

QUANTENCHEMISCHE BERECHNUNGEN FÜR STRUKTUR-
WIRKUNGSBEZIEHUNGEN

O.-E. Schultz und H. Kollmann

Pharmazeutisches Institut der Universität Kiel

(Received in Germany 10 December 1969; received in UK for publication 22 December 1969)

Hansch und Mitarbeiter^{1,2)} haben in der letzten Zeit gute quantitative Ergebnisse mittels der $Q\bar{W}\sigma$ -Analyse bei mehreren Verbindungsreihen erzielt.

Da die Bestimmung des Verteilungskoeffizienten mit größeren Schwierigkeiten verbunden sein kann, zudem zeitraubend ist, versuchten wir über berechenbare Molekülgrößen Beziehungen zwischen Struktur und Wirkung zu finden.

Um zu prüfen, ob der Verteilungskoeffizient ersetzbar ist, bearbeiteten wir Arylamine, die von Hansch und Mitarbeitern untersucht und von Kligler³⁾ recht genau getestet waren.

Die Wirkung dieser Verbindungen bei *Pseudomonas aeruginosa* beruht wahrscheinlich auf einem Eingriff in das Redoxsystem der Bakterienzelle.

In Anlehnung an die Beziehungen zwischen Redoxpotential und den Energien von Molekül-Orbitalen (Pullman und Pullman⁴⁾) suchten wir nach einem Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit der Verbindungen der Arylamin-Reihe und den Differenzen zwischen "highest filled molecular orbital (HFMO)" und "lowest empty molecular orbital (LEMO)" (Deleny); wir rechneten mit $1/\text{Deleny}$ und fanden, daß mit zunehmenden Werten für $1/\text{Deleny}$ die Wirksamkeit zunächst stark und dann schwächer ansteigt.

Weiterhin überprüften wir Korrelationen zwischen der Wirkung und den quantenchemischen Größen: der Ladung ($Q_{(R)}$), π -Elektronenladung und Sigma-Nettoladung, der freien Valenz ($F_{(R)}$), der Selbststatompolarisierbarkeit ($PI_{(R,R)}$) und der Superdelokalisierbarkeit ($SS_{(R)}$), die nach Krüger-Thiemer⁵⁾ bzw. Del Re⁶⁾ berechnet wurden. Auf Grund der quantenchemischen Daten wurde für jedes der Atome des Grundgerüstes eine multiple lineare Regression^{8,9)} durchgeführt. Die Rechnung erfolgte 1.) mit den Daten für $Q_{(R)}$, $F_{(R)}$, $PI_{(R,R)}$, $SS_{(R)}$, zum 2.) mit den gleichen Größen unter Hinzunahme von 1/Deleny. Die so erhaltenen multiplen Bestimmtheiten geben den prozentualen Anteil des jeweiligen Atoms an der Wirksamkeit an, wenn die übrigen Atome außer Betracht bleiben. Ein Vergleich der Wertepaare zeigt, daß die 1/Deleny-Werte den Einfluß der einzelnen Atome auf die Wirksamkeit stark erhöhen können.

Um möglichst wenig Information verloren gehen zu lassen, wurden mit Hilfe einer Kanonischen Analyse die vier quantenchemischen Molekülgrößen $Q_{(R)}$, $F_{(R)}$, $PI_{(R,R)}$, $SS_{(R)}$ pro Atom zu einem Gesamtmaß, der Kanonischen Variablen, zusammengefaßt.⁷⁾

Es ergab sich daraus, daß von den betrachteten Atomen des Grundgerüstes das Stickstoffatom das wichtigste für die Wirksamkeit ist. Daher wurde die Regressionsanalyse mit den berechneten quantenchemischen Daten $Q_{(R)}$, $F_{(R)}$, $PI_{(R,R)}$, $SS_{(R)}$ und 1/Deleny allein für das Stickstoffatom durchgeführt. Wir erhielten die Regressionsgerade:

$$\log 1/C = 3,6101 Q_{(R)} - 0,7428 F_{(R)} - 0,9716 SS_{(R)} + 4,0345 (1/Deleny) + 0,1090$$

n (Stichprobenumfang) = 15.

Das multiple Bestimmtheitsmaß, mult.B, den entsprechenden Korrelationskoeffizienten r, die Standartabweichung der Residuen s und B 0,05 zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1

	mult. B	r	s	B 0,05
Gleichung	0,90	0,949	0,1377	0,582

+) E. Weber, Landwirtschaftliche Fakultät der Universität Kiel, Lehrstuhl für Variationsstatistik

Die Tabelle sagt aus, daß die Gleichung die Beziehung zwischen Wirkung und Einflußgrößen zu 90 % richtig wiedergibt.

Hansch rechnete mit dem Logarithmus des Verteilungskoeffizienten, $\log P$, und dem pK_a -Wert und erhielt die Gleichung:

$$\log 1/C = 0,648 \log P - 0,119 pK_a + 4,504$$

mit mult. $B = 0,93$, $r = 0,964$, $s = 0,108$, $B_{0,05} = 0,393$

Der Vergleich der Ergebnisse beider Methoden ergibt keine wesentlichen Unterschiede. Eine noch bessere Annäherung der Rechenergebnisse an die Testwerte wurde erhalten, wenn wir $\log P$ mit zwei quantenchemischen Molekülgrößen, der freien Valenz und 1/Deleny kombinierten. Als Endergebnis erhielten wir für die Wirksamkeit eine Gleichung mit drei Regressoren ($\log P$, $F_{(R)}$ und 1/Deleny).

$$\log 1/C = 0,5530 \log P + 0,1117 F_{(R)} + 1,1440 (1/Deleny) + 3,1987$$

In der Gleichung ist:

$$\text{mult. } B = 0,95, \quad r = 0,975, \quad s = 0,091, \quad B_{0,05} = 0,495.$$

Tabelle 2 bringt die Werte, die auf Grund unserer Methode, als auch der Analyse und der Kombination beider Methoden errechnet wurden.

Tabelle 2: *Pseudomonas aeruginosa*: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Regressionsanalysen

Nr.	Verbindung	$\log 1/C_{\text{beob.}}$	$\log 1/C$	$\log 1/C_{90\%}$	$\log 1/C_{\text{kombin.}}$
1	$C_6H_5-NH_2$	4,62	4,72	4,54	4,55
2	$2-CH_3-C_6H_4-NH_2$	4,81	4,73	4,89	4,85
3	$4-CH_3-C_6H_4-NH_2$	4,81	4,74	4,80	4,84
4	$C_6H_5-NHCH_3$	5,01	5,18	5,00	4,99
5	$C_6H_5-NHC_2H_5$	5,21	5,37	5,29	5,25
6	$2-CH_3-C_6H_4-NHCH_3$	5,23	5,17	5,29	5,28

Nr.	Verbindung	$\log 1/C_{\text{beob.}}$	$\log 1/C$	$\log 1/C_{\text{eff}}$	$\log 1/C_{\text{kombin.}}$
7	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -NHCH ₃	5,23	5,18	5,30	5,28
8	C ₆ H ₅ -N(CH ₃) ₂	5,33	5,49	5,40	5,37
9	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -N(CH ₃) ₂	5,45	5,46	5,63	5,66
10	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -N(CH ₃) ₂	5,67	5,46	5,73	5,65
11	C ₆ H ₅ -N(C ₂ H ₅) ₂	6,02	5,95	5,87	5,88
12	Chinolin	5,32	5,44	5,23	5,27
13	Tetrahydrochinolin	5,33	5,27	5,38	5,25
14	2-CH ₃ -Chinolin	5,57	5,45	5,45	5,55
15	1-Naphthylamin	5,65	5,67	5,49	5,60
mult. B		0,90	0,93	0,95	
r		0,949	0,964	0,975	
s		0,138	0,108	0,091	

Literatur:

1. Hansch, C., R. Muir, T. Fujita, P. Maloney, F. Geiger und M. Streich, JACS 85, 2817 (1963)
2. (57) Lien, E., C. Hansch und S. Anderson, J. Md. Chem. 11, 430 (1968)
3. (58) Kligler, I.J., J. Exp. Med. 27, 463 (1918)
4. (5) Pullman, A. und B. Pullman "Quantum Biochemistry" Interscience Publishers, N.Y. (1963)
5. (18) Krüger-Thiemer, E. und R. Hansen, Arzneimittel-Forschung 16, 1453 (1966)
6. (28) Del Re, G., J. Chem. Soc. Part IV, 4031 (1958)
7. (63) Weber, E., Elektromedizin 13, 11 (1968)
8. Weber, E., Statistische Hefte 8, 228 (1967)
9. Weber, E., Statistische Hefte 9, 13 (1968)