

Zur physikalisch-chemischen Charakterisierung von 5-Amino-1-aryl-1H-tetrazolen: Substituenteneffekte bei der Verteilung zwischen Octan-1-ol und Wasser

Thomas Schelenz* und Wieland Schäfer

Halle/S., Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Physikalische Chemie

Eingegangen am 10. Dezember 1998

Keywords: Heterocycles, Substituent effects, Octanol/water partition coefficients, Tetrazoles,

On the Physicochemical Characterization of 5-Amino-1-aryl-1H-tetrazoles: Substituent Effects in Distribution between Octan-1-ol and Water

Abstract: The octanol/water partition coefficients of 27 5-amino-1-aryl-1H-tetrazoles with known biological activity were determined by the shaken-flask method and photometric analysis of both initial and equilibrium concentrations in the aqueous layer. The obtained $\log P$ data of *meta*- and *para*-substituted derivatives are closely correlated with π constants derived from partition data of substituted benzamides. In contrast to this, a less significant relationship is found with pure

hydrophobic π values of monosubstituted benzenes due to electronic interactions between the fixed aminotetrazolyl function and the variable substituents on the benzene ring. The electronic influence of the aminotetrazolyl function on the hydrogen bonding ring substituents and the deviating distribution behaviour of *ortho*-substituted 5-amino-1-aryl-1H-tetrazoles can be expressed by indicator variables in the calculated regression equations.

Hydrophobe Wechselwirkungen sind für die Auslösung des biologischen Effekts biozider Verbindungen von grundlegender Bedeutung. Die Kenntnis hydrophober Molekülparameter ist daher eine wesentliche Voraussetzung für QSAR-Analysen¹⁾ an Serien potentieller Wirkstoffe.

In diesem Zusammenhang haben die Logarithmen der Verteilungskoeffizienten P in dem von Hansch *et al.* [1] vorgeschlagenen Zweiphasensystem Octan-1-ol/Wasser und die aus $\log P$ für verschiedene Standardserien abgeleiteten additiv-konstitutiven Substituentenkonstanten π ²⁾ [2, 3] breite Anwendung erlangt.

Aus umweltchemischer Sicht stellen $\log P$ -Werte neben Wasserlöslichkeiten, Dampfdrücken und Luft/Wasser-Verteilungskoeffizienten Schlüsselparameter bei der Beurteilung des Multiphasen-Verteilungsverhaltens von Schadstoffen dar [4].

Obwohl sich die Logarithmen der Verteilungskoeffizienten beliebiger Strukturen prinzipiell aus π -Werten [1–3], hydrophoben Fragmentkonstanten f [5–9] oder über QSPR¹⁾ aus Moleküldeskriptoren [10–12] berechnen lassen und für eine Vielzahl organischer Verbindungen aus Datenbanken abgerufen werden können (s. [13] und darin zitierte Literatur), sind experimentelle $\log P$ -Werte nach wie vor von Interesse.

In dieser ersten Arbeit einer Publikationsfolge zur physikalisch-chemischen Charakterisierung biologisch aktiver 5-Amino-1-aryl-1H-tetrazole werden experimentell bestimmte Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten vorgestellt und diskutiert.

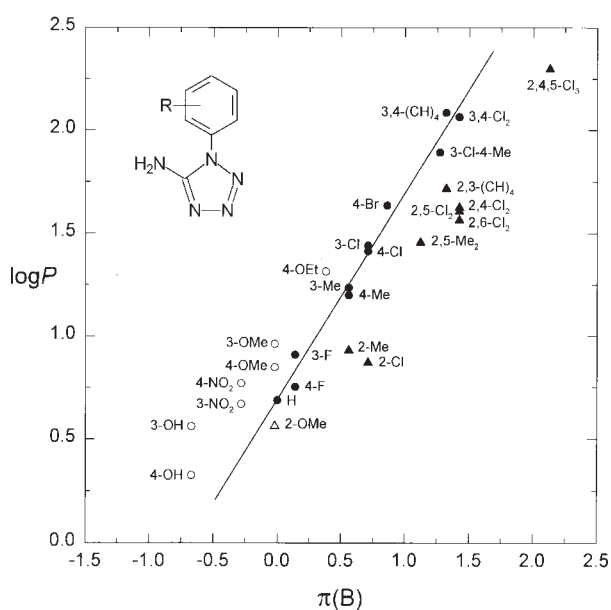


Abb. 1 Zusammenhang zwischen den experimentell bestimmten Logarithmen der Verteilungskoeffizienten $\log P$ substituierter 5-Amino-1-aryl-1H-tetrazole und hydrophoben Substituentenparametern $\pi(B)$; eingezeichnet ist die Regressionsgerade zu Gl. (5) für nicht wasserstoffbrückenbindende Substituenten in *meta*- und *para*-Position (•)

¹⁾ QSAR = quantitative structure–activity relationship(s), QSPR = quantitative structure–property relationship(s).

²⁾ Nach [2] ist die hydrophobe Substituentenkonstante π des Substituenten R (π_R) in einer Serie von Verbindungen RX definiert als die Differenz der Logarithmen der Verteilungskoeffizienten des Derivats RX ($\log P_{RX}$) und der unsubstituierten Stammverbindung HX ($\log P_{HX}$): $\pi_R = \log P_{RX} - \log P_{HX}$.

Tab. 1 Logarithmen der Verteilungskoeffizienten ($\log P$) von 5-Amino-1-aryl-1H-tetrazolen

Verb. ^{a)}	R	$\log P$ (exp.) ^{b)}	$\log P$ (ber.) ^{c)}
1	H	0,688 ($\pm 0,010$)	0,738
2	3-F	0,909 ($\pm 0,027$)	0,869
3	3-Cl	1,440 ($\pm 0,015$)	1,402
4	3-Me	1,236 ($\pm 0,010$)	1,261
5	3-NO ₂	0,669 ($\pm 0,012$)	0,726
6	3-OH	0,561 ($\pm 0,020$)	0,361
7	3-OMe	0,962 ($\pm 0,021$)	0,969
8	4-F	0,752 ($\pm 0,016$)	0,869
9	4-Cl	1,413 ($\pm 0,023$)	1,402
10	4-Br	1,635 ($\pm 0,032$)	1,542
11	4-Me	1,198 ($\pm 0,012$)	1,261
12	4-NO ₂	0,770 ($\pm 0,019$)	0,726
13	4-OH	0,326 ($\pm 0,048$)	0,361
14	4-OMe	0,848 ($\pm 0,059$)	0,969
15	4-OEt	1,315 ($\pm 0,039$)	1,343
16	3,4-Cl ₂	2,064 ($\pm 0,018$)	2,066
17*	3-Cl-4-Me	1,891 ($\pm 0,022$)	1,925
18	3,4-(CH) ₄	2,084 ($\pm 0,033$)	1,972
19	2-Cl	0,870 ($\pm 0,015$)	0,992
20	2-Me	0,930 ($\pm 0,056$)	0,851
21	2-OMe	0,562 ($\pm 0,023$)	0,559
22	2,4-Cl ₂	1,625 ($\pm 0,041$)	1,655
23	2,5-Cl ₂	1,606 ($\pm 0,034$)	1,655
24	2,6-Cl ₂	1,563 ($\pm 0,024$)	1,655
25*	2,5-Me ₂	1,455 ($\pm 0,008$)	1,375
26	2,3-(CH) ₄	1,715 ($\pm 0,014$)	1,562
27*	2,4,5-Cl ₃	2,297 ($\pm 0,062$)	2,319

a) Mit * gekennzeichnete Verbindungen bisher nicht beschrieben; nach Umkristallisation aus Ethanol schmelzen die 5-Amino-1-aryl-1H-tetrazole in den Intervallen 199–200 °C (17), 166–167 °C (25) und 175 °C (27), um bei höherer Temperatur als isomere 5-Arylamino-1H-tetrazole zu kristallisieren, die bei 206–208 °C (17) bzw. 254–255 °C (27) schmelzen. b) Experimentell ermittelte $\log P$ -Werte; in Klammern sind die Konfidenzintervalle zur Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$ angegeben. c) Nach Gl. (7) berechnete Werte.

Ergebnisse und Diskussion

Der Verteilungskoeffizient P einer Substanz A zwischen einer wäßrigen und einer organischen Phase des Volumenverhältnisses $v^{\text{aq}}/v^{\text{org}}$ ist nach dem Nernstschen Verteilungssatz bei idealem Verhalten definiert als:

$$P = \frac{c_{\text{A,eq}}^{\text{org}}}{c_{\text{A,eq}}^{\text{aq}}} = \frac{c_{\text{A,0}}^{\text{aq}} - c_{\text{A,eq}}^{\text{aq}}}{c_{\text{A,eq}}^{\text{aq}}} \cdot \frac{v^{\text{aq}}}{v^{\text{org}}} \quad (1)$$

Die in der wäßrigen Phase vorliegenden Anfangs- ($c_{\text{A,0}}^{\text{aq}}$) und Gleichgewichtskonzentrationen ($c_{\text{A,eq}}^{\text{aq}}$) können durch die vor bzw. nach Einstellung des Verteilungsgleichgewichts gemessenen Extinktionen (E_0^{aq} , $E_{\text{eq}}^{\text{aq}}$) ausgedrückt werden, was die einfache photometrische Bestimmung der Verteilungskoeffizienten nach Gl. (2) ermöglicht.

$$P = \frac{E_0^{\text{aq}} - E_{\text{eq}}^{\text{aq}}}{E_{\text{eq}}^{\text{aq}}} \cdot \frac{v^{\text{aq}}}{v^{\text{org}}} \quad (2)$$

Die für das untersuchte Substituentenmuster auf diese Weise ermittelten Logarithmen der Verteilungskoeffizienten sind in Tabelle 1 aufgeführt. Sie liegen deutlich über den nach dem π -System bzw. durch Fragmentaddition vorausberechneten Werten ³⁾, was ihre experimentelle Bestimmung rechtfertigt.

Obwohl die $\log P$ -Werte *meta*- und *para*-substituierter 5-Amino-1-aryl-1H-tetrazole (1–18) hochsignifikant mit den aus Verteilungsdaten substituierter Benzamide abgeleiteten $\pi(\text{BZA})$ -Konstanten [15] korrelieren,

$$\log P = 0,844 (\pm 0,078) \Sigma \pi(\text{BZA}) + 0,667 (\pm 0,060) \quad (3)$$

$n = 16, r = 0,987, s = 0,082, F = 538,6^4)$

werden die experimentellen Daten durch die π -Werte weiterer Serien formal dissubstituierter Benzole (Aniline, Phenole und Phenoxycarbonsäuren [2], *N*-Methyl-phenylcarbamate [16], Acetanilide und Piperidinoacetanilide [17], 1-Acetyl-4-arylsemicarbazide [18]) und die $\pi(\text{B})$ -Konstanten monosubstituierter Benzole [3] weniger gut beschrieben.

$$\log P = 0,798 (\pm 0,100) \Sigma \pi(\text{B}) + 0,881 (\pm 0,071) \quad (4)$$

$n = 18, r = 0,973, s = 0,124, F = 287,6$

Die $\log P$ - und π -Werte dissubstituierter Benzolserien sind nicht ohne weiteres als rein hydrophobe Parameter anzusehen. Elektronische Wechselwirkungen zwischen den jeweils fixen und variablen Substituenten am Benzolkern beeinflussen die Art und Stärke der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen diesen Funktionen und dem Lösungsmittel in beiden Phasen auf unterschiedliche Weise und modifizieren somit das Verteilungsverhalten [2, 19–22].

Allerdings ist der elektronische Substituenteneinfluß auf die fixe Aminotetrazolylfunktion innerhalb der untersuchten Stichprobe phenylsubstituierter 5-Amino-1-aryl-1H-tetrazole statistisch nicht nachweisbar, da multiple lineare Regressionen mit $\pi(\text{B})$ -Werten und verschiedenen Sätzen einfacher und dualer elektronischer Substituentenkonstanten zu nicht signifikanten Beziehungen hinsichtlich des elektronischen Wechselwirkungsterms führen.

Dagegen scheint die elektronische Beeinflussung sauerstoffhaltiger Substituenten R mit Wasserstoffbrückenbindungsfähigkeit (5–7, 12–15) durch den Tetrazolrest wegen der aus Abb. 1 ersichtlichen höheren Hydrophobizität dieser Verbindungen gesichert. Ihr Ausschluß verbessert die Beziehung (4) zu:

$$\log P = 0,999 (\pm 0,093) \Sigma \pi(\text{B}) + 0,693 (\pm 0,078) \quad (5)$$

$n = 11, r = 0,992, s = 0,064, F = 593,2$

Der löslichkeitsmodifizierende Einfluß der Aminotetrazolylfunktion auf die wasserstoffbrückenbindenden Substituen-

³⁾ Ohne elektronische Korrekturen wird für R = H nach dem π -System mit Werten aus [1, 3] $\log P = \log P_{\text{Benzol}} + \Sigma \pi = -0,14$ erhalten; durch Addition verbesserter Fragmentkonstanten f ([9], Werte aus [14]) ergibt sich $\log P = -0,67$.

⁴⁾ Bei Mehrfachsubstitution wird Additivität der Substituentenparameter vorausgesetzt ($\Sigma \pi$); in Klammern sind die Konfidenzintervalle zur Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$ angegeben; n = Stichprobenumfang, r = Korrelationskoeffizient, s = Standardabweichung der Regression, F = Testgröße zur Prüfung der Regressionsgleichung auf Signifikanz.

ten R kann quantifiziert werden, indem diesen Substituenten der Wert 1, allen übrigen Gruppierungen R der Wert 0 einer Indikatorvariablen X_H zugeordnet wird.

$$\log P = 0,947 (\pm 0,100) \Sigma \pi(B) + 0,260 (\pm 0,127) X_H + 0,730 (\pm 0,089) \quad (6)$$

$n = 18, r = 0,988, s = 0,085, F = 315,3$

Durch Einführen einer weiteren Indikatorvariablen X_o , die mit Werten von 1 und 0 die An- oder Abwesenheit von Substituenten in *ortho*-Position des Phenylrings kennzeichnet, kann das im Sinne annähernd konstant geringerer Hydrophobizität abweichende Verteilungsverhalten *ortho*-substituierter Verbindungen (19–27) zufriedenstellend beschrieben werden (*ortho*-Effekt):

$$\log P = 0,935 (\pm 0,080) \Sigma \pi(B) + 0,250 (\pm 0,111) X_H - 0,410 (\pm 0,086) X_o + 0,738 (\pm 0,078) \quad (7)$$

$n = 27, r = 0,988, s = 0,086, F = 316,1$

Die mit dieser Beziehung berechneten $\log P$ -Werte der untersuchten Stichprobe sind in Tab. 1 den experimentellen Daten gegenübergestellt. Darüber hinaus ermöglicht Gl. (7) eine hinreichend genaue Abschätzung der Logarithmen der Verteilungskoeffizienten weiterer 5-Amino-1-aryl-1*H*-tetrazole, die als hydrophobe Molekülparameter für quantitative Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen innerhalb der gegebenen Wirkstoffgruppe von Interesse sein können.

Frau A. Sonntag sei für die Durchführung eines Teils der experimentellen Arbeiten herzlich gedankt.

Beschreibung der Versuche

Die in Tab. 1 aufgeführten Verbindungen wurden nach Angaben von Finnegan *et al.* [23] durch Diazotierung entsprechender 1-Amino-3-aryl-guanidinium-nitrate und Cyclisierung der intermediären Guanylazide synthetisiert [24]. Die dazu erforderlichen Aminoguanidine waren nach ebenfalls bekannten Verfahren [23–26] durch Hydrazinolyse der jeweiligen 1-Aryl-2-methyl-isothiuronium-iodide zugänglich, die nach S-Methylierung der korrespondierenden Thioharnstoffe erhalten wurden. Diese waren kommerziell verfügbar oder wurden nach Vorschriften in [27] und [28] aus den Arylaminen und Ammoniumthiocyanat bzw. Benzoylisothiocyanat hergestellt.

Die Bestimmung der Verteilungskoeffizienten im System Octan-1-ol/Wasser (Phosphatpuffer pH 7,4) erfolgte nach der von Hansch *et al.* [2] empfohlenen Methode bei $20^\circ\text{C} \pm 2\text{ K}$. Dazu wurden definierte Volumina einer verdünnten Lösung des jeweiligen Aminotetrazols in octanolgesättigtem Phosphatpuffer mit gleichfalls definierten, am erwarteten Verteilungskoeffizienten orientierten Volumina der puffergesättigten organischen Phase versetzt und bis zur sicheren Einstellung des Verteilungsgleichgewichts 90 min geschüttelt. Nach der Phasenseparation wurden die wässrigen Phasen entnommen, 30 min bei 4000 min^{-1} zentrifugiert und ihre Extinktionen wie die der Ausgangslösungen nach eventueller Verdünnung bei mehreren Wellenlängen in Nähe des langwelligsten Absorptionsmaximums im UVS-Spektrum oberhalb 225 nm gemessen.

Literatur

- [1] A. Leo, C. Hansch, D. Elkins, *Chem. Rev.* **1971**, 71, 525
- [2] T. Fujita, J. Iwasa, C. Hansch, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5175
- [3] C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Nikaitani, E. J. Lien, *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 1207
- [4] R. G. Fischer, K. Ballschmiter, *Chemosphere* **1998**, 36, 2891
- [5] G. G. Nys, R. F. Rekker, *Chim. Ther.* **1973**, 8, 521
- [6] G. G. Nys, R. F. Rekker, *Chim. Ther.* **1974**, 9, 361
- [7] R. F. Rekker, *The Hydrophobic Fragmental Constant, its Derivation and Application. A Means of Characterizing Membrane Systems*, in *Pharmacochimistry Library*, Vol. 1 (W. Th. Nauta, R. F. Rekker, Eds.), Elsevier, Amsterdam 1977
- [8] R. F. Rekker, *The Hydrophobic Fragmental Constant*, in *Pharmacochimistry Library*, Vol. 2: *Biological Activity and Chemical Structure* (W. Th. Nauta, R. F. Rekker, Eds.), Elsevier, Amsterdam 1977, pp. 231–238
- [9] A. Leo, P. Y. C. Jow, C. Silipo, C. Hansch, *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 865
- [10] G. S. Patil, *Chemosphere* **1991**, 22, 723
- [11] N. Bodor, M.-J. Huang, A. Harget, *Theochem* **1994**, 115, 259
- [12] C. Cao, Z. Li, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1998**, 38, 1
- [13] W. M. Meylan, P. H. Howard, R. S. Boethling, *Environ. Toxicol. Chem.* **1996**, 15, 100
- [14] J. K. Seydel, K.-J. Schaper, *Chemische Struktur und biologische Aktivität von Wirkstoffen. Methoden der Quantitativen Struktur-Wirkungs-Analyse*, Verlag Chemie, Weinheim 1979
- [15] C. Hansch, K. H. Kim, R. H. Sarma, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6447
- [16] T. Fujita, K. Kamoshita, T. Nishioka, M. Nakajima, *Agric. Biol. Chem.* **1974**, 38, 1521
- [17] R. Hagemann, A. Meyer, A. Barth, R. Franke, *Pharmazie* **1977**, 32, 526
- [18] J. Stein, U. Wittig, S. Witter, *Z. Chem.* **1986**, 26, 258
- [19] S. Wold, M. Sjöström, *Linear Free Energy Relationships as Tool for Investigating Chemical Similarity – Theory and Practice*, in *Correlation Analysis in Chemistry – Recent Advances* (N. B. Chapman, J. Shorter, Eds.), Plenum Press, New York and London 1978, pp. 1–54
- [20] A. Brändström, *Acta Pharm. Suec.* **1982**, 19, 175
- [21] T. Fujita, *Prog. Phys. Org. Chem.* **1983**, 14, 75
- [22] W. J. Dunn, E. Johansson, S. Wold, *Quant. Struct.-Act. Relat.* **1983**, 2, 156
- [23] W. G. Finnegan, R. A. Henry, E. Lieber, *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 779
- [24] T. Enkoji, C. D. Bossinger (Amour Pharm. Comp., USA), US-Pat. 3374145, 1968; *Chem. Abstr.* **1968**, 69, 43917. GB-Pat. 1209880, 1970; *Chem. Abstr.* **1971**, 74, 141818
- [25] S. Birtwell (Imperial Chem. Ind. Ltd., UK), GB-Pat. 800869, 1958; *Chem. Abstr.* **1959**, 53, 7098
- [26] F. Kurzer, *J. Chem. Soc.* **1961**, II, 1617
- [27] F. Kurzer, *Org. Synth.* **1951**, 31, 21
- [28] L. Frank, P. V. Smith, *Org. Synth.* **1948**, 28, 89

Korrespondenzanschrift:

Dr. Th. Schelenz
 Institut für Physikalische Chemie
 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
 Kurt-Mothes-Straße 2
 D-06120 Halle (Saale)
 Fax: Internat. code (0) 345 5527028
 E-mail: schelenz@chemie.uni-halle.de