

PŘEDCHŮDCI HANSCHÉ

KAREL WAISSER

Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, e-mail: waisser@faf.cuni.cz

Věnováno prof. Ing. Rudolfovi Zahradníkovi, DrSc. k 70. narozeninám

Došlo dne 21.VII. 1998

Obsah

1. Úvod
2. Od Ovetona po Zahradníka
3. Česká škola QSAR

1. Úvod

Hledání kvantitativních vztahů mezi strukturou a biologickou aktivitou (tj. metody QSAR) patří dnes mezi běžné postupy bioorganického, farmaceutického, agrochemického a toxikologického výzkumu. Přispívají k racionalizaci práce, urychlují nalezení látek s optimální biologickou aktivitou a pod. Období jejich intenzivního používání začalo v polovině šedesátých let. Hlavní zásluhy o praktické rozšíření QSAR metod má profesor na Pomona College v Claremontu (USA) Corvin Hansch¹, který dospěl k rovnici, jež přihlíží k vlivu jak hydrofobních, tak k elektronových a sterických parametrů molekul na biologickou aktivitu u studovaných sloučenin. Jedná se o regresní rovnici, ve které y je kvantitativně vyjádřená hodnota biologické aktivity, nezávisle proměnné x_1 , x_2 a x_3 jsou kvantitativní hodnoty výše uvedených parametrů. Za nejvýznamnější parametr lze považovat hydrofobní, který se zpravidla vyskytuje také v kvadratickém tvaru:

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 \quad (1)$$

a_0, a_1, a_2 a a_3 jsou hodnoty vypočítaných regresních koeficientů.

Avšak i použití Hanschovy rovnice má řadu omezení. Je ji možné aplikovat pouze ve skupinách sloučenin podobné struktury, a to jen tehdy, když závislost biologické aktivity na uvedených parametrech lze vyjádřit spojitou funkcí. Do současné doby vzniklo mnoho nových přístupů, přesahujících hranice uvedených omezení.

I když zrod této rovnice lze považovat za minulost oboru, s jejími aplikacemi se neustále setkáváme a dedukce analýz často vedou k významným závěrům. Cílem této studie je pohled do období před vystoupením Hansche. Podobná zamyšlení jsou uvedena v úvodních kapitolách některých monografií o QSAR a v přehledných referátech Martinové² a Rekkera³. Zpravidla se však nejedná o objektivní studie. Např. v uvedeném přehledném Martinové jsou zcela ignorovány práce vzniklé v Evropě. Mezi průkopníky QSAR lze zařadit skupinu, která se vytvořila kolem prof. Zahradníka během jeho působení v Institutu hygieny a epidemiologie v Praze (dále jen IHE). Proto jeho sedmdesátiny jsou vhodnou příležitostí pro zamyšlení se nad minulostí oboru.

2. Od Overtona po Zahradníka

Za zakladatele QSAR bývají často označováni Crum-Brown a Fraser, kteří vyslovili domněnku, že biologická aktivita je funkcí konstituce látek⁴. Na tento názor se však lze dívat skepticky, neboť úvaha citovaných autorů je blíže filozofii než QSAR. Richet⁵ již našel souvislost mezi toxicitou jednoduchých látek a jejich fyzikálními vlastnostmi. U studovaných sloučenin toxicita souvisela s rozpustností látek ve vodě. Jak se však mnohem později kvantitativně ukázalo, rozpustnost ve vodě také souvisí s lipofilitou sloučenin. Proto pro počátek studií QSAR musíme jít až na přelom 19. a 20. století, kdy Overton⁶ a Mayer⁷ uveřejnili studie o vztahu narkotických účinků některých jednoduchých látek s jejich hydrofobními vlastnostmi, kvantitativně hodnocenými jejich rozdělovacími koeficienty mezi olej a vodu. Jedná se tedy již o popis hydrofobních vlastností látek. Proto z prací vzniklých na přelomu století

lze považovat vystoupení Overtona a Meyera za nejvýznamnější. V některých dalších sděleních se lze shledat s používáním vlastností, korelujících s lipofilitou molekul, např. s počtem atomů uhlíků v homologických řadách⁸⁻¹¹, teplotou varu¹²⁻¹⁵, povrchovým napětím¹⁶. Nejvděčnější biologickou vlastností těchto studií byly narkotické účinky těkavých sloučenin. Na interelace ve vztazích vyplývajících z citovaných prací upozornil Ferguson¹⁷⁻¹⁹. Na význam sdělovacích koeficientů pro predikci biologických vlastností látek poukázal Fieser se spolupracovníky²⁰. Řada parametrů souvisejících s lipofilitou (např. rozdělovací koeficienty, teplotu varu) byla používána při studiích toxicity²¹⁻²⁵. Z uvedeného rozboru vyplývá, že hydrofobní parametry byly považovány za významné, avšak v kvantitativních studiích hodnocení biologické aktivity bylo omezeno pouze na některé efekty, vyvolané nespecifickými vlivy studovaných látek.

Optimální antibakteriální aktivita sulfonamidů se ukázala funkcí hodnot jejich ionizačních konstant (přesněji řečeno hodnot pK_a)²⁶. Hansen²⁷ navrhl korelovat antibakteriální aktivitu látek s Hammetovými konstantami. Jeho přístup nelze však považovat za obecný a u většiny antibakteriálních látek nebyla korelace potvrzena. Nicméně lze však tyto pokusy považovat za snahu vyjádřit biologickou aktivitu jako funkci elektronových parametrů. První studii, která přihlížela k hydrofobním i elektronovým parametrům, bude patrně sdělení Taylora se spolupracovníky²⁸. Jednalo se o studii inhibice aminosydasy. Při korelacích biologické aktivity bylo použito jak logaritmu rozdělovacích koeficientů (systém chloroform-voda), tak hodnot pK_a .

Zcela nezávisle vznikala skupina studií, která biologickou aktivitu nedávala do vztahu s fyzikálními a fyzikálně-chemickými strukturami látek. Snažila se kvantitativní změny biologické aktivity (ve skupinách strukturně podobných látek) přisuzovat vlivům obměňovaných strukturních fragmentů. Za první studii lze považovat práci Bruice s kolektivem²⁹, použité při studiu aktivity analogů thyroxinu. Širší zobecnění tohoto přístupu je spojováno se jmény Free a Wilson³⁰. Prakticky se jedná opět o regresní rovnici, ve které jako nezávisle proměnné vystupuje přítomnost (hodnota 1), nebo nepřítomnost (hodnota 0) určitých substituentů (nebo fragmentů) na obměňovaných místech molekuly.

3. Česká škola QSAR

Rudolf Zahradník použil formálního aparátu Hamme-

tovy rovnice na sledování biologické aktivity ve skupinách alifatických sloučenin. Jednalo se o látky obsahující funkční skupinu a alifatický řetězec (v některých případech i rozvětvený). Jednalo se o alkoholy^{31,35}, soli N-alkyldithiokarbamové kyseliny^{31,34}, alkylamoniové soli³⁴, soli O-alkyldithiokarbamové³³⁻³⁵ a estery aminooctové kyseliny³⁴. Z biologických aktivit se jednalo o inhibici pohybu červů *Tubiflex tubiflex*, antibakteriální aktivitu vůči *B. typhosis*, toxicitu sledovanou v pulcích a rybách *Lebistes reticulatus* a další, převážně toxické efekty. Studie jsou rozsáhlé. Bylo sledováno více než 40 biologických systémů a 25 alkyků. Zahradníkova rovnice měla tvar

$$\log(\tau_x/\tau_{eth}) = \alpha \cdot \beta \quad (2)$$

τ_x vyjadřuje biologickou aktivitu homologické sloučeniny v dané skupině, τ_{eth} značí biologickou aktivitu ethylderivátu, (3 je strukturní konstanta popisující vliv daného alkyku a a je konstanta odpovídající studovanému biologickému ději za podmínek experimentu.

Jak se později ukázalo, konstanty (3 korelovaly s hodnotami hydrofobních konstant n . Zahradníkova práce jsou z let 1960-1962, tedy z období před vystoupením Hansche¹. Zahradník stál již blízko Hanschově rovnice, stačilo pouze zavést další parametr β^2 a elektronový parametr σ . V roce 1961 však Zahradník odešel z IHE do Ústavu fyzikální chemie ČSAV. Příchodem počítačů se chemická veřejnost tehdy obdivovala prognostice dosahované kvantově-chemickými přístupy. Spolu s Kouteckým se stal zakladatelem české školy kvantové chemie, která si vydobyla mezinárodního uznání. Jeho zájem o prognostiku biologické aktivity však nevyhasl, pouze se přesunul do jiné roviny. K univerzální Hanschově rovnici však nedospěl.

Z české školy IHE se lze ještě zmínit o další studii, kterou se česká skupina přiblížila k postupu podle Freeho a Wilsona³⁰. Kopecký a Boček^{36,38} u disubstituovaných derivátů benzenu studovali toxicitu jako aditivní vliv příspěvků odpovídajících substituentů. Z několika jimi sledovaných modelů se ukázala statisticky nejvýznamnější rovnice

$$BA = c_x + c_y + d_x d_y \quad (3)$$

ve které BA označuje biologickou aktivitu, c označuje aditivní vlivy substituentů x a y , d označuje multiplikativní vlivy uvedených substituentů. Jejich studie byla však již zastíněna obecnějším přístupem autorů Freeho a Wilsona³⁰.

Na vystoupení české školy se musíme dívat s úctou, protože stála v čele tehdejších myšlenkových proudů. Z české školy vyšel i Miloň Tichý, který byl sekretářem prvního evropského symposia „Structure-Activity-Relationships, Quantitative Approach“, konajícího se v Praze roku 1973. Místo setkání bylo projevem uznání české školy. Budoucnost však práce české školy odsunula na vedlejší větev světových vědeckých proudů, a proto je již Martinová² a Rekker³ necitují.

LITERATURA

- Hansch C, Muir R. M., Fujita T., Maloney P. P., Greiger F., Streich M.: J. Am. Chem. Soc. 85, 2817 (1963).
- Martin Y. C: J. Med. Chem. 24, 229 (1981).
- Rekker R. F.: Quant. Struct.-Act. Relat. 11, 195 (1992).
- Crum-Brown A., Fraser T. R.: Trans. Roy. Soc. Edinburgh 25, 693 (1868-1869).
- Richet C. M.: C. R. Sciences Soc. Biol. 9, 775 (1893).
- Overton E.: *Studium über die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie*. G. Fischer, Jena 1901.
- Meyer H.: Arch. Experim. Pathol. Pharmacol. 42, 109 (1899).
- Fühner K.: Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. 51, 1 (1904).
- Fühner K.: Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. 52, 69 (1904).
- Fühner K.: Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. 56, 333 (1907).
- Moore W.: J. Agr. Res. 9, 371 (1917).
- Moore W.: J. Agr. Res. 10, 365 (1917).
- Moore W., Graham S. A.: J. Agr. Res. 13, 523 (1917).
- Moore W.: Science 49, 572 (1919).
- Traube J.: Arch. Res. Physiol. (Pflügers) 105, 541 (1904).
- Ferguson J.: Proc. Roy. Soc, Ser. B 127, 387 (1939).
- Ferguson J.: *Mechanisme de la narcose*, str. 25. Centre National de la Recherche Scientifique, Paris 1951.
- Ferguson J., Pirle H.: Ann. Appl. Biol. 35, 532 (1948).
- Fieser L. F., Etlinger M. G., Fawar G. I.: J. Am. Chem. Soc. 70, 3228 (1948).
- McGowan J. C: J. Appl. Chem. (London) 7S, 120 (1954).
- McGowan J. C: J. Appl. Chem. (London) 4, 41 (1954).
- McGowan J. C: J. Appl. Chem. (London) 16, 103 (1966).
- McGowan J. C, Atkinson P. N., Ruddle L. E.: J. Appl. Chem. (London) 16, 103 (1966).
- McGowan J. C: Nature 200, 1317 (1963).
- Bell P. H., Roblin Jr. R. O.: J. Am. Chem. Soc. 64, 2905 (1942).
- Hansen O. R.: Acta Chem. Scand. 16, 1593 (1962).
- Taylor J. D., Wykes A. A., Gladish Y. C, Martin W. B.: Nature (London) 187, 941 (1960).
- Bruice T. C, Kharasch W., Winsler R. J.: Arch. Biochem. Biophys. 62, 305 (1956).
- Free Jr. S. M., Wilson J. W.: J. Med. Chem. 2, 395 (1954).
- Zahradník R., Chvapil M.: Experientia 16, 511 (1960).
- Zahradník R.: Arch. Int. Pharmacod. 135, 311 (1962).
- Chvapil M., Zahradník R., Čmuchalová B.: Arch. Int. Pharmacod. 135, 330 (1962).
- Zahradník R.: Experientia 18, 534 (1962).
- Zahradník R., Chvapil M., Vostal J., Teisinger J.: Farmakol. Toxikol. 7962, 618.
- Boček K., Kopecký J., Krivucová M., Vlachová D.: Experientia 20, 667 (1964).
- Kopecký J., Boček K., Vlachová D.: Nature 207, 981 (1966).
- Boček K., Kopecký J., Krivucová M.: Experientia 23, 1038 (1967).

K. Waisser (*Department of Inorganic and Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Králové*): **The Predecessor of Hansch**

This paper is an overview of quantitative structure-activity relationships studies published before Hansch's studies. Attention is paid to the work of the Czech school led by Rudolf Zahradník.