relevanten Makromolekülen und Umgebungen. Diese in *n*-Octanol/Wasser ermittelten Werte sind in großer Zahl gemessen worden und lassen sich oft bis zu einem vernünftigen Genauigkeitsgrad vorhersagen; hierbei kommen Computer-gestützte Methoden zum Einsatz, die als Input Molekülfragmentdaten nutzen, für die Hansch et al. Pionierarbeit geleistet haben.^[4] Die Methode der *n*-Octanol/Wasser-Verteilung hat einige Einschränkungen (insbesondere für schlecht lösliche Verbindungen), weshalb zeitgemäße Methoden, z. B. die Korrelation der Lipophilie mit der Retention bei der Umkehrphasen-HPLC, immer häufiger Verwendung finden.^[5] Die HPLC erfordert im Allgemeinen, ebenso wie breit angewendete *n*-Octanol/Wasser-Verfahren mit höherem Durchsatz, dass die Verbindung einen Chromophor für die UV-Detektion trägt. Die Lipophilie beeinflusst das Verhalten

biologisch aktiver Moleküle tiefgreifend, und ein guter Teil des Optimierungsprozesses bei der Wirkstoff-Entwicklung konzentriert sich auf die Modulation von $\log P$; die vielen Richtlinien und Regeln, die behaupten, die „Druglikeness“ zu beschreiben, haben ausnahmslos $\log P$ und/oder $\log D_{\text{pH}7.4}$ als einen Grundpfeiler – und die meisten oral verabreichten Wirkstoffe liegen im relativ engen $\log P$ -Bereich von 1 bis 4.^[6] Die feinen und manchmal tiefgreifenden Auswirkungen von Fluor auf die Wechselwirkungen und Konformationen solcher Moleküle werden immer besser verstanden,^[2b] kaum untersucht sind hingegen die physikalischen Konsequenzen, besonders bezüglich der Lipophilie.

Die neue Methode^[1] lässt sich einfach anwenden, da sie die Verteilung zwischen *n*-Octanol und Wasser relativ zu einer internen (fluorierten) Referenz wie 2-Fluorphenol misst. Nach Schütteln der Mischung aus zu untersuchender Substanz und Referenz in einem Scheidetrichter, um die beiden Verbindungen zwischen den Phasen zu verteilen (dabei sind keine gleichen Volumina nötig), wird ein Aliquot jeder Phase durch $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektroskopie analysiert. Das $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Integrationsverhältnis der gelösten Substanz und Referenz (mit bekanntem $\log P$ -Wert) in jeder Phase wird kreuzkorreliert, was die Bestimmung des $\log P$ -Wertes der zu untersuchenden Substanz ermöglicht. Die Korrelation eines Verhältnisses von Verhältnissen gleicht jegliche Fehler aus, die mit der Messung von Volumina und Massen einhergehen, und liefert Ergebnisse von hoher Reproduzierbarkeit und Genauigkeit ($\log P \pm 0.01$), auch in der sehr hydrophilen Region, in der keine chromatographische Retention gelingt. Die Methode ist abhängig von genauer Integration, weshalb Faktoren wie die Entkopplung des Fluors von Wasserstoff, die Optimierung der Relaxationszeiten, das Verengen der Sweep-Breite usw. zu berücksichtigen sind. Das Verfahren sollte sich auf alle Organofluorverbindungen eignen (wodurch es auch möglich wird, Feinheiten bei $\text{p}K_{\text{a}}$ -Effekten für ionisierbare Verbindungen in Form von $\log D$ zu studieren), fluorierte Alkohole und Desoxyfluorkohlenhydrate sind jedoch markante Beispiele. Man erhält einen Polaritäts-Datensatz, der dazu verwendet werden kann, die feineren Einflüsse einer Fluorsubstitution zu erforschen.

Die ursprüngliche Lehrmeinung war, dass bei Ersatz eines F- durch einen H-Substituenten an einem C-Atom die Lipophilie zunehmen sollte; insbesondere Müller et al.^[7] haben

[*] Prof. Dr. D. O'Hagan
School of Chemistry
University of St Andrews
North Haugh, St Andrews, KY16 9ST (Vereinigtes Königreich)
E-Mail: do1@st-andrews.ac.uk
Dr. R. J. Young
Medicinal Chemistry, GlaxoSmithKline R&D
Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY (Vereinigtes Königreich)
E-Mail: rob.j.young@gsk.com

jedoch die Fehlerhaftigkeit einer solchen Verallgemeinerung herausgestellt. Eine erhöhte Hydrophobie mag für viele Fluorarene zutreffen, wenn deren H- gegen F-Substituenten ausgetauscht wurde; für aliphatische Verbindungen ist dies aber nicht so eindeutig. Ein derartiger Austausch erhöht oft die Polarität, und selbst die Einführung einer CF_3 -Gruppe kann den $\log P$ -Wert in Fällen herabsetzen, in denen der Einfluss einer Polaritätsänderung die Lipophilie dominiert. Unser Verständnis der selektiven Fluorierung wurde durch diese Beobachtungen deutlich vertieft und wird von den Daten aus dem aktuellen Bericht von Linclau et al. weiter gefestigt.^[1] Diesem zufolge sind Monofluoralkohole durchweg um etwa eine halbe bis ganze $\log P$ -Einheit hydrophiler als ihre Stammalkohole. So sind 5-Fluorpentanol (**3**; $\log P = +0.52$), 4,4-Difluorpentanol (**4**; $\log P = +0.77$) und selbst 5,5,5-Trifluorpentanol (**2**; $\log P = +1.22$) allesamt hydrophiler als Pentanol (**1**; $\log P = +1.51$). Interessanterweise ist das Tetrafluorpentanol **5** ($\log P = +0.97$) mit einer terminalen Difluormethylgruppe hydrophiler als das Trifluorpentanol **2** ($\log P = +1.22$)! Erklären lässt sich dieses Resultat durch die dominante *gauche*-Konformation^[8] in Lösung (H *anti*-periplanar zu F anstatt zu R), woraus sich ein höherer molekularer Dipol ergibt; damit wird die terminale C-H-Bindung deutlich polarisiert sein (Abbildung 1).

Anhand der Daten lässt sich durch Vergleich von Diastereomeren auch der Einfluss der Stereochemie eruieren. Das *syn*-Fluorpentanol **7** ($\log P = +0.48$) stellt sich hierbei als polarer heraus als das *anti*-Fluorpentanol **6** ($\log P = +0.57$); es wurde vorgeschlagen, dass die Summe der Dipole der beiden polaren Bindungen (C-O und C-F) bei der Konformation **7** in Lösung größer ist und diese somit polarer macht

(Abbildung 2). Desgleichen ist das Regioisomer **8** ($\log P = +3.21$) hydrophober als das Regioisomer **9** ($\log P = +2.23$). Linclau et al.^[9] haben zuvor gezeigt, dass **8** ein besserer H-Brückendonator als **9** ist, weil das H-Atom der Hydroxygruppe in **9** als Donor beeinträchtigt ist. Der Grund hierfür ist, dass es an einer $\text{O-H}\cdots\text{F}$ -Brücke beteiligt ist, die in **8** nicht auftreten kann. Man könnte nun weiter folgern, der bessere Donor **8** sei hydrophiler, was aber nicht der Fall ist. Die 1,3-diaxiale Ausrichtung der polaren C-O- und C-F-Bindungen in **9** generiert einen ausreichend hohen molekularen Dipol, um die schwächeren H-Brückendonator-Eigenschaften zu überwinden, wodurch **9** polarer wird.

Es gibt zahlreiche Berichte über Desoxyfluorkohlenhydrate^[10] in biophysikalischen und enzymatischen Studien, in denen die Konsequenzen von H-Brücken in der Biochemie der Kohlenhydrate untersucht werden. Nun wurden die ersten genauen $\log P$ -Werte dieser sehr hydrophilen Moleküle ($\log P < -2.0$) veröffentlicht:^[1] 2-F-Galactose ($\log P = -2.37$) ist polarer als 2-F-Glucose ($\log P = -2.21$), die wiederum polarer als 2-F-Mannose ($\log P = -2.11$) ist. Es wird interessant sein, eine Erklärung für diese Beobachtungen zu finden, und in den vergleichenden Polaritätstabellen der Hintergrundinformationen zu dieser Zuschrift gibt es viel zu erforschen. Dieser Artikel ist ein großer Schritt nach vorne für die Evaluierung von $\log P$ -Werten polarer Fluorkohlenwasserstoffe und liefert eine quantitative Methode, um die feineren stereoelektronischen Konsequenzen der Einführung von Fluor zu erklären.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 3858–3860
Angew. Chem. **2016**, 128, 3922–3924

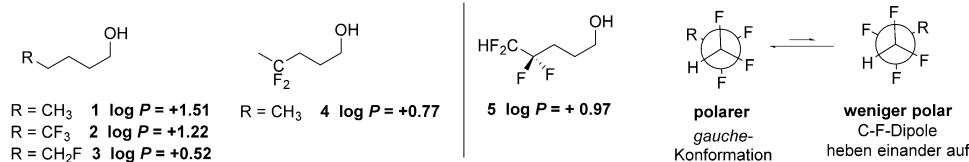


Abbildung 1. Vergleich der Polaritäten selektiv fluorierter Pentanole.

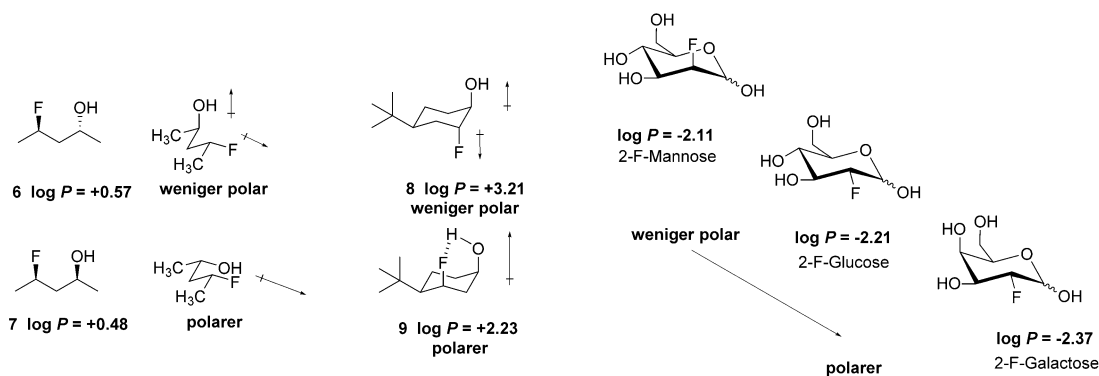


Abbildung 2. Vergleich der Polaritäten von Regio- und Stereoisomeren fluorierter Alkohole und Zucker.

- [1] B. Linclau, Z. Wang, G. Compain, V. Paumelle, C. Fontenelle, N. Wells, A. Weymouth-Wilson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 674–678; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 684–688.
- [2] a) E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315–8359; b) J. Wang, M. Sánchez-Rosollo, J. L. Acena, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432–2506.
- [3] T. Fujiwara, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 16–29.
- [4] a) D. Lu, P. Chambers, P. Wipf, X.-Q. Xie, D. Englert, S. Weber, *J. Chromatogr. A* **2012**, *1258*, 161–167; b) A. Leo, C. Hansch, D. Elkins, *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 525–616.
- [5] a) R. J. Young, D. V. S. Green, C. N. Luscombe, A. P. Hill, *Drug Discovery Today* **2011**, *16*, 822–830; b) M. J. Waring, *Expert Opin. Drug Discovery* **2010**, *5*, 235–248.
- [6] a) P. D. Leeson, B. Springthorpe, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2007**, *6*, 881–890; b) H. Wan, A. G. Holmen, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2009**, *12*, 315–329; c) C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *23*, 3–25.
- [7] a) Q. A. Huchet, B. Kuhn, B. Wagner, H. Fischer, M. Kansy, D. Zimmerli, E. M. Carreira, K. Müller, *J. Fluorine Chem.* **2013**, *152*, 119–128; b) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881–1886.
- [8] a) Y. P. Rey, L. E. Zimmer, C. Sparr, E. M. Tanzer, W. B. Schweizer, H. M. Senn, S. Lakhdar, R. Gilmour, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2196–2202; b) D. Y. Buissonneaud, T. van Mourik, D. O'Hagan, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2196–2202.
- [9] J. Graton, Z. Wang, A. M. Brossard, D. G. Monteiro, J. Y. Le Questel, B. Linclau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6176–6180; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6280–6284.
- [10] a) O. Boutureira, G. J. L. Bernardes, F. D'Hooge, B. G. Davis, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10010–10012; b) S. Bresciani, T. Lebl, A. M. Z. Slawin, D. O'Hagan, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5434–5436; c) A. Hoffmann-Röder, A. Kaiser, S. Wagner, N. Gaidzik, D. Kowalczyk, U. Westerlind, B. Gerlitzki, E. Schmitt, H. Kunz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8498–8503; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8676–8681; d) K. Persson, H. D. Ly, M. Dieckelmann, W. W. Wakarchuk, S. G. Withers, N. C. J. Strynadka, *Nat. Struct. Biol.* **2001**, *8*, 166–175.

Eingegangen am 2. Dezember 2015

Online veröffentlicht am 19. Februar 2016