

Zur physikalisch-chemischen Charakterisierung von 5-Amino-1-aryl-1*H*-tetrazolen: Charakterisierung von Wasserlöslichkeiten und ihre Beziehungen zu Octan-1-ol/Wasser-Verteilungskoeffizienten

Thomas Schelenz* und Wieland Schäfer

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

Eingegangen am 27. Juli 1999

On the Physicochemical Characterization of 5-Amino-1-aryl-1*H*-tetrazoles: Aqueous Solubilities and their Relationships to Octan-1-ol/Water Partition Coefficients

Keywords: Heterocycles, Linear free energy relationships, Substituent effects, Aqueous solubilities, Octanol/water partition coefficients, Tetrazoles

Abstract. The aqueous solubilities ($\log S$) of a set of 27 5-amino-1-aryl-1*H*-tetrazoles with known biological activity were determined photometrically and correlated with their octan-1-ol/water partition coefficients ($\log P$). The obtained linear relationship between $\log S$ and $\log P$ can be significantly improved by a melting point term, an electronic term and sev-

eral indicator variables describing the deviating solubility behaviour of compounds with hydrogen bonding groups and the dependence on substituent position. The calculated more-parameter equations allow the reliable prediction of aqueous solubilities for 5-amino-1-aryl-1*H*-tetrazoles not yet synthesized or investigated.

Quantitative Angaben zu Löslichkeiten in Wasser stellen relevante Informationen über die hydrophil-hydrophoben Eigenschaften organischer Verbindungen dar. Sie sind nicht nur zur Charakterisierung der Lage von Löslichkeitsgleichgewichten interessant, sondern sie sind zugleich wichtige Molekülparameter bei der Entwicklung von Wirkstoffen und der Auffindung quantitativer Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (QSAR)¹⁾ für die an hydrophobe Wechselwirkungen gebundenen Effekte biologisch aktiver Substanzen.

Aus umweltchemischer Sicht erlangen sie neben Dampfdrücken, Octanol/Wasser- und Luft/Wasser-Verteilungskoeffizienten zunehmende Bedeutung bei der Beurteilung des Multiphasen-Verhaltens von Schadstoffen [1].

In der Literatur sind daher zahlreiche Methoden publiziert, um experimentell aufwendig bestimmbare Wasserlöslichkeiten ($\log S$) organischer Verbindungen über ihre linearen Zusammenhänge mit alternativ zugänglichen physikalisch-chemischen Meßgrößen wie Verteilungskoeffizienten [2–5], Molrefraktion und Parachor [6, 7] oder über quantitative Struktur-Eigenschafts-Beziehungen (QSPR)¹⁾ mit direkt aus der Struktur der Verbindungen abgeleiteten Moleküldeskriptoren [8–12] abzuschätzen. QSPR-Analysen [1, 13–17] und die Entwicklung neuronaler Netzwerke [18–20] zur Vorhersage der Löslichkeit umweltrelevanter Stoffgruppen stellen heute wesentliche Anliegen der Computerchemie dar.

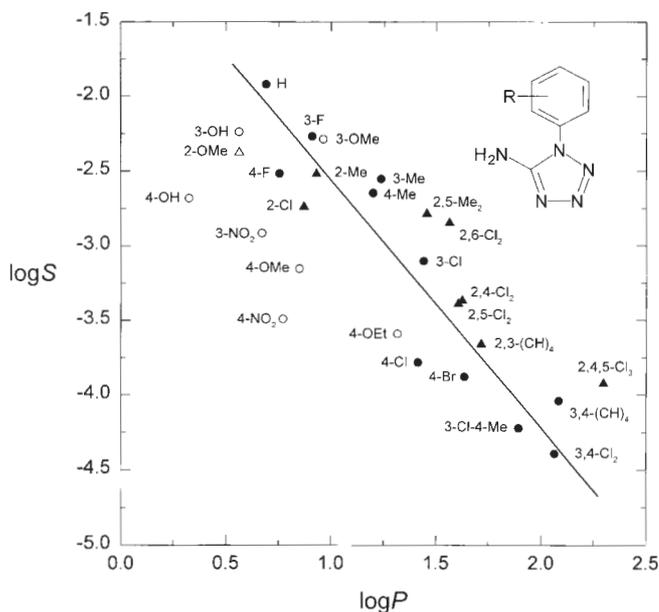


Abb. 1 Zusammenhang zwischen den experimentell bestimmten Logarithmen der Wasserlöslichkeiten $\log S$ und Octan-1-ol/Wasser-Verteilungskoeffizienten $\log P$ substituierter 5-Amino-1-aryl-1*H*-tetrazole; eingezeichnet ist die Regressionsgerade zu Gl. (3) für nicht wasserstoffbrückenbindende Substituenten in *meta*- und *para*-Position (●), dabei nicht berücksichtigt wurden sauerstoffhaltige Substituenten in diesen Positionen (○) sowie die entsprechenden Substituenten in *ortho*-Position (▲, △)

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

Tab. 1 Logarithmen der Löslichkeiten ($\log S$) von 5-Amino-1-aryl-1*H*-tetrazolen in Wasser bei 20 °C

Verb.	R	T_F (K) ^{a)}	$\log S$ (exp.) ^{b)}	$\log S$ (ber.) ^{c)}	$\log S$ (ber.) ^{d)}	$\log S$ (ber.) ^{e)}
1	H	434	-1,920 ($\pm 0,024$)	-1,908	-1,984	-2,006
2	3-F	437	-2,270 ($\pm 0,015$)	-2,239	-2,264	-2,276
3	3-Cl	442	-3,103 ($\pm 0,016$)	-2,996	-3,097	-3,113
4	3-Me	439	-2,554 ($\pm 0,020$)	-2,687	-2,450	-2,490
5	3-NO ₂	448	-2,916 ($\pm 0,032$)		-2,833	-2,829
6	3-OH	472	-2,241 ($\pm 0,008$)		-2,532	-2,545
7	3-OMe	414	-2,290 ($\pm 0,015$)		-2,414	-2,469
8	4-F	460	-2,518 ($\pm 0,010$)	-2,430	-2,424	-2,428
9	4-Cl	482	-3,782 ($\pm 0,050$)	-3,641	-3,735	-3,727
10	4-Br	493	-3,879 ($\pm 0,051$)	-4,109	-4,180	-4,169
11	4-Me	449	-2,647 ($\pm 0,012$)	-2,809	-2,755	-2,786
12	4-NO ₂	450	-3,491 ($\pm 0,035$)		-3,363	-3,347
13	4-OH	509	-2,682 ($\pm 0,016$)		-2,589	-2,596
14	4-OMe	476	-3,154 ($\pm 0,021$)		-3,012	-3,042
15	4-OEt	470	-3,591 ($\pm 0,022$)		-3,621	-3,661
16	3,4-Cl ₂	472	-4,393 ($\pm 0,081$)	-4,297	-4,495	-4,490
17	3-Cl-4-Me	473	-4,223 ($\pm 0,050$)	-4,095	-3,972	-3,987
18	3,4-(CH ₃) ₄	460	-4,041 ($\pm 0,050$)	-4,119	-3,974	-4,009
19	2-Cl	459	-2,741 ($\pm 0,012$)			-2,697
20	2-Me	466	-2,522 ($\pm 0,015$)			-2,593
21	2-OMe	442	-2,381 ($\pm 0,008$)			-2,256
22	2,4-Cl ₂	463	-3,369 ($\pm 0,033$)			
23	2,5-Cl ₂	468	-3,391 ($\pm 0,080$)			
24	2,6-Cl ₂	453	-2,849 ($\pm 0,042$)			
25	2,5-Me ₂	440	-2,787 ($\pm 0,026$)			-2,700
26	2,3-(CH ₃) ₄	468	-3,662 ($\pm 0,018$)			-3,571
27	2,4,5-Cl ₃	448	-3,925 ($\pm 0,071$)			

a) Obere Grenzen der Schmelzintervalle in K. b) Experimentell ermittelte dekadische Logarithmen der molaren Sättigungskonzentrationen $S = c_s$ (in mol l⁻¹) bei 20 °C; sie sind mit den molalen Sättigungskonzentrationen praktisch identisch. c) Nach Gl. (4) berechnete Werte. d) Nach Gl. (7) berechnete Werte. e) Nach Gl. (8) berechnete Werte.

Dennoch sind experimentell bestimmte Wasserlöslichkeiten weiterhin von Interesse, um bestehende Modelle verifizieren und gegebenenfalls korrigieren zu können.

In dieser Arbeit einer Publikationsfolge [21, 22] zur physikalisch-chemischen Charakterisierung biologisch aktiver 5-Amino-1-aryl-1*H*-tetrazole werden photometrisch ermittelte Wasserlöslichkeiten vorgestellt und ihre Beziehungen zu Octan-1-ol/Wasser-Verteilungsdaten diskutiert.

Ergebnisse und Diskussion

Die das jeweilige Löslichkeitsgleichgewicht charakterisierenden Logarithmen der molaren Sättigungskonzentrationen c_s der untersuchten 5-Amino-1-aryl-1*H*-tetrazole sind in Tab. 1 angegeben.

$$S = c_s \quad (1)$$

Ihre vermutete Korrelation mit den in [21] publizierten Logarithmen der Octan-1-ol/Wasser-Verteilungskoeffizienten ($\log P$) ist für die Gesamtheit *meta*- und *para*-substituierter Verbindungen (**1–18**) zunächst wenig zufriedenstellend.

$$\log S = -1,156(\pm 0,467) \log P - 1,760(\pm 0,589) \quad (2)$$

$n = 18, r = -0,795, s = 0,475, F = 27,5^2$

Sie verbessert sich, wenn die in [21] hinsichtlich ihres abweichenden Verteilungsverhaltens charakterisierten Verbindungen **5–7** und **12–15** mit sauerstoffhaltigen Substituenten R vorerst nicht berücksichtigt werden (s. Abb.1).

$$\log S = -1,663(\pm 0,463) \log P - 0,897(\pm 0,680) \quad (3)$$

$n = 11, r = -0,938, s = 0,320, F = 66,0$

Einfache Zusammenhänge zwischen $\log S$ und $\log P$ folgen aus thermodynamischen Betrachtungen des Lö-

²⁾ 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.

sungs- und Verteilungsvorgangs als Realisierungen linearer Freier-Enthalpie-Beziehungen (LFEB) [2, 23].

Die Löslichkeit von Feststoffen kann jedoch zusätzlich durch die variable Änderung der Freien Standardenthalpie determiniert sein, die zur Aufhebung der intermolekularen Wechselwirkungen erforderlich ist. Dieser ΔG° -Term kann naturgemäß durch die Schmelztemperaturen der Verbindungen beschrieben werden [3–5]. Mit der für die untersuchte Stichprobe gefundenen Zweiparameterbeziehung (4), die neben $\log P$ einen einfachen Schmelzpunktterm³⁾ (T_F aus Tab. 1) enthält, wird eine gegenüber (3) deutlich verbesserte Anpassung an die experimentellen Daten erreicht.

$$\log S = -1,267(\pm 0,263) \log P - 0,017(\pm 0,007) T_F + 6,325(\pm 2,805) \quad (4)$$

$$n = 11, r = 0,989, s = 0,145, F = 178,2$$

Weiterhin sind für die untersuchten 5-Amino-1-aryl-1H-tetrazole elektronische Wechselwirkungen zwischen den variablen Substituenten R und der fixen Aminotetrazolylfunktion am Benzolkern zu diskutieren, welche über die Veränderung von Art und Stärke der Wasserstoffbrückenbindungen die Wasserlöslichkeit in meßbarer Weise beeinflussen.

Dabei kann der löslichkeitsmodifizierende Einfluß der variablen Substituenten R durch einen elektronischen Korrekturterm vom Hammett-Typ quantifiziert werden. Allerdings ist dieser Substituenteneffekt innerhalb der gegebenen Teilstrichprobe nur dann statistisch nachweisbar, wenn mit der molaren Masse der Verbindungen eine weitere in der Literatur [5] diskutierte Variable in die Regressionsanalyse einbezogen wird. Auf die Angabe dieser statistisch zwar signifikanten Vierparameterbeziehung wird wegen des eingeschränkten Stichprobenumfangs verzichtet.

Andererseits verändert die fixe Aminotetrazolylfunktion die Eigenschaften der wasserstoffbrückenbindenden Substituenten R, womit das abweichende Löslichkeitsverhalten der Verbindungen **5–7** und **12–15** begründet wird. Sie können in die Berechnungen einbezogen werden, indem ihnen der Wert 1, allen übrigen Verbindungen der Wert 0 einer Indikatorvariablen X_H zugeordnet wird.

$$\log S = -1,383(\pm 0,377) \log P - 0,012(\pm 0,007) T_F - 0,492(\pm 0,393) X_H + 4,196(\pm 3,094) \quad (5)$$

$$n = 18, r = 0,933, s = 0,300, F = 31,6$$

Gleichung (5) läßt sich durch einen elektronischen Term (σ -Konstanten aus [24])⁴⁾ wie folgt verbessern:

$$\log S = -1,277(\pm 0,288) \log P - 0,015(\pm 0,005) T_F - 0,625(\pm 0,381) \Sigma \sigma - 0,444(\pm 0,294) X_H + 5,346(\pm 2,408)$$

$$n = 18, r = 0,967, s = 0,222, F = 46,4 \quad (6)$$

Obwohl die gegenüber *para*-substituierten Verbindungen bessere Löslichkeit von 5-Amino-1-aryl-1H-tetrazolen mit Substituenten in *meta*-Position des Benzolkerns (Abb. 1) bereits durch ihre niedrigeren Schmelztemperaturen ausgedrückt wird, führt die Einführung einer weiteren Indikatorvariablen X_m , die mit Werten von 1 und 0 die An- oder Abwesenheit von *meta*-Substituenten kennzeichnet, zu einer signifikant verbesserten (vergleichender *F*-Test, geringe Interkorrelation von T_F und X_m) Regressionsgleichung (7).

$$\log S = -1,410(\pm 0,245) \log P - 0,012(\pm 0,005) T_F - 0,732(\pm 0,308) \Sigma \sigma - 0,507(\pm 0,235) X_H + 0,314(\pm 0,223) X_m + 4,071(\pm 2,096)$$

$$n = 18, r = 0,982, s = 0,173, F = 63,2 \quad (7)$$

Diese Beziehung kann ohne zusätzliche Korrekturen auf *ortho*-substituierte Tetrazole (**19–27**) ausgeweitet werden, wobei mehrfach chlorierte Verbindungen (**22–24, 27**) nicht berücksichtigt wurden⁵⁾.

$$\log S = -1,426(\pm 0,205) \log P - 0,011(\pm 0,004) T_F - 0,674(\pm 0,234) \Sigma \sigma - 0,522(\pm 0,183) X_H + 0,306(\pm 0,177) X_m + 3,798(\pm 1,683)$$

$$n = 23, r = 0,981, s = 0,155, F = 89,1 \quad (8)$$

Da die Logarithmen der Verteilungskoeffizienten der 5-Amino-1-aryl-1H-tetrazole linear mit hydrophoben Substituentenkonstanten $\pi(B)$ ⁶⁾ aus der Standardserie monosubstituierter Benzole verknüpft sind [21], können die $\log P$ -Werte in (8) durch $\Sigma \pi(B)$ -Werte (Daten aus [26]) ersetzt werden. Allerdings ist dann eine Indikatorvariable X_o erforderlich, die mit $X_o = 1$ für die Verbindungen **19–27** den in $\log P$ enthaltenen *ortho*-Effekt bei der Verteilung berücksichtigt.

$$\log S = -1,350(\pm 0,168) \Sigma \pi(B) - 0,013(\pm 0,003) T_F - 0,727(\pm 0,217) \Sigma \sigma - 0,917(\pm 0,195) X_H + 0,178(\pm 0,148) X_m + 0,424(\pm 0,166) X_o + 3,718(\pm 1,506)$$

$$n = 23, r = 0,987, s = 0,135, F = 98,3 \quad (9)$$

Die im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Zusammenhänge zwischen Löslichkeits- und Verteilungsda-

³⁾ Auf die in der Literatur [3–5] gebräuchliche Darstellung als Differenz zwischen Schmelz- und Arbeitstemperatur ($T_F - T_A$) mit $T_F = T_A$ für Flüssigkeiten konnte verzichtet werden, da ausschließlich Feststoffe untersucht wurden.

⁴⁾ Bei Mehrfachsubstitution wird Additivität der Substituentenparameter vorausgesetzt ($\Sigma \sigma$).

⁵⁾ Substituenten in *ortho*-Position (Verbindungen **19–27**) wurden die entsprechenden σ_p -Werte zugeordnet; zusätzlich gilt innerhalb dieser Verbindungsgruppe $X_H = 1$ für R = 2-OMe (**21**) sowie $X_m = 1$ für R = 2,5-Me₂ (**25**) und R = 2,3-(CH₃)₂ (**26**).

⁶⁾ Nach [25] 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 ($\log P_{HX}$): $\pi_R = \log P_{RX} - \log P_{HX}$.

- [24] D. H. McDaniel, H. C. Brown, J. Org. Chem. **1958**, 23, 420
[25] T. Fujita, J. Iwasa, C. Hansch, J. Am. Chem. Soc. **1964**, 86, 5175
[26] C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Nikaitani, E. J. Lien, J. Med. Chem. **1973**, 16, 1207

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