

Schätzung des Verteilungskoeffizienten mit Hilfe quantenchemischer Molekülgrößen

O.-E. SCHULTZ, C. JUNG und K.-E. MÖLLER

Pharmazeutisches Institut der Universität Kiel

(Z. Naturforsch. 25 b, 1024—1026 [1970]; eingegangen am 16. März 1970)

Wir konnten die Wirksamkeit ($\log 1/C$; C = Hemmkonzentration) von Arylaminen gegenüber *Bacillus aerogenes* und *Pseudomonas aeruginosa* mit Hilfe quantenchemischer Molekülgrößen (Pi-Elektronenladung, Sigma-Nettoladung, Freie Valenz, Selbstatompolarisierbarkeit, Superdelokaliserbarkeit und 1/Deleny) über besondere statistische Methoden (kanonische Variablen) mit einer Approximationsgüte von 98% bestimmen¹. Es war außerdem möglich, auch den Verteilungskoeffizienten P bzw. $\log P$ selbst, eine wichtige Größe der HANSCHSchen $\rho\sigma\pi$ -Analyse^{2,3}, an der gleichen Verbindungsreihe sehr gut quantitativ zu schätzen.

Bei der Zielsetzung, den von HANSCHE für Struktur-Wirkungsbeziehungen verwendeten Verteilungskoeffizienten durch andere rechnerisch ermittelbare Einflußgrößen zu ersetzen, übernahmen wir bei unserer Untersuchung die von HANSCHE ermittelten Werte für P ($P = \frac{C_{\text{Octanol}}}{C_{\text{H}_2\text{O}} \cdot (1-a)}$; $C_{\text{Oct.}}$ = Konzentration in der Octanolphase, $C_{\text{H}_2\text{O}}$ = Konz. in H_2O , a = Dissoziations-Konstante) als Zielgröße.

Bei der Auffindung von Einflußgrößen erwies sich auch hier wiederum die HÜCKEL-Molekülorbital (HMO)-Methode als sehr erfolgreich. Die HMO-Berechnungen gehören zu den halbtheoretischen Verfahren zur Lösung der SCHRÖDINGER-Gleichung.

Da sich für größere Moleküle mit vielen Elektronen strenge Lösungen der Gleichung bisher nicht angeben lassen, mußten mehrere Vereinfachungen in die Berechnung eingeführt werden⁹. Das LCAO-

MO-Verfahren in der Näherung nach HÜCKEL wurde zunächst für die Berechnung der π -Elektronenverteilung in konjugierten organischen Molekülen ausgearbeitet. Es eignet sich jedoch auch für Diskussionen von σ -Elektronensystemen bzw. gemischten π/σ -Systemen und liefert trotz gewisser inhärenter Schwierigkeiten heuristisch nützliche Ergebnisse. Die Sigma-Anteile der Verbindungen wurden bei unseren Pi-Berechnungen dadurch berücksichtigt, daß wir auch den aliphatischen Verbindungsteilen rein formal Pi-Elektronen zugeordnet haben, deren andersartigen Verhältnissen durch besondere Parameter für die COULOMB- und Resonanzintegrale Rechnung getragen wurde. Die an Stickstoff und Sauerstoff sowie einzelne an Kohlenstoff gebundene H-Atome wurden vernachlässigt. H_2 - und H_3 -Gruppen gingen als „atomare“ Einheiten mit 1 Pi-Elektron über Doppel- bzw. Dreifachbindungen an C gebun-

	ΣSAP_{rr}	ΣSD_r	$\Sigma \pi - Q_r$ + $ \sigma - NL_r $	ΣFV_r	$\Sigma \pi - NL_r $	$\Sigma \sigma - NL_r $	$\Sigma \pi - NL_r $ + $ \sigma - NL_r $	$\Sigma \pi - Q_r$	$\log P$
ΣSAP_{rr}	1								0,57
ΣSD_r	0,21	1							0,54
$\Sigma \pi - Q_r$ + $ \sigma - NL_r $	0,76	0,62	1						0,90
$\Sigma FV_r $	0,07	0,50	0,63	1					0,83
$\Sigma \pi - NL_r $	0,18	0,69	0,69	(0,88)	1				0,85
$\Sigma \sigma - NL_r $	-0,07	0,11	-0,07	-0,18	0,29	1			0,34
$\Sigma \pi - NL_r $ + $ \sigma - NL_r $	-0,03	0,47	0,29	0,27	0,22	(0,87)	1		0,09
$\Sigma \pi - Q_r$	0,27	0,57	(0,77)	(0,95)	(0,83)	-0,15	0,28	1	(0,90)

ΣSAP_r Summe der Selbstatompolarisierbarkeiten *. ΣSD_r Summe der Superdelokaliserbarkeiten *. $\Sigma \pi - Q_r + |\sigma - NL_r|$ Summe aller Pi-Ladungen und Sigma-Nettoladungen. $\Sigma |FV_r|$ Summe der Freien Valenzen *. $\Sigma |\pi - NL_r|$ Summe der Absolutbeträge der Pi-Nettoladungen *. $\Sigma |\sigma - NL_r|$ Summe der Absolutbeträge der Sigma-Nettoladungen **. $\Sigma |\pi - NL_r| + |\sigma - NL_r|$ Summe der Absolutbeträge der Pi- und Sigma-Nettoladungen ***. $\Sigma \pi - Q_r$ Summe der Pi-Ladungen *. Die Summen der betreffenden Einzelgrößen wurden gewählt, um die Wechselwirkung aller Atome des Moleküls mit den umgebenden Medien zu berücksichtigen.

Tab. 1. Einfachkorrelationskoeff. zwischen den Variablen und $\log P$ sowie Interkorrelationskoeff. zwischen den Variablen.

Mylan Exhibit 1033, Page 1



Dieses Werk wurde im Jahr 2013 vom Verlag Zeitschrift für Naturforschung in Zusammenarbeit mit der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. digitalisiert und unter folgender Lizenz veröffentlicht: Creative Commons Namensnennung-Keine Bearbeitung 3.0 Deutschland Lizenz.

This work has been digitalized and published in 2013 by Verlag Zeitschrift für Naturforschung in cooperation with the Max Planck Society for the Advancement of Science under a Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Germany License.

den in die Rechnung ein. Andererseits wurde die Sigma-Elektronen-Verteilung noch gesondert nach der von DEL RE erarbeiteten Methode erfaßt⁶. Hierbei sind auch alle H-Atome berücksichtigt worden.

Einige der beim Überprüfen mehrerer Molekülindices auf Korrelationen zum Logarithmus des Verteilungskoeffizienten erhaltenen Ergebnisse einfacher linearer Regressionsanalysen zeigt die Tab. 1, die in Matrixform die Interkorrelations-Koeffizienten zwischen den Variablen und die Einfachkorrelations-Koeffizienten zwischen $\log P$ und den einzelnen Variablen enthält.

Multiple lineare Regressionen mit mehreren Variablen ergaben z. T. hohe multiple Bestimmtheitsmaße (0,998). Bedenklich ist jedoch die hohe Interkorrelation, die die Größe mit einigen anderen Variablen hat. Jedoch auch bei Außerachtlassung der letzten Variablen wurde eine zufriedenstellend hohe Approximationsgüte erhalten. Die Regressionen ohne Berücksichtigung von $\Sigma \pi \cdot Q_r$ zeigten bei der Backward-Elimination, daß auch der Regressor $\Sigma \pi \cdot Q_r + |\sigma \cdot N L_r|$ herausfiel, obwohl er in der Matrix die höchste Korrelation zu $\log P$ aufweist. Wir erhielten die Regressionsgleichung:

$$\log P = -3,13 + 0,54 \Sigma S A P_r + 0,04 \Sigma S D_r + 1,05 \Sigma |F V_r| - 0,64 \Sigma |\sigma \cdot N L_r|$$

Die Approximationsgüte geht aus dem unteren Teil der Tab. 2 hervor. Sie bringt eine Übersicht der mit dieser Gleichung erhaltenen Ergebnisse.

Wenn auch die genannten quantenchemischen Größen keinen exakt definierten physikalisch-chemischen Größen direkt entsprechen, so sei doch eine vorsichtige Interpretation der Resultate unter physikalisch-chemischen Gesichtspunkten gegeben.

Bei der Verteilung eines Stoffes zwischen 2 unterschiedlichen Medien spielt die enge Wechselwirkung (z. B. Solvatisierung, H⁺-Brücken, van der Waalsche Bindungen) der Stoffmoleküle mit den Molekülen der Medien eine entscheidende Rolle. Verständlich ist, daß ein Stoff um so hydrophiler ist, je mehr er hydratisiert werden kann, je mehr die Wasserdipole sich auf Grund der klassischen Ionen-Dipol-Anziehung an vorhandene Teilladungszentren anlagern können, je größer also die Summe der Absolutwerte der Nettoladungen ist. So ist der negative Koeffizient der Größe $\Sigma |\sigma \cdot N L_r|$ zu deuten.

Daß die Nettoladungen der Sigma-Berechnungen größere Bedeutung als die Pi-Nettoladungen haben, mag ein Hinweis darauf sein, daß gerade den H-Atomen (besonders den an Heteroatomen gebundenen (Wasserstoffbrücke)) eine entscheidende Rolle bei der Verteilung zukommt.

Die Selbstatompolarisierbarkeit hat sich bereits als sehr wichtige Größe beim Abschätzen von Reaktivitäten organischer Verbindungen bewährt⁹. Der eigentlichen chemischen Reaktion geht in den meisten Fällen die Bildung von lockeren Anlagerungsverbindungen voraus, deren Stabilität durchaus für die Reaktionsgeschwindigkeit von Bedeutung ist. Diese

Nr.	Verbindung	$\Sigma S A P_{rr}$	$\Sigma S D_r$	$\Sigma F V_r $	$\Sigma \sigma - N L_r $	$\frac{\log P}{\text{Beobachtung}}$	$\frac{\log P}{\text{Schätzung}}$	$\frac{\log P \text{ Schätzung}}{\log P \text{ Beobachtung}}$
1	C ₆ H ₅ NH ₂	2,4995	7,9637	3,3223	1,5435	0,90	0,947	1,052
2	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -NH ₂	2,6359	8,7235	3,6111	1,6751	1,40	1,37	0,980
3	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -NH ₂	2,7355	8,7318	3,6170	1,6813	1,39	1,43	1,022
4	C ₆ H ₅ NHCH ₃	2,7721	8,9766	3,5473	1,3285	1,66	1,61	0,970
5	C ₆ H ₅ NCH ₂ H ₅	2,9910	9,1496	3,9971	1,4607	2,16	2,12	0,982
6	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -NHCH ₃	3,0082	9,7642	3,9344	1,4655	2,16	2,09	0,967
7	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -NHCH ₃	3,0174	9,7721	3,9407	1,2114	2,15	2,26	1,051
8	C ₆ H ₅ N(CH ₃) ₂	3,0431	9,9402	3,8682	1,1762	2,31	2,23	0,966
9	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ N(CH ₃) ₂	3,2798	11,0390	4,4536	1,3079	2,81	2,93	1,042
10	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -N(CH ₃) ₂	3,2789	10,9773	4,2605	1,3131	2,80	2,72	0,972
11	C ₆ H ₅ (C ₂ H ₅) ₂	3,4798	10,3379	4,7819	1,4494	3,31	3,72	0,987
12	Chinolin	4,0251	6,4312	3,3084	1,2160	2,03	2,01	0,990
13	1.2.3.4-Tetrahydrochinolin	3,1471	8,3917	4,2064	1,6242	2,29	2,29	1,000
14	2-CH ₃ -Chinolin	4,3457	9,0867	3,7517	1,4340	2,59	2,62	0,989
15	1-Naphthylamin	4,1612	12,4092	3,5608	1,7743	2,25	2,24	0,996

Tab. 2. Übersicht über die Ergebnisse der HMO-, σ - und Regressionsrechnung.

Stichprobenumfang N : 15, F -Test: 239,6, Standardabweichung der Residuen: 0,075, Multiple B : 0,99, Korr. Koeff.: $r = \sqrt{\text{Mult. } B} = 0,955$.

Anlagerungskomplexe — eng verknüpft mit Polarisierbarkeits-Erscheinungen beider Partner — treten auch bei Verteilungsprozessen auf, so daß die Korrelation $\log P - \Sigma S A P_r$ durchaus verständlich ist.

Die Freie Valenz ist ein Maß für die noch freie Pi-Bindungskraft. Je höher ihr Wert ist, um so größer ist die Bindungsmöglichkeit zu einem Reaktionspartner, hier zur lipophilen Phase, speziell Oktanol.

Die Superdelokalisierbarkeit ist aus der Front-Elektronen-Theorie¹⁰ entstanden. Auch diese Größe steht in Zusammenhang mit mehreren Theorien, die auf einem „charge-transfer“-Modell für die Übergangszustände bei chemischen — in diesem Fall physikalisch-chemischen — Vorgängen beruhen.

Es sei an dieser Stelle auch erwähnt, daß ROGERS und CAMMARATA an einer anderen Reihe aromatischer Verbindungen Korrelationen zwischen dem natürlichen Logarithmus des Verteilungskoeffizienten und der Superdelokalisierbarkeit (Summe $S D_r$) sowie der Ladungsdichte (Summe der absoluten Ladungsdichten) nachgewiesen haben ($r = 0,978$; $B = r^2 = 0,956$; F -Test-Wert = 177,48)⁵.

Bei Reduzierung unserer oben genannten Regres-

sionsgleichung durch weitere Elimination entsteht (F -Test vgl. l. c.⁸) die noch gut approximierende Gleichung

$$\log P = -4,21 + 0,57 \Sigma S A P_r + 1,16 \Sigma |F V_r|$$

F -Test: 129,3; S -Residuen: 0,141; $r = 0,98$.

Bei der von uns ausgewählten Verbindungsreihe biologisch aktiver Arylamine wird mit dieser Gleichung bei einem Minimum an Regressoren die höchste Schätzung des Regressanden erzielt.

Hierdurch wird gezeigt, daß auch die Größen $\Sigma S A P_r$ und $\Sigma |F V_r|$, deren Verwendung in der Literatur noch nicht beschrieben ist, wesentliche Bedeutung für die Schätzung des Verteilungskoeffizienten und damit auch für die Schätzung der Wirkung von biologisch aktiven Stoffen haben.

Die quantenchemischen Strukturindices wurden mit einem von KRÜGER-THIEMER⁶ entworfenen und von uns verfeinerten und erweiterten HMO-Programm (mit Parametern nach PULLMAN^{6,12}, die Sigma-Netto-Ladungen mit einem von uns nach DEL RE⁶ erstellten Programm und die Regressionen nach WEBER^{7,8} erhalten. Die Rechnungen wurden am Rechenzentrum der Universität Kiel durchgeführt.

¹ O.-E. SCHULTZ u. H. KOLLMANN, Tetrahedron Letters [London] **4**, 263 [1970].

² O.-E. SCHULTZ, H. KOLLMANN u. E. WEBER, Arzneimittel-Forsch., im Druck.

³ C. HANSCH et al., J. Amer. chem. Soc. **85**, 2817 [1963].

⁴ E. LIEN, C. HANSCH et al., J. Med. Chem. **11**, 430 [1968].

⁵ K. S. ROGERS u. A. CAMMARATA, J. Med. Chem. **12**, 692 [1969].

⁶ E. KRÜGER-THIEMER u. R. HANSEN, Arzneimittel-Forsch. **16**, 1453 [1966].

⁷ G. DEL RE, J. chem. Soc. [London] **IV**, 4031 [1958].

⁸ E. WEBER, Statistische Hefte **8**, 228 [1967].

⁹ E. WEBER, Statistische Hefte **9**, 13 [1968].

¹⁰ A. STREITWIESER, Molecular Orbital Theory f. Organic Chemists, John Wiley, New York 1961.

¹¹ K. FUKUI et al., J. chem. Physics **27**, 1247 [1957].

¹² A. PULLMANN u. B. PULLMANN, Quantum Biochemistry, Interscience Publishers, New York, London 1963.

Estimating the Distribution Coefficient using Quantum Chemical Molecular Values

O.-E. Schultz C. Jung and K.-E. Möller

Pharmaceutical Institute of the University of Kiel

(Z. Naturforsch. [Journal of Natural Sciences] **25 b**, 1024-1026 [1970]; received on March 16, 1970)

We were able to determine the effectiveness ($\log 1/C$; C = inhibitory concentration) of amines with respect to *Bacillus aerogenes* and *Pseudomonas aeruginosa* using quantum chemical molecular values (Pi-electron discharge, Sigma-net charge, free valance, self-atomic polarizability, super-delocalizability, and 1/Deleny) via special static methods (canonical variables) with an approximation quality of 98%¹. Furthermore, it was also possible to make a good quantitative estimate of the distribution coefficients P , or $\log P$, respectively, themselves, an important value for the Hansch $\rho\sigma\pi$ analysis²⁻³, on the same series of compounds.

With the intention of replacing the distribution coefficients used in Hansch analysis for structure-effect relationships with other impacting values that can be determined mathematically, we took the value determined by the Hansch analysis for P ($P = \frac{C_{Oethanol}}{C_{H_2O} \cdot (1-\alpha)}$; $C_{Oet.}$ = concentration in the octanol phase, C_{H_2O} = concentration in H_2O , α = dissociation constant) as the target value in our examination.

For the discovery of impact values, the Hückel molecule orbital (HMO) method, in turn, also proved itself to be very successful. The HMO calculations belong to the half-theoretical method for solving the Schrödinger equation.

Because strict solutions for the equation for larger molecules having numerous electrons could not be obtained so far, numerous simplifications had to be inserted in the calculation⁹. The LCAOMO method in the approximation according to Hückel was first worked out for the calculation of the π electron distribution in conjugated organic molecules. This is also suitable, however, for discussions of σ electron systems, or mixed π/σ systems, and delivers, despite

inherent difficulties, heuristic usable results. The sigma portion of the compounds is taken into account in our pi calculations, in that we also allocated pure formal pi electrons to the aliphatic compound portions, the different relationships of which were supported by specific parameters for the Coulomb and resonance integral calculation. The hydrogen atoms bonded to nitrogen and oxygen, as well as individually on carbon, were ignored. H₂ and H₃ groups were regarded as “nuclear” units with 1 pi electron, bonded via double and triple bonds to C, in the calculation. On the other hand, the sigma electron distributions were separately determined according to the method created by Del Re⁶. Here as well, all of the H atoms were also taken into account.

Some of the results of simple linear regression analyses, obtained when testing numerous molecule indices for correlations to the logarithm for distribution coefficients, are shown in Table 1, which contains, in matrix form, the inter-correlation coefficients between the variables and the simple correlation coefficients between log *P* and the individual variables.

Multiple linear regressions with numerous variables resulted, in part, in high multiple coefficients of determination (0.998). The high inter-correlation, however, is doubtful, which has the value with some other variables. However, when the last variables are disregarded, a satisfactory level of approximation quality was obtained. The regressions without taking into account $\Sigma\pi - Q_r$ showed, with the backward elimination, that the regressor $\Sigma\pi - Q_r + |\sigma - N L_r|$ drops out, although it exhibits the highest correlation to log *P* in the matrix. We obtained the regression equation:

$$\log P = -3.13 + 0.54 \Sigma S A P_r + 0.04 \Sigma S D_r + 1.05 \Sigma |-F V_r| - 0.64 \Sigma |\sigma - N L_r|$$

The approximation quality can be determined from the lower part of Tab. 2. It provides an overview of the results obtained with this equation.

Even when the specified quantum chemical values do not directly correspond to a precisely defined physical chemical value, then, nevertheless, a cautious interpretation of the result is obtained, under physical/chemical perspectives.

With the distribution of a substance between 2 different media, the close interaction (e.g., solvation, H-bridges, van der Waal bonds) of the molecules with the molecules of the media plays a decisive roll. It is understandable that a substance is more hydrophilic the more it can be hydrated, the more the water dipole, due to the classic ion dipole attraction, can accumulate on existing partial charge centers, the larger the sum, therefore, of the absolute values of the net charge. Thus, the negative coefficient is to be interpreted as the value $\Sigma |\sigma - N L_r|$.

Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.