

考虑极性基团相互作用影响的疏水常数计算方法

李新华*, 朱龙观, 俞庆森

(浙江大学玉泉校区化学系 杭州 310027)

摘要: 通过对点价的修正, 将分子连接性指数转变成成为一种量子拓扑指数。由于改进后的量子拓扑指数能够很好地表达分子的体积和电性等结构信息, 因此该指数与疏水常数计算中的极性基团相互作用有很好的相关性。实际计算表明, 对于含有极性基团的分子, 用该指数计算的结果更加精确。

关键词: 极性基团相互作用; 疏水常数; 量子拓扑指数

中图分类号: O641

文献标识码: A

1 前言

疏水常数在构效关系(QSAR)研究中是一个重要的参数, 并在医药和农药设计、药物动力学、麻醉、环境、生化、土壤、毒物学、蛋白质折叠、酶的键合与催化、授受体相互作用等领域得到广泛的应用^[1]。目前已知的上百万个有机化合物需要得到疏水常数数据, 但大部分化合物的数据仅靠实验测量是不太可能的, 因此, 唯一能及时满足这一需求的方法就是通过计算得到。关于由分子结构计算疏水常数的理论和方法, 已有一些综述^[2-4]和专著^[5-7]。尽管关于这一参数的计算方法很多^[8-11], 但目前为止仍无一种方法可以包罗万象、非常准确地计算疏水常数, 尤其是带有极性基团的分子。有些方法虽然计算了几百或上千个分子, 但总有一些分子计算误差很大, 在实际预测时由于不知道该预测分子用该方法能否计算准确, 因此预测所得的值的可靠性降低, 这就限制了这些方法的应用。事实上, 对于非极性分子或极性小的分子, 其疏水常数具有良好的加和性。利用碎片加和性或基团加和性方法就能比较准确地计算出它们的数值, 这也是大多数方法所能够达到的。但对于含有极性大基团的分子, 尤其是含有两个或两个以上极性基团的分子, 由于极性基团之间存在着相互作用, 极性大的基团之间的这种作用比较显著, 而一般方法均未考虑到这一效应, 因此导致计算误差很大, 使预测结果失效。

目前计算疏水常数最普遍的方法是基团加和性方法, 但该方法没有考虑到极性基团相互作用。Fujita 和 Leo 讨论了芳香类化合物分子的极性取代基团之间的相互作用^[12, 13], 并对基团加和性进行了矫正。但由于他们应用的关联参数是近似于 Hammett 取代基常数的参数, 而这种参数区分不开立体异构和取代位置的变化, 并且也处理不了体积效应显著的邻位间相互作用, 因此存在很大的限制。我们提出一种能够充分考虑极性基团相互作用的方法来矫正基团加和性方法, 使得该方法计算具有极性取代基分子时结果更准确, 从而得到一种能够准

* 通讯联系人, Fax: 0517-7951895, Email: lixinhua01@263.net

确预测所有分子疏水常数的方法。

2 计算方法

计算疏水常数比较常用的两种方法是分子拓扑法和量化方法,二者各有优缺点,却又有很强的互补性。我们通过用 Mulliken 重叠电荷加权拓扑指数中最常用的分子连接性方法的点价使拓扑方法与分子轨道理论结合起来,将分子连接性指数转变成为一种量子拓扑指数,对烃类分子可以直接用 Mulliken 重叠电荷对其点价进行加权。但对于含有杂原子的分子,由于杂原子具有较强的极性,其 Mulliken 重叠电荷有所偏离,因此不能直接用 Mulliken 重叠电荷来加权其点价。我们对含有杂原子的分子中原子连接性方法杂原子点价的公式进行了修正,然后再利用 Mulliken 重叠电荷加权,实际计算证明,改进后的指数较好地表达了分子的体积和电性等信息。

修正后的原子点价定义为:

$$\delta_A^v = \frac{Z_A}{N_A^2} \left(2 \sum_{\lambda} \sum_{\mu} \sum_i n_i c_{A\mu}^* c_{B\lambda} S_{A\mu, B\lambda} \right) \quad (1)$$

$$\delta_B^v = \frac{Z_B}{N_B^2} \left(2 \sum_{\lambda} \sum_{\mu} \sum_i n_i c_{A\mu}^* c_{B\lambda} S_{A\mu, B\lambda} \right) \quad (2)$$

其中, $2 \sum_{\lambda} \sum_{\mu} \sum_i n_i c_{A\mu}^* c_{B\lambda} S_{A\mu, B\lambda}$ 为 A、B 原子间 Mulliken 重叠电荷; δ_A^v 和 δ_B^v 分别为 A、B 原子的点价; Z_A 与 Z_B 为 A、B 原子的价电荷数; N 为 A、B 原子的最高主量子数。其各项指数的算法仍与原分子连接性指数的算法相同^[4],

$${}^m \chi_t = \sum_{i=1}^n \prod_{j=1}^{m+1} (\delta_j^v)^{-1/2} \quad (3)$$

式中, n 为子图数目; m 为子图的阶; t 为子图的类型。

设分子 X-A-Y 具有两个极性取代基团 X 和 Y, 则 X、Y 之间的相互作用 $\Delta\Pi_{XY}$ 为,

$$\Pi_X = \text{Log} P_{A-X} - \text{Log} P_A \quad (4)$$

$$\Pi_Y = \text{Log} P_{A-Y} - \text{Log} P_A \quad (5)$$

$$\Delta\Pi_{XY} = \text{Log} P_{Y-A-X} - \text{Log} P_A - \Pi_X - \Pi_Y \quad (6)$$

$$\text{Log} P_{Y-A-X} = \text{Log} P_A + \Pi_X + \Pi_Y + \Delta\Pi_{XY} \quad (7)$$

其中, $\text{Log} P$ 分别为各分子疏水常数的实验值。

3 计算示例

本文以邻碘苯甲酸为例, 羧基的取代效应定义为:

$$\Pi_{\text{COOH}} = \text{Log} P_{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}} - \text{Log} P_{\text{C}_6\text{H}_6} = 1.87 - 2.13 = -0.26$$

碘的取代效应:

$$\Pi_I = \text{Log} P_{\text{C}_6\text{H}_4\text{I}} - \text{Log} P_{\text{C}_6\text{H}_6} = 3.25 - 2.13 = 1.12$$

羧基与碘的相互作用为:

$$\begin{aligned} \Delta\Pi_{I-\text{COOH}} &= \text{Log} P_{\text{C}_6\text{H}_3\text{I}\text{COOH}} - \text{Log} P_{\text{C}_6\text{H}_6} - \Pi_I - \Pi_{\text{COOH}} \\ &= 2.40 - 2.13 - 1.12 + 0.26 = -0.59 \end{aligned}$$

由于羧基和碘处于邻位,因此存在着强烈的相互作用,已超出误差允许范围,如果忽略其相互作用,将会使预测值失真。如利用 Fujita 等提出的基团加和性方法^[9]计算

$$\begin{aligned}\text{Log}P_{\text{C}_6\text{H}_4\text{ICOOH}} &= \pi_{\text{C}_6\text{H}_4} + \pi_1 + \pi_{\text{COOH}} \\ &= 2.13 + 1.12 - 0.32 = 2.93\end{aligned}$$

实验值是 2.40, 而 $2.93 - 2.40 = 0.53$, 正好相当于羧基与碘的相互作用使疏水常数降低的值。当用 Leo 方法修正羧基与碘的相互作用时, 由于邻位取代存在着很强的立体效应, 而 Leo 方法处理不了立体效应, 且区分不开邻、间、对位取代, 因此最后算出的结果邻、间、对碘苯甲酸均为 3.05, 接近于间碘苯甲酸的 3.13。

本文计算并关联了 16 个含不同取代基的苯甲酸^[9], 以邻羟基苯甲酸为例, 指数的提取过程是这样的: 分别计算出邻羟基苯甲酸、苯甲酸、苯酚和苯的各项经本文修正后的分子连接性指数, 由于结合了量子化学方法, 使得指数可以区分立体异构及取代位置的变化。然后根据 (4)~(6) 式的定义, 以苯甲酸的指数减去苯的指数得到羧基的取代效应指数, 用苯酚的指数减去苯的指数得到羟基的取代效应指数, 再用邻羟基苯甲酸的指数分别减去苯以及羧基的取代效应指数和羟基的取代效应指数得到羧基与羟基的相互作用指数。将所有分子取代基的相互作用指数取正切后与由 (4)~(6) 式计算得到的取代基相互作用效应相关连, 得到相关式 (8), 计算结果列于表 1。

$$\begin{aligned}\Delta\Pi_{\text{XY}} &= -0.0031 - 16.5824\text{tg}\Delta(\chi_p) + 0.0362\text{tg}\Delta(\chi_{\text{RC}}) + 0.0387\text{tg}\Delta(\chi_c) \quad (8) \\ \text{SD} &= 0.1154, \quad F = 34.4871, \quad r = 0.9466, \quad n = 16\end{aligned}$$

应用式 (8) 预测邻碘苯甲酸的羧基与碘的相互作用效应为 -0.4369 , 然后按式 (7) 计算得到邻碘苯甲酸的疏水常数为 2.5531, 若用它修正 Fujita 的基团加和性方法, 结果为 2.4931, 均与实

表 1 基团相关效应及疏水常数的计算结果

Table 1 The calculation results of electronic interactions and partition coefficients

| No. | Molecule | $\Delta\Pi_{\text{XY}}^a$ | $\Delta\Pi_{\text{XY}}^b$ | $\Delta\Pi_{\text{XY}}^c$ | LogP ^a | LogP | Error |
|-----|-----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|------|---------|
| 1 | M-FluoroBA | 0.1526 | 0.2037 | 0.14 | 2.2137 | 2.15 | -0.0637 |
| 2 | P-FluoroBA | 0.0948 | 0.2545 | 0.06 | 2.2645 | 2.07 | -0.1945 |
| 3 | O-ChloroBA | -0.6019 | -0.6005 | -0.60 | 1.9795 | 1.98 | 0.0005 |
| 4 | M-ChloroBA | 0.1004 | 0.0002 | 0.10 | 2.5802 | 2.68 | 0.0998 |
| 5 | P-ChloroBA | 0.0711 | 0.1312 | 0.07 | 2.7112 | 2.65 | -0.0612 |
| 6 | M-BromoBA | 0.14037 | 0.0748 | 0.14 | 2.8048 | 2.87 | 0.0652 |
| 7 | O-HydroxyBA | 0.9720 | 0.9670 | 0.97 | 2.207 | 2.21 | 0.0030 |
| 8 | M-HydroxyBA | 0.2597 | 0.1646 | 0.26 | 1.4046 | 1.50 | 0.0954 |
| 9 | P-HydroxyBA | 0.3427 | 0.2312 | 0.34 | 1.4712 | 1.58 | 0.1088 |
| 10 | M-MethylBA | -0.1010 | -0.0728 | -0.10 | 2.3972 | 2.37 | -0.0272 |
| 11 | P-MethylBA | -0.2075 | -0.0328 | -0.20 | 2.4372 | 2.27 | -0.1672 |
| 12 | M-CyanoBA | 0.1796 | 0.1380 | 0.18 | 1.4380 | 1.48 | 0.0420 |
| 13 | P-CyanoBA | 0.2340 | 0.1913 | 0.26 | 1.4913 | 1.56 | 0.0687 |
| 14 | M-NitroBA | 0.1944 | 0.2671 | 0.24 | 1.8571 | 1.83 | -0.0271 |
| 15 | P-NitroBA | 0.3067 | 0.1275 | 0.30 | 1.7175 | 1.89 | 0.1725 |
| 16 | M-Phthalic acid | 0.0723 | 0.1649 | 0.05 | 1.7749 | 1.66 | -0.1149 |

a. Predicted values, b. Predicted by BP NN, c. BA means Benzoic Acid.

验值 2.40 接近, 且优于 Leo 对极性基团相互作用的修正。计算中还发现, 应用人工神经网络进行学习训练后的预测结果要优于多元线性回归的结果。本文用同样样本, 构建了一个 13 个输入、8 个隐含单元、1 个输出的三层 BP 神经网络, 应用 TAH 函数学习 10^5 次后预测邻碘苯甲酸的羧基与碘的相互作用效应为 -0.4942 , 用于测试学习后的 16 个样本, 结果也明显优于多元线性回归, 预测结果列于表 1 中。

本文所有分子的 Mulliken 重叠电荷均采用 AM1 方法在 Gaussian94 程序包下计算得到, 计算中充分考虑了柔性键对初始构象的影响, 分子连接性指数采用自编程序计算得到, 所有计算均在 Pentium 686 兼容机上完成。

4 结果与讨论

由式 (8) 可以看出, 影响极性基团相互作用的因素主要有分子的几何与电性因素。其中, $\Delta(\chi_p)$ 反映了分子的体积和表面积等几何因素, 如果极性基团相互作用的结果使得分子的体积或表面积增加, 则会使分子的疏水常数降低。由于该体系均为极性分子, 体积和表面积的增加会使分子的偶极矩增大, 因此更易溶于极性大的水相中。 $\Delta(\chi_{FC})$ 和 $\Delta(\chi_C)$ 反映的是苯环取代基的数目、取代类型、取代基长度、取代杂原子的种类等电子信息, 由于取代基的类型和位置的不同, 极性基团间相互作用也不同, 导致分子中电荷分布不同。由式 (8) 可以看出, 由于与极性基团相互作用相关的是各指数的正切值, 因此, 分子中电荷微小的变化会引起极性基团间较大的相互作用。从表 1 中也可以看出, 邻位取代的苯甲酸极性基团间的相互作用较大, 说明邻位间立体作用显著, 这一点在式 (8) 中分子的几何因素 $\Delta(\chi_p)$ 的系数 -16.5824 也表现出来。

分子间极性基团相互作用, 尤其是邻位极性基团间的相互作用, 对于分子的疏水常数有较大的影响, 忽略这一影响将会使计算值偏差过大甚至失效。由于本文修正的量子拓扑指数能够较好地反映分子的几何与电性等结构信息, 因此, 它与分子中极性基团的相互作用有较好的相关性。通过本文对分子中极性基团的相互作用对分子疏水常数的矫正, 使得在计算极性分子的疏水常数时计算数值更加精确。

参 考 文 献

- [1] Leo A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1983, II: 825
- [2] Zhu Longguan (朱龙观), Yu Qingsen (俞庆森). *Overseas Medicine The Pharmic Fascicule* (国外医学药学分册), 1995, 22(4): 206
- [3] Leo A, Hansch C, Elkins D. *Chem. Rev.*, 1971, 71: 525
- [4] Leo A *J. Chem. Rev.*, 1993, 93: 1281
- [5] Hansch C, Leo A. *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, New York, Wiley-Interscience, 1979
- [6] Yalkowsky S, Sinkula A, Valvani S. *Physical Properties of Drugs*, New York, Marcel Dekker, 1979
- [7] Rekker R. *The Hydrophobic Fragmental Constant*, Amsterdam, Elsevier, 1977
- [8] Rekker R, Mannhold R. *Calculation of Drug Lipophiticity*, Weinheim, VCH, 1992
- [9] Ghose A, Crippen G. *J. Comput. Chem.*, 1986, 7: 565
- [10] Kamlet M, Abboud J L, Abraham M, et al. *J. Org. Chem.*, 1983, 48: 2877

- [11] Hammett L. *Physical Organic Chemistry: Reaction Rates, Equilibria and Mechanism*, New York: McGraw-Hill, 1970, 2nd edn
- [12] Fujita T, Iwasa J, Hansch C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, **86**: 5175
- [13] Leo A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, 1983, **2**: 825
- [14] Kier L B, Hall L H. *Molecular Connectivity in Structure - Activity Analysis*, England: Research Studies Press, Ltd; Letchworth, 1986: 69
- [15] 藤田念夫, Hansch, 寺田弘, *et al.*. *Relationships of Pharm. Structure - Activity (药物结构与活性的关系)*. The Peoples Hygiene Press (人民卫生出版社), Beijing (北京), 1987: 74

The Octanol - Water Partition Coefficient: The Effect of Electronic Interactions

Li Xinhua*, Zhu Longguan, Yu Qingsen

(Department of Chemistry, Zhejiang University, Yuquan Campus, Hangzhou 310027)

Abstract A novel quantum-topology method was presented, which can reflect effectively the electronic interaction effect and steric effect in calculation from structure of the hydrophobic parameter, $\text{Log}P$ (octanol-water). This makes possible prediction of partition coefficient more accurately from structure.

Key words Electronic interactions, Octanol-water partition coefficient, Quantum-topology index

* To whom correspondence should be addressed.