

文章编号:1674-2869(2008)03-0060-05

氯代苯及酚类化合物对生物毒性的定量研究

毛明现^{1,2}, 余训民^{1*}, 胡立嵩^{1,4}, 李庆新^{1,4}, 余训爽³

(1. 武汉工程大学环境与城市建设学院, 湖北 武汉 430074;

2. 广西贺州学院化学系, 广西 贺州 542800;

3. 长江大学化学与环境工程学院, 湖北 荆州 434023;

4. 中国地质大学(武汉)生物地质与环境地质教育部重点实验室, 湖北 武汉 430074)

摘要:根据分子中原子的价层电子结构特征及参与成键时的特性, 新定义了分子隐氢结构图中顶点原子 i 价点价 δ_i^Y 的计算公式: $\delta_i^Y = (m_i(Z_i + h_i) + \sum (p_i + h_i)(p_j + h_j)) / (n_i^2(p_i + h_i))$, 以价连接矩阵为基础构建了一个新的能表征含多重键、杂原子分子结构信息的价连接性指数 ${}^m Y_i$: ${}^m Y_i = \sum (\delta_i^Y \delta_j^Y)^{0.5}$, ${}^m Y_i ({}^0 Y, {}^1 Y, {}^3 Y, {}^4 Y)$ 对这些化合物具有良好的结构选择性, 且物理意义明确, 计算简单, 并运用逐步回归分析方法和最佳变量子集算法对变量进行压缩, 通过多元回归方法计算分析, 研究了氯代芳烃及取代酚(取代基为 F, Cl, Br, I, NH₂, NO₂, OH, COOH 和 CH₃ 等)类化合物对浮萍、黑曲霉、细胞色素 P-450、发光菌、酵母菌、大型蚤、鱼、蝌蚪和 Guppy 等动植物的毒性, 获得了比较好的相关模型, 其计算值与实验值比较吻合。

关键词:氯代苯; 取代苯酚; 生物毒性; 结构信息指数; 定量结构-毒性相关性

中图分类号: X 503.225; O 641; O 621.1

文献标识码: A

0 引言

利用定量结构/毒性相关(QSAR)方法可对有机物的生物毒性及环境行为进行预测, 并筛选出具有潜在危害的化学品, 可节省大量的毒性试验工作及昂贵的费用, 成为化学、环境、生命等学科研究的热点^[1~2]. QSAR 研究的关键是提取能够反映化合物分子结构特征的变量. 拓扑指数由于它可将化合物的分子结构图抽象为一种可以用数字化来表征的量, 形式简单, 应用效果好, 在 QSAR 领域广泛使用^[3~9]. 氯代苯和酚类化合物是化工生产中的重要原料, 但又是一类具有环境持久性、生物累积性和在全球范围长距离迁移的环境污染物, 严重威胁着人体的健康^[10], 对这类污染物在环境中的毒性研究成为前沿的课题^[11~12]. 本文提出一套结构信息拓扑指数计算方法及其对氯代苯及酚类化合物对动植物活(毒)性进行了定量构效关系(QSAR)研究, 并验证了该方法的可靠性, 其结果优于有关文献.

1 理论与方法

1.1 拓扑指数的计算

应用 QSAR 研究有机物对动植物活(毒)性, 主要是从微观角度更好地理解这类化合物的结构与生物活(毒)性如何随取代基的位置或个数的变化而变化的, 另一方面对新指数和新预测模型的普适性进行考察. 虽然分子价连接性指数(MCIs)^[13] χ_i^Y 在 QSAR 研究中对描述分子结构信息起到了十分重要的作用^[17~18], 但由于 δ_i^Y 的取值存在一些问题^[5,7], 不能完全反映分子中原子或原子团的结构信息, 从而导致 MCIs 用于生物活(毒)性分析时而失败. 作者研究发现, 有机物的生物活(毒)性与其组成原子的价层结构以及该原子参与成键时的特征密切相关, 本文根据顶点原子价轨道在参与成键时的杂化形式, 提出了顶点原子价点价 δ_i^Y (以区别 $\delta_i^{[3]}$ 、 $\delta_i^{[4]}$) 的计算新公式:

$$\delta_i^Y = \frac{m_i(Z_i + h_i) + \sum (p_i + h_i)(p_j + h_j)}{n_i^2(p_i + h_i)} \quad (1)$$

收稿日期: 2007-09-07

基金项目: 中国地质大学(武汉)生物地质与环境地质教育部重点实验室基金项目(BGBG0607), 湖北省教育厅自然科学基金重点项目(2003A001)

作者简介: 毛明现(1949-), 男, 瑶族, 广西富川县人, 副教授, 研究方向: 环境物理化学. * 通信联系人

余训民, 男, 教授, 硕士生导师. 研究方向: 废物资源化利用, 污染物构效关系研究.

式(1)中, n_i 、 m_i 和 Z_i 分别为隐氢图中顶点 i 原子的最高主量子数、成键电子数和价电子数, h_i 或 h_j 为与 i 或 j 原子相连接的氢原子数, p_i 或 p_j 为 i 或 j 原子 p 轨道参与成键时在杂化轨道中所占的分数, 如在 sp^3 中, $p=3/4$, 配位原子只考虑成键的 p 轨道数, 如 Cl 的 $p_{Cl}=1$, $-\text{NO}_2$ 中的 O 为 $p_O=2$ 。

根据拓扑理论, 由 δ_i^Y 构建的能表征含多重键、杂原子分子结构信息的新指数 mY_l 定义如下:

$${}^mY_l = \sum \Pi (\delta_i^Y)^{-0.5} \quad (2)$$

式(2)中, m 为新指数的阶, l 为子图的类型。

δ_i^Y 和 mY_l 的物理意义与创新之处为:

第一, mY_l 构建的基础是 δ_i^Y 。在 δ_i^Y 的计算中, 不仅考虑了顶点原子的价层结构特征, 而且第一次考虑了顶点原子参与成键时的杂化形式, 因此, δ_i^Y 包含了丰富的原子结构信息和成键信息。

第二, 由于 mY_l 蕴涵了分子的大小、形状、支化度、折叠和成键情况等内在的结构要素, 对相同碳数 N_C 的有机化合物, δ_i^Y 越大, 则 mY 也越大, 分子的形状和支化度不同, 相应的 mY 也不相同; 含碳原子数 N_C 的多, 成键数越多, 分子体积越大, 则相应的 mY 就越大, 因此 mY 具有加和性性质, mY_l 值不同, 反映出有机化合物的理化毒性的差异性。

第三, mY_l 反映了分子的成键状况, 具有高度的结构区分性。对于同母体有机物来说, 取代基相同、数目相同, 而位置不同, 但 ${}^m\chi^v$ ($m=0, 1$)的值相同, 而 mY ($m=0, 1$)值则不同。例如, 42个有6个氯原子取代的联苯来说, ${}^0\chi^v$ 值简并度为0, 而 0Y 值简并度为95%。

1.2 相关性分析方法

为了表征一个复杂系统的数学模型, 通常是要用多个变量如不同阶、不同子图的结构信息指数来进行描述。在回归分析中, 为避免计算量增大、偶然相关和模型不稳定的问题, 保证选入变量的有效性和重要性, 增强模型预测结果的可信性, 通过零值测试和偏差测试对所提取的变量进行粗选删除, 然后用逐步回归的方法得到 0Y 、 1Y 和 ${}^3Y_{PC}$ 三个重要变量, 最后用最佳变量子集算法作进一步筛选, 按照相关系数 R 取最大、标准偏差 S 取最小的原则选取最佳组合的数学模型。

2 方法的应用

2.1 mY_l 与取代酚对生物毒性的定量构效关系

将18种取代酚对黑曲霉抑制毒性(pC)实验数据^[13]与 0Y 、 1Y 相关联, 其结果为:

$$pC = 0.120\ 2 + 1.229\ 3({}^0Y) - 1.340\ 0({}^1Y)$$

$$n=18; R=0.984\ 7; S=0.12; F=238.77 \quad (3)$$

式(3)中, n 、 R 、 S 和 F 依次为回归方程的样本数、相关系数、标准偏差和 Fischer 检验值。式(3)的结果优于文献[9]和[13]。利用式(3)预测的结果列在表1中, 以 Cal_3 表示, 表1中同时列入了文献[9]的计算值(用 Cal_a 表示)。

表1 取代酚对黑曲霉抑制毒性与 0Y 、 1Y 的相关性
Table 1 Relationships between 0Y and 1Y and the activity of substituted phenols to aspergillus niger

| 酚取代基 | 1Y | 3Y_c | pC | | |
|---|---------|-----------|------|-------------------|----------------|
| | | | Exp. | Cal_{43} | Cal_a |
| II | 3.639 0 | 1.705 2 | 2.35 | 2.31 | 2.27 |
| 4 Cl | 4.626 2 | 2.009 4 | 3.35 | 3.11 | 3.27 |
| 2-CH ₃ | 4.200 8 | 1.842 2 | 2.70 | 2.82 | 2.85 |
| 2 ClH ₃ 4 Cl | 5.186 2 | 2.139 3 | 3.70 | 3.63 | 3.69 |
| 3-CH ₃ | 4.218 2 | 1.851 7 | 2.68 | 2.82 | 2.80 |
| 3-CH ₃ -4-Cl | 5.186 4 | 2.141 6 | 3.70 | 3.63 | 3.69 |
| 2,6-(CH ₃) ₂ | 4.762 8 | 1.977 7 | 3.35 | 3.32 | 3.34 |
| 2,6-(CH ₃) ₂ -4-Cl | 5.881 2 | 2.270 9 | 4.40 | 4.31 | 4.02 |
| 3,5-2CH ₃ | 4.829 1 | 1.943 5 | 3.26 | 3.45 | 3.26 |
| 3,5-(CH ₃) ₂ -4-Cl | 5.750 7 | 2.275 6 | 4.22 | 4.14 | 4.02 |
| 2-i-C ₃ H ₇ | 5.2016 | 2.363 7 | 3.35 | 3.35 | 3.46 |
| 2-i-C ₃ H ₇ -4-Cl | 6.257 0 | 2.561 2 | 4.30 | 4.38 | 4.10 |
| 3-CH ₃ -6-C ₄ H ₉ | 6.128 5 | 2.873 4 | 3.70 | 3.80 | 3.81 |
| 3 ClH ₃ 6 t C ₄ H ₉ 4 Cl | 7.497 6 | 3.8800 | 4.30 | 4.14 | 4.44 |
| 2 Cyclo C ₆ H ₁₁ | 6.679 6 | 3.247 9 | 4.00 | 3.98 | 4.13 |
| 2-Cyclo-C ₆ H ₁₁ -4-Cl | 7.665 0 | 3.745 2 | 4.40 | 4.52 | 4.45 |
| 2-C ₆ H ₅ | 6.4865 | 3.011 1 | 4.10 | 4.06 | 4.19 |
| 2-C ₆ H ₅ -5-Cl | 7.471 9 | 3.508 5 | 4.52 | 4.60 | 4.28 |

将11种取代酚对细胞色素 P-450 的转化毒性 $-\lg C$ 实验数据^[13]与 mY_l 相关联, 其结果如下:

$$-\lg C = -0.124\ 1 + 0.780\ 2({}^1Y) + 1.394\ 8({}^3Y_{PC})$$

$$n=11; S=0.14; R=0.970\ 2; F=64.22 \quad (4)$$

建立二元曲线方程如下:

$$-\lg C = -1.832\ 3 + 2.622\ 3({}^1Y)^{0.5} -$$

$$0.009\ 9({}^3Y_{PC})^{1.5}$$

$$n=11; S=0.09; R=0.989\ 6; F=188.69 \quad (5)$$

式(4)的相关性优于文献[13]和文献[9]。式(5)的 R 优于文献[9]的, 计算的结果(以 Cal_5 表示)见表2, 表2中列入了文献[9]的结果, 以 Cal_b 表示。同时对不在拟合集中的间二苯酚等化合物的 $-\lg C$ 值进行了预测, 预测值与实验值比较吻合(见表2)。

将25种取代酚诱发浮萍萎黄毒性($-\lg C$)的实验值^[4]与 mY_l 相关联的结果如下:

$$-\lg C = 2.221\ 4({}^1Y) + 3.444\ 8({}^3Y_{PC}) - 2.422\ 6$$

$$n=25; S=0.25; R=0.977\ 5; F=236.54 \quad (6)$$

式(6)的相关性优于文献[13]和[9]。

应用9种取代酚对酵母菌毒性($-\lg C_{\min}$)的实验数据^[13]与 mY_l 相关联, 其结果如下:

$$-\lg C_{\min} = 0.427\ 0 - 0.055\ 5({}^1Y) + 8.492\ 3({}^3Y_{PC})$$

$$n=9; S=0.12; R=0.988\ 5; F=127.93 \quad (7)$$

表 2 取代酚对 P-450 的转化毒性($\lg C$)数据及其 1Y , $^3Y_{PC}$
Table 2 Relationships between 1Y , $^3Y_{PC}$ and the activity
data of substituted phenols to cytochrome P-450

| 酚取代基 | 1Y | 3Y_c | $\lg C$ | | |
|---------------------------------|---------|---------|---------|------------------|------------------|
| | | | Exp. | Cal ₅ | Cal ₆ |
| H | 1.705 2 | 0.070 3 | 1.07 | 1.06 | 1.30 |
| 2-Cl | 2.017 2 | 0.134 4 | 1.60 | 1.69 | 1.64 |
| 2,4-2Cl | 2.314 6 | 0.255 3 | 2.11 | 2.08 | 2.03 |
| 2,3,4-3Cl | 2.621 8 | 0.334 8 | 2.21 | 2.36 | 2.36 |
| 2,3,4,6-4Cl | 2.953 9 | 0.332 4 | 2.65 | 2.62 | 2.65 |
| 2,3,4,5,6-5Cl | 3.279 6 | 0.358 6 | 2.90 | 2.87 | 2.92 |
| 4 Br | 2.141 7 | 0.221 8 | 2.04 | 1.91 | 1.85 |
| 2 I | 2.293 5 | 0.189 5 | 2.09 | 2.02 | 2.13 |
| 3-CH ₃ | 1.815 7 | 0.144 3 | 1.50 | 1.52 | 1.40 |
| 4-CH ₃ | 1.823 5 | 0.139 6 | 1.48 | 1.52 | 1.40 |
| 3-C ₂ H ₅ | 2.130 0 | 0.131 1 | 1.82 | 1.79 | 1.71 |
| 4-COOH* | 1.211 0 | 0.185 9 | 1.15 | 1.34 | 1.16 |
| 3-OH* | 0.950 0 | 0.146 1 | 0.46 | 0.65 | 0.63 |
| 3-NH ₂ * | 0.967 4 | 0.458 0 | 0.81 | 0.70 | 0.70 |

* 不在拟合集的化合物的预测值。

式(7)拟合得到的 R 值优于文献[9]、[13]。

应用 11 种取代酚在 $pH=7.8$ 的条件下对大型蚤 24 h 的半数活动抑制浓度 IC_{50} 的 $-\lg IC_{50}$ 实验数据^[14]与 mY 相关联的结果如下:

$$-\lg IC_{50} = -1.288 8 - 1.243 8(^0Y) + 5.488 3(^1Y) \\ n=11; S=0.26; R=0.965 4; F=54.82 \quad (8)$$

式(8)拟合得到的 R 值与文献[14]的十分接近。

应用 16 种取代酚对发光菌的 15 min 的毒性 $-\lg EC_{50}$ 实验数据^[15]与 mY 相关联的结果如下:

$$-\lg EC_{50} = 2.465 3 - 0.187 9(^0Y) - 0.334 0(^1Y) \\ n=16; S=0.139; R=0.970 6; F=105.68 \quad (9)$$

式(9)的相关性比文献[15]好。

卤代酚具有抗菌毒性,将卤代菌抗菌毒性($\lg PC$)实验值^[16]与 0Y 和 $^3Y_{PC}$ 相关联,采用最小二乘法得到二元线性回归方程:

$$\lg PC = -2.333 5 + 0.722 7(^0Y) - 0.968 1(^3Y_{PC}) \\ n=48; S=0.219; R=0.966 9; F=322.94 \quad (10)$$

式(10)的 R 优于文献[16,17]。建立二元曲线方程:

$$\lg PC = 11.947 9 - 24.382 4(^0Y)^{0.5} - \\ 8.813 0(^3Y_{PC})^3 \\ n=48; S=0.185; R=0.9765; F=462.25 \quad (11)$$

式(11)的 R 比式(10)有所提高。

研究了取代酚对 Golden orfe 24 h 的 LC_{50} 的负对数实验值^[18]的定量关系如下:

$$-\lg LC_{50} = 0.808 2 + 1.3776(^1Y) + 2.787 4(^1Y) \\ n=5; S=0.014; R=1.000 0; F=13 107.49 \quad (12)$$

式(12)的相关性比其他方法均高,用该式预

测 2-甲基苯酚对 Golden orfe 24 h 的 $-\lg LC_{50}$ 的值为 3.63,与实验值 3.72 十分接近。

用 9 种氯代酚对翻车鱼 96 h 半数致死浓度 LC_{50} 的实验值^[19]与 1Y 、 3Y_c 相关联结果为:

$$-\lg LC_{50} = -1.348 3 + 0.991 2(^0Y) + 4.093 8(^3Y_c) \\ n=9; S=0.1453; R=0.9918; F=181.5 \quad (13)$$

式(13)的 R 优于用 $^0\chi^2$ 与 $^1\chi^2$ 关联的 $R=0.912$,也高于文献[8]的 $R=0.966 8$ 。

用 16 种氯代酚对呆鲦鱼 96 h 半数致死浓度 LC_{50} 的实验值^[18]与 0Y 、 3Y_c 相关联的结果为:

$$-\lg LC_{50} = 0.241 9 + 1.012 8(^0Y) - 2.217 1(^3Y_c) \\ n=16; S=0.188; R=0.9758; F=118.5 \quad (14)$$

式(14)的结果优于文献[16]。

20 种发光菌^[20~21]与其结构的定量关系为:

$$-\lg EC_{50} = -2.406 9 + 0.766 9(^0Y) - \\ 0.414 5n_{2Cl} - 0.7740n_{6Cl} \\ n=20; S=0.17; R=0.9765; F=109.46 \quad (15)$$

式(15)的结果优于文献[20,21]。

2.2 mY_i 与氯代苯对水生动物毒性的定量构效关系

用结构信息拓扑指数对 12 种氯代苯水生动物毒性的 QSAR 进行了研究,相关方程如下:

对 Guppy^[7,22]

$$-\lg EC_{50} = -6.253 9 - 1.990 9(^0Y) + 8.114 2(^1Y) \\ n=12; S=0.13; R=0.9900; F=182.39 \quad (16)$$

对发光菌^[7]

$$-\lg EC_{50} = 0.786 8 + 1.625 1(^1Y) \\ n=10; S=0.19; R=0.978 8; F=222.71 \quad (17)$$

对大型蚤^[7]

$$-\lg EC_{50} = -3.240 0 - 2.382 4(^0Y) + 8.992 4(^1Y) \\ n=9; S=0.115; R=0.988 1; F=123.99 \quad (18)$$

对呆鲦鱼^[7]

$$-\lg LC_{50} = 2.729 6 + 1.537 0(^0Y) - 2.743 7(^1Y) \\ n=8; S=0.115; R=0.9942; F=158.23 \quad (19)$$

式(16)的结果优于文献[22]。式(17)~(19)

的相关系数优于文献[7,8]。

2.3 mY_i 与氯代苯、取代酚对水生动物毒性的 QSAR

应用 23 种氯代苯和取代酚衍生物对对蝌蚪 12 h 暴露急性半致死毒性(12 h- $\lg 1/LC_{50}$, mol/L)的实验数据^[18]与 mY 相关联,其结果如下:

$$-\lg LC_{50} = -1.716 8 - 0.909 8(^0Y) + \\ 4.618 9(^1Y) \\ n=23; S=0.13; R=0.971 8; F=169.86 \quad (20)$$

式(20)的 R 值与用 $^0\chi^2$ 和 $^1\chi^2$ 值拟合的 0.901 2 好。式(18)的计算结果(以 Cal₁₈表示)见表 3,表 3

中还列了文献[18]的预测结果,以 Cal_c 表示。

表3 23种氯代苯、取代酚对蝌蚪的急性致死毒性(12h $\lg 1/\text{LC}_{50}$, mol/L)及 QSAR 模型预测值

Table 3 The acute toxicity (12h- $\lg 1/\text{LC}_{50}$, mol/L) to *Rana japonica* tadpoles and calculated & predicting by QSAR model of 23 benzene derivatives

| 取代芳烃 | 0Y | 1Y | $-\lg \text{EC}_{50}$ | | |
|------------------------------|---------|---------|-----------------------|-------------------|----------------|
| | | | Exp. | Cal_{18} | Cal_c |
| 1,2,3-3ClPh | 5.972 5 | 2.473 2 | 4.43 | 4.27 | 4.45 |
| 1,2,4-3ClPh | 5.995 4 | 2.477 3 | 4.50 | 4.27 | 4.37 |
| 1-Br-2,3-2ClPh | 6.333 6 | 2.631 4 | 4.56 | 4.68 | 4.33 |
| 1 Br 2,6 2ClPh | 6.333 6 | 2.633 9 | 4.48 | 4.69 | 4.64 |
| 1,3 2ClPh | 5.033 4 | 2.162 4 | 3.68 | 3.69 | 3.87 |
| 1,4-2ClPh | 5.030 2 | 2.169 7 | 3.85 | 3.73 | 3.73 |
| 1,2-2ClPh | 5.010 0 | 2.180 0 | 3.79 | 3.79 | 3.80 |
| ClPh | 4.048 0 | 1.865 5 | 3.20 | 3.22 | 3.34 |
| PhOH | 3.639 0 | 1.705 2 | 2.77 | 2.85 | 2.76 |
| 4-BrPhOH | 5.094 6 | 2.141 7 | 3.66 | 3.54 | 3.16 |
| 4-ClPhOH | 4.628 2 | 2.009 4 | 3.42 | 3.35 | 3.08 |
| 4 IPhOH | 4.461 4 | 1.870 3 | 2.69 | 2.86 | 2.97 |
| 2-CH ₃ PhOH | 4.200 8 | 1.842 2 | 2.84 | 2.97 | 2.92 |
| 4-CH ₃ PhOH | 4.220 1 | 1.823 5 | 3.06 | 2.87 | 3.00 |
| 2-Br-4- CH ₃ PhOH | 5.541 2 | 2.266 5 | 3.72 | 3.71 | 3.59 |
| 2,4-2ClPhNH ₂ | 5.589 2 | 2.301 3 | 3.73 | 3.83 | 3.82 |
| 2-NO ₂ PhOH | 5.376 9 | 2.200 6 | 3.50 | 3.56 | 3.54 |
| 3 NO ₂ PhOH | 5.400 4 | 2.190 9 | 3.51 | 3.49 | 3.33 |
| 4-NO ₂ PhOH | 5.398 5 | 2.194 8 | 3.66 | 3.51 | 3.29 |
| 4-Cl-2-NO ₂ PhOH | 6.362 3 | 2.498 0 | 3.88 | 4.03 | 3.80 |
| 2-NO ₂ -3-OHPhOH | 5.953 3 | 2.337 5 | 3.49 | 3.66 | 3.50 |
| 2,4-2NO ₂ PhOH | 7.138 2 | 2.686 8 | 4.31 | 4.20 | 4.08 |
| 1-Cl-4-NO ₂ Ph | 5.907 4 | 2.358 1 | 3.93 | 3.89 | 3.74 |
| 2,4-2NO ₂ ClPh | 7.547 5 | 2.849 6 | 4.34 | 4.58 | 4.09 |

3 结果与讨论

McFarland 认为^[22]:有机物的毒性(C ,致毒浓度)包括两个过程,一是有机物透过生物膜进入生物体内的作用,可通过常用的正辛醇/水分配系数(K_{OW})表示;二是与生物体内的作用位点发生反应,此过程可由许多不同的立体及电子结构参数描述。因此,McFarland 的 QSAR 模型为:

$$-\log C = a \log K_{OW} + b E_{LUMD} (\text{或 } pK_a \text{ 等}) + d \quad (21)$$

式(21)中, a , b 和 d 为回归系数,与生物种类有关, pK_a 为有机物离解常数的负对数值。

3.1 mY_i 揭示影响取代芳烃生物毒性的本质因素

式(21)中右边第一项 $\log K_{OW}$ 为 K_{OW} 的对数,即为有机污染物进入生物体膜组织酶蛋白质内等的倾向, K_{OW} 越大,则有机物亲脂性越高,生物体内受体周围毒性物浓度越高。根据 Michaelis-Menten 方程: $v = v_0 [s] / (k_m + [s])$,对于同一种生物或动物, k_m 酶相同,显然 $-\log LC_{50}$ 或 $-\log EC_{50}$ 跟底物浓度相关,当污染物的结构相同时, $\log K_{OW}$

愈大,毒性作用也越大, $\log K_{OW}$ 与 $-\log LC_{50}$ 或 $-\log EC_{50}$ 具有明显的线性关系。大量研究结构表明, $\log K_{OW}$ 与有机物的结构有相关性,可用拓扑指数描述^[2~19]。本文研究了文献[9]中8种取代酚的 $\log K_{OW}$ 与 mY 与 3Y_C 的相关性,其结果如下:

$$-\log K_{OW} = 0.743 {}^5Y - 1.200 2$$

$$n=8; S=0.09; R=0.994 2; F=1 029.06 \quad (22)$$

$$-\log K_{OW} = 1.961 6 {}^1Y + 1.686 7 {}^3Y_C - 2.006 9$$

$$n=8; S=0.08; R=0.9981; F=661.90 \quad (23)$$

式(22)和(23)的 R 为优秀级。文献[7]中12种氯代苯的 $\log K_{OW}$ 与 0Y 的相关性为 0.995 6。说明 mY_i 揭示了影响氯代苯及酚类化合物的生物毒性的本质因素。

3.2 mY_i 反映了有机物对生物作用的真实毒性

式(21)中右边第二项与有机物的分子结构密切相关,主要表现为有机物与受体间的非色散力作用如静电作用、氢键作用等。因为 mY_i 是由 δ^iY 构建的,由于 δ^iY 能表征含多重键、杂原子分子结构信息。氯代苯及酚类化合物对水生动植物的活(毒)性作用不仅与其分子的体积有关,它们分别与 0Y 、或 1Y 或 3Y_C 有比较显著的正相关,说明具有较大体积的分子倾向于从水中分配到极性较弱的生物相中,导致生物体中有机物浓度增大,从而其毒性增大。还与取代基的极性、在苯环上的位置及数量有关,由于苯环上的氯原子增多,削弱了氧原子 $2p$ 轨道上的电子流向苯环,即氧与苯环的 $p-\pi$ 共轭效应减少,这说明氧原子上的负电荷增大, $O-H$ 键的极性增强,苯环上的氯原子越多, $O-H$ 键的极性增强越大,在水中氧原子给出电子的能力越强,对水生动植物的毒性也就越大,例如苯酚对呆鲦鱼 $-\lg LC_{50} = 3.51 < \text{五氯苯酚的 } -\lg LC_{50} = 6.06$ 毒性三个数量级;氯原子的电负性比较大,价层 p 轨道上有孤电子对,一是氯原子可通过诱导效应吸引苯环上的 δ 电荷,另外氯原子 p 轨道上的孤电子对与苯环上的大 π 键产生 $p-\pi$ 共轭效应,使氯原子 p 轨道上的电子流向苯环,使苯环上的 π 电荷增加,两种效应的总结果是前者占主导。由于苯环上氯原子增多,则苯环上的正电性增强,因此,氯代芳烃类化合物对水生动植物的毒性也就越大;从氯代芳烃类化合物的拓扑结构来看,氯原子取代氢越多,则分子的体积越大,则 1Y 与 $^3Y_{FC}$ 值就越大,对水生动植物的毒性也就越大;但取代基氯原子相同,其位置不同,则 1Y 与 $^3Y_{FC}$ 值是不相同的,对水生动植物的毒性的两边上邻位,其毒性越小。一般来讲,氯离羟基越远,其毒性越大,多个氯在羟基邻位的同一侧,其毒性越大。对于含氟、

羟基、氨基等取代基的苯酚,其毒性比母体还低;含溴、碘、羧基、苯基和烷基的苯酚随取代基的增多而毒性增大.如果引入氯原子后毒性明显加大,故氯原子是影响芳烃化合物毒性的主要基团.

3.3 新方法的可靠性与适用性

笔者对不在拟合集的一些化合物的毒性进行了部分预测,其结果列在本文相应的表中,通过比较发现其偏差非常小,说明新方法的可靠性比较强.

1 结 语

本文提出的 δ^Y 不仅考虑了顶点原子的结构特征,而且第一次考虑了顶点原子参与成键时的杂化形式;由 δ^Y 构建的 mY 蕴涵了丰富的分子结构信息;氯代苯与酚类化合物对水生动植物的毒性,随着其 0Y 、 1Y 、 3Y_C 值增大,对水生动植物的毒性或毒性就愈大;研究了十多种水生动植物的毒性,涉及到 F、Cl、Br、I、 NH_3 、 NO_2 、 COOH 、烷基、环烷基、苯基等十多种官能团,相关性良好.因此,本文提出的模型具有广泛性,为预测有机化合物的生物毒性提供一个简便的方法.

参考文献:

- [1] 蒋展鹏.新世纪初的环境化学[J].科学,2001,53(6):15-19.
- [2] Izrailev S, Agrafiotis D K. A method for quantifying and visualizing the diversity of QSAR models[J]. J Mol Graphics Modell, 2004, 22: 275-284.
- [3] Rindic M. On Characterization of Molecular Branching[J]. J Am Chem Soc, 1975, 77(25): 6609-6617.
- [4] Kier L B, Hall L H. Molecular Connectivity in Structure Activity Analysis [M]. England: Research studies press, Ltd, Letchworth, 1986: 69-75.
- [5] 余训民,余训爽.分子价连接性指数中杂原子价点价计算新方法及应用[J].有机化学,2001,21(9):658-667.
- [6] 许禄,胡昌玉.应用化学图论[M].北京:科学出版社,2000:4-335.
- [7] 王连生,韩朔麟.有机污染化学进展[M].北京:化学工业出版社,1998:1-348.
- [8] 杨道武,余训民.新定义的价连接性指数与有机理化活性的相关性研究[J].有机化学,2004,24(5):525-536.
- [9] 秦正龙,冯长君.取代酚的定量结构-活性/性质相关性研究[J].有机化学,2003,23(9):654-658.
- [10] Sixt S, Altschuch J, Brüggemann R. Quantitative Structure-toxicity Relationships for 80 Chlorinated Compounds Using Quantum Chemical Descriptors [J]. Chemosphere, 1995, 30: 2397-2414.
- [11] Khadikar P V, Mather K C, Singh S, et al. Study on Quantitative Structure-toxicity Relationships for Benzene Derivatives Acting by Narcosis [J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2003, 10(6): 1761-1766.
- [12] 邹建卫,蒋勇军,胡桂香,等.多氯联苯的定量结构-性质(活性)关系[J].物理化学学报,2005,21(3):267-272.
- [13] 王连生,支正良.分子连接性与分子结构-活性[M].北京:中国环境科学出版社,1992:220-286.
- [14] 于瑞莲,赵元慧,胡恭任.酚类对大型蚤的急性毒性及 QSAR 研究[J].华侨大学学报(自然科学版),2003,24(1):44-47.
- [15] 刘征涛,张颖,徐镜波,等.烷基酚化合物对发光菌的定量构效相关研究[J].环境科学研究,2001,14(6):5-8.
- [16] 王连生.有机物定量结构与活性相关[M].北京:中国环境科学出版社,1997:289.
- [17] 舒元梯.分子拓扑指数与卤代苯酚生物活性的预测[J].西南民族大学学报(自然科学版),2006,32(1):78-83.
- [18] 黄宏,杨红,樊伟,等.全信息 QSAR 方法预测苯衍生物对蝌蚪的急性毒性[J].环境科学,2005,26(3):25-28.
- [19] 王连生.有机污染物化学(2)[M].北京:化学工业出版社,1991:163.
- [20] 许旋,罗一帆,黄鸿新,等.氯代苯酚化合物对水生物发光细菌的毒性构效关系的量子化学研究[J].数理医药学杂志,1997,10(3):253-255.
- [21] 堵锡华.取代苯酚和苯胺类化合物的 QSAR 毒性研究[J].毒理学杂志,2005,19(4):297-299.
- [22] McFarland J W. On the Parabolic Relationship Between Drug Potency and Hydrophobicity [J]. J Med Chem, 1973, 13: 1092-1096.

(下转第 68 页)