

酚取代衍生物的 QSAR 研究*

张大仁

(中国科学院生态环境研究中心, 北京 100085)

摘要 计算了带 7 种不同取代基的 29 种酚取代衍生物的分子表面积。用分子表面积, OH 基表面积, 代基当量作为描述变量, 对上述化合物的 Microtox^R 毒性进行了回归分析, 得到有一定意义的回归方程, 其相关系数为 0.90。如果以取代酚作为局外化合物, 则相关系数达 0.94。说明这些参数在预言毒性方面有重要意义。

关键词 酚取代衍生物, 分子表面积, 代基当量, Microtox^R。

取代酚化合物是一类重要的环境污染物, 在湖泊和河流中都已检测到, 我国这类化合物在环境中的影响也是不可忽视的。由于这类化合物品种较多, 完全进行实验研究相当困难, 因此, 开展 QSAR(定量结构活性关系)或 QSPR(定量结构性质关系)研究, 以推测其毒性及其与环境行为有关的物理化学性质是十分重要的^[1-3]。在 QSAR 研究中, 现在所用描述参数很多, 纯粹应用理论计算或经验计算而不使用实验参数是比较方便的, 这样既可以节省因实验而需要花费的资金和时间, 也可以对因缺乏条件而无法进行实验测定的化合物进行研究。分子以及分子中的原子基团的溶剂可接触表面积(简称表面积)是一常用的参数^[4-6]。本文在量子化学几何优化的基础上, 采用解析计算的方法, 计算了分子中各原子及总的表面积。另外, 取代基的组成和位置对取代酚的毒性都有影响, 在以前的工作中, 发现代基当量与硝基多环芳烃的致突变性有很好的相关性^[7], 因而笔者用代基当量来考察取代基的影响。以上述参数对酚取代衍生物的 Microtox^R 毒性进行了回归分析, 以得到有意义的结构和毒性的关系。

1 计算方法

1.1 几何优化

几何优化采用半经验的量子化学计算方法——MNDO 法。由于酚是平面结构, 不是完全对称的, 严格地讲, 对这类分子的优化必须对所有的键长、键角和二面角进行优化, 计算比

较烦琐。通过优化一些分子发现苯环的结构变化很小, 因此对变化不太大的分子。如各种二氯取代衍生物, 基本上都采用同样的苯环结构以节省计算时间。

1.2 分子表面积计算

对于取代酚这类化合物, 由于不少异构体仅仅是取代基的位置不同, 为了得到可信的表面积, 精确计算是必要的。前人已采用微分几何中的一些定理, 导出了解析计算的公式^[8]。笔者以此为基础建立了分子表面积的解析计算程序 SASA, 用此程序可精确计算分子中每个原子的表面积和分子表面积。如前所述, 笔者计算的是溶剂可接触表面积, 在这里溶剂定为水分子, 半径为 1.5 Å。各原子的 van der Waals 半径取值(Å)为: H 1.20, C 1.60, N 1.55, O 1.40, F 1.35, Cl 1.80。

1.3 代基当量

代基当量的计算, 文献[9]已详述, 笔者采用的代基当量初始值为: NH₂ -0.3816, CHO 0.3759, CF₃ 0.0130, Cl -0.1224, CH₃ -0.0836, CN -0.3104, NO₂ 0.4427。

1.4 回归分析

回归分析采用自编程序, 除了包含通常为检验回归方程的显著性而加入的 *F* 检验外, 还加入了对每个变量的 *t* 检验。这样可以从回归方程中删除没有意义的变量。

* 国家自然科学基金资助课题

收稿日期: 1994-04-05

2 结果和讨论

Microtox^R 毒性是指化合物导致发光细菌发光量的减少, 酚取代衍生物的这种毒性数据取自文献 [10, 11], 笔者采用 5 min 的实验数据, 并且在回归分析中将毒性值转换为 $\log(1/EC_{50})$, 考察了 29 种酚取代衍生物(见表 1)。如果某化合物在文献中的值不一致, 则一

般取文献 [11] 中的值。计算的分子表面积 (TSA) 也列于表 1 中。分子表面积与上述毒性的相关系数仅为 0.58, 用这样单一的参数描述酚取代衍生物的毒性显然不够, 如果加上这类化合物所共有的反应基团 OH 的表面积 (S_{OH}), 则相关系数达到 0.78, 说明这 2 个参数的结合在一定程度上反映了这类化合物结构和毒性的关系。分子或原子基团表面积主要只反映分子

表 1 酚取代衍生物的 TSA, S_{OH} , S_T 实验和毒性

取基及位置	TSA($\text{\AA}^2$)	$S_{OH}(\text{\AA}^2)$	S_T	实验毒性	计算毒性	残 差
-	267.72	56.11	0.0000	0.3700	0.4805	-0.1105
2-Cl	290.96	48.04	-0.1083	0.7600	0.8285	-0.0685
3-Cl	294.65	55.94	0.0885	1.1100	1.2296	-0.1196
4-Cl	294.61	55.93	-0.0466	1.1800	1.4131	-0.2331
2, 3-二-Cl	312.50	48.03	-0.0198	1.5800	1.3659	0.2141
2, 4-二-Cl	317.51	47.64	-0.1549	1.6500	1.6666	-0.0166
2, 5-二-Cl	317.50	47.55	-0.0198	1.2900	1.4734	-0.1834
2, 6-二-Cl	315.74	41.17	0.0117	1.2300	0.8564	0.3736
3, 4-二-Cl	317.10	56.02	0.0419	2.1100	1.9740	0.1360
3, 5-二-Cl	321.73	56.02	0.0078	1.6200	2.1535	-0.5335
2, 3, 4-三-Cl	334.69	47.20	-0.0664	2.0500	1.9951	0.0549
2, 3, 5-三-Cl	339.46	47.15	-0.1005	2.0500	2.1685	-0.1185
2, 3, 6-三-Cl	337.65	40.66	0.1003	1.1500	1.3081	-0.1581
2, 4, 5-三-Cl	339.62	47.57	-0.0664	2.2200	2.1589	0.0611
2, 4, 6-三-Cl	342.68	41.25	-0.0349	1.5200	1.6808	-0.1608
3, 4, 5-三-Cl	338.94	55.95	-0.0388	2.6500	2.6914	-0.0414
2, 3, 4, 5-四-Cl	356.45	47.24	-0.1471	2.8400	2.6877	0.1523
2, 3, 4, 6-四-Cl	359.67	40.80	0.0536	2.0900	1.9646	0.1254
2, 3, 5, 6-四-Cl	359.76	40.31	0.0196	1.9200	1.9695	-0.0495
2, 3, 4, 5, 6-五-Cl	376.11	40.26	-0.0271	2.4600	2.4373	0.0227
4-CN	302.16	55.93	0.1406	2.2400	1.3891	0.8509
4-CH ₃	299.75	55.93	-0.0323	1.7200	1.5529	0.1671
4-CHO	298.75	55.93	0.1748	1.3100	1.2388	0.0712
4-CF ₃	317.25	55.93	0.0052	2.4400	2.0225	0.4175
4-Cl-3-CH ₃	317.13	55.91	0.0123	1.8800	2.0072	-0.1272
2, 4-二-CH ₃	324.10	45.12	-0.1092	1.4400	1.5953	-0.1553
4-NO ₂	306.91	55.93	0.2114	1.0300	1.4366	-0.4066
2, 4-二-NO ₂	344.64	47.29	0.9006	1.0700	0.9544	0.1156
4-NH ₂ -2-NO ₂	326.14	47.25	0.5582	0.6300	0.9099	-0.2799

或原子基团进入生物体并接近靶细胞能力的大小, 对于分子的电子性质反映较少, 而这与分子的反应能力有很大关系。因此, 很好反映了取代基对光谱和反应性质影响的代基当量^[9]应该能改进上述结构和毒性关系。这里假定酚的 OH 基是致毒的关键基团, 其他取代基的影响主

要看它对 OH 基的作用, 对于邻、间、对位取代基, 其影响采用式(1)表示:

$$S_j = \frac{j+1}{2(2j+1)} S_0 \quad (1)$$

式中, S_0 为初始代基当量值; j 为离 OH 位的键数, 邻、间、对位分别为 1、2、3; S_j 为在各取代

位的代基当量,并且由于间位取代基的作用与邻、对位相反,故取负值,这样可得到:邻位 $S_j = S_0$, 间位 $S_j = -\frac{2}{3}S_0$, 对位 $S_j = \frac{2}{5}S_0$ 。代基当量的简单加和不能很好反映取代基的影响,因此对于代基当量的总作用表示为:

$$S_T = \sum (S_j e^{S_j})^n \quad (2)$$

这里的加和表示对一个分子所有邻间对位取代基的加和, n 为同位同种取代基的个数, n 为 0, 则对 S_T 的贡献取为零。

以上述 3 种参数求得回归方程:

$$\log\left(\frac{1}{EC_{50}}\right) = -65.55 + 21.171 \log TSA \\ + 8.36 \log S_{OH} - 1.36 S_T \quad (3)$$

这里: $n=29$, $r=0.90$, $s=0.26$, $F=37.2 (> F_{0.005})$, $t_1=9.54$, $t_2=6.22$, $t_3=-5.47 (|t_{1,2,3}| > t_{0.001})$ 。

从显著性检验看,无论整个回归方程还是每一个参数都是显著的,但从相关系数看,还不是十分令人满意。所有参数及所得结果和残差列于表 1。如果用这些参数对比较简单的体系进行分析,如对取代基相同而只是数量和位置不同的氯化酚,从 t 检验发现,代基当量项的显著性偏低,如果删除这一项,则有:

$$\log\left(\frac{1}{EC_{50}}\right) = -63.89 + 21.26 \log TSA \\ + 7.24 \log S_{OH} \quad (4)$$

这里: $n=20$, $r=0.94$, $s=0.21$, $F=67.5 (> F_{0.001})$, $t_1=11.4$, $t_2=5.86 (|t_{1,2}| > t_{0.001})$ 。

虽然单用 TSA 一种参数对氯代酚化合物进行回归分析,其相关系数仅为 0.81,但加上 S_{OH} , 则大大改进了相关系数,这说明不仅是分子表面积,而且还有分子中某些原子或原子基团的表面积,在 QSAR 研究中也是重要参数之一。当然如前所述,对于较复杂体系仅用这样的参数是远不够的。

另外,由表 1 可以看出 CN 取代化合物的残差(0.85)远大于其他残差,可看作局外化合物(outlier)^[12],这可能是由于 CN 基也有较强致毒性,因而与其他化合物的作用机理不一致,

如果去掉这个化合物,则有:

$$\log\left(\frac{1}{EC_{50}}\right) = -65.61 + 21.52 \log TSA \\ + 7.88 \log S_{OH} - 1.43 S_T \quad (5)$$

这里: $n=28$, $r=0.94$, $s=0.20$, $F=62.7 (> F_{0.001})$, $t_1=12.30$, $t_2=7.39$, $t_3=7.26 (|t_{1,2,3}| > t_{0.001})$ 。(5)式虽然也不是非常令人满意,但较(3)式已有明显改进,对于完全用理论参数进行的分析,这个结果是可以接受的,并且有一定实际意义。

用上述 3 种参数不能得到非常满意的结果,原因是多方面的。首先,毒性的实验数据不全是一个实验室的结果,而各个实验室的数据往往是有明显差别的,这就导致有的偏差并非是由于方法的不准确性所致。第二,分子的几何优化受计算方法和某些近似的限制,并不是完全准确的,这就影响分子和原子基团表面积的正确性,但由于全部分子的几何优化都采用 1 种方法,相对误差可能还是比较小的。第三,取代基的作用比较复杂,不能用简单加和反映它们的作用,而用经验判断所得的(2)式加和不能简单地进物理解释,这一方面是由于本身的复杂性,另一方面是由于另外的 2 个参数已经部分地包含了取代基的影响,从表观上很难解释其作用原理,这方面有待进一步开展研究。

3 结 语

研究了 7 种取代基在不同个数不同位置情况下酚取代衍生物结构和毒性的关系。这类化合物看起来简单,但实质上是很难统一研究的一类化合物,关键在于取代基的作用很复杂。精确计算的分子总表面积和 OH 基团的表面积,再加上代基当量,这些理论参数仍然能较好地反映结构和毒性的关系,说明这些参数在这种类型或类似类型的体系中,对于 QSAR 研究有相当重要意义。在这里分子表面积的精确定算,是必要的,否则,不少化合物的分子表面积和 OH 基表面积就无法区分,因而也就不能准确地描述其毒性。

致谢 笔者对徐晓白教授在(下转第 10 页)

物测试方法,在水质污染监测和治理方面有着广泛的应用前景。

(2) 所测 25 种硝基芳烃类化合物的一lg EC₅₀值在 3.26—5.52 之间,毒性最大的化合物是 2,4-二硝基氯苯,毒性最小的化合物是硝基苯。它们的毒性受取代基种类和取代基位置的影响。

(3) 当毒物浓度达到使藻胞生长阻碍率为 25% 左右时,斜生栅列藻繁殖受到抑制,似孢子释放受阻。当斜生栅列藻生长阻碍率为 50% 左右时,藻胞的细胞核、细胞器遭到破坏、解体。当藻胞生长阻碍率为 70%—100% 时,藻胞原生质体解体。在所测化合物中,只有 2,4-

二硝基氯苯和对-二硝基苯在高浓度下观察到藻胞发生质壁分离现象。引起这些中毒症状与毒物在藻胞内与某些生命活性物质发生反应有关,从而抑制某些生命物质的合成。

致谢 王显久和陆光华同志参加了部分工作,表示感谢。

参考文献

- 1 OECE. Test Guideline 201. Paris, Decision of the Council C (81)30 Final, 1981; 320—323
- 2 Official Journal of the European Communities Nol 133. Paris, OJEC, 1988; 89—94
- 3 Maciorowski A F et al. Water Pollution. 1983, 55(3); 801
- 4 Walsh G E et al. Water Research. 1982, 13(4); 879
- 5 黄国兰等. 环境化学. 1994, 13(3); 259

(上接第 6 页)

工作中给予的指导和支 持,深表谢意。

参考文献

- 1 Schultzy T W et al. Toxicol. Lett.. 1987, 37(2); 121
- 2 Mcleese D W et al. Chemosphere. 1979, 8(2); 53
- 3 Kaiser K L E et al. QSAR in Toxicology and Xenobio-chemistry (Ed by Tichy M). Elsevier, Amsterdam, The Netherlands; 1985; 27
- 4 Hermann R B. J. Phys. Chem.. 1972, 76(19); 2754

- 5 Silla E et al. J. mol. Struct. (Theochem). 1992, 254; 369
- 6 Doucette W J et al. Environ. Sci. Technol.. 1987, 21; 821
- 7 张大仁. 环境化学. 1991, 10(2); 21
- 8 Connolly M L. J. Appl. Crystallogr.. 1983, 16(5); 548
- 9 蒋明谦. 有机化合物的同系线性规律. 北京: 科学出版社, 1980; 345
- 10 Ribo J M et al. Chemosphere. 1983, 12(11/12); 1421
- 11 Veith G.D. State of the Art of Structure Activity. 1981, EPA-600/3-81-029, U. S. Environmental Research Lab.
- 12 Lipnick R L. Sci. Total Environ.. 1991, 109/110; 131

· 环境信息 ·

来自给水的健康危险可能影响欧洲 8.5 亿人中的 1.1 亿人

来自世界卫生组织(WHO)欧洲 50 个成员国的部长们,最近在芬兰赫尔辛基一次会议上听到这一评估:大约 5% 的人遭受超过 WHO 指标的 SO₂ 和颗粒物污染之苦,至少 200 万人曝露于大气中过量的铅。部长们同意 1997 年以前制定国家环境与健康行动计划。这次赫尔辛基会议是自苏联集团国家(那里存在多数环境问

题)成为成员国家以来首次召开的 WHO 欧洲最高级会议。国家行动计划将包括旨在实现 WHO1984 年所定目标的、短期、中期和长期目标。目的是确保到 2000 年“有效预防和控制环境健康危险,以及公平获得健康的环境”。下一次最高级会议将于 1999 年在伦敦召开。

淮海译自 ES&T, 1994, 28(9); 405A

Abstracts

Chinese Journal of Environmental Science

Effects of PCBs on the Electrolyte Balance in Blood of Crucian Carp. Xi Zhiquan et al. (Research Center for Eco-Environmental Sciences, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100085): *Chin. J. Environ. Sci.*, **16**(2), 1995, pp. 1-3
The effects of PCBs exposure on the concentrations of electrolytes (sodium, potassium, calcium, magnesium) in blood plasma of the crucian carp were examined. In the Crucian Carp, the plasma sodium concentration increased significantly during the exposure to an aqueous PCBs solution and the plasma sodium concentration increased as the concentration of PCBs increased. The plasma concentration of potassium decreased during the exposure to PCBs, and the plasma potassium concentration decreased as the concentration of PCBs increased. The Plasma concentrations of calcium and magnesium did not show any clear patterns.

Key words: PCBs, blood electrolyte balance, Crucian Carp.

QSAR of Substituted Phenol Derivatives. Zhang Daren (Research Center for Eco-Environmental Sciences, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100085): *Chin. J. Environ. Sci.*, **16**(2), 1995, pp. 4-6

The molecular surface areas of 29 substituted phenol with 7 various substituents were calculated. In addition to molecular surface area and OH group's surface area, the substituent equivalent was pointed out to be necessary to be used as a desorptive variable. Using the three Parameters, a regression analysis was performed for the Microtox^R toxicities of above mentioned compounds, giving a meaningful regression equation with a correlation coefficient of 0.90. If 4-cyanophenol of them were regarded as an outlier and deleted from the above compounds in question, then the correlation coefficient was up to 0.94. The results show that these parameters were important in predicting the toxicity of some compounds.

Key words: substituted phenol derivatives, molecular surface area, substituent equivalent, Microtox^R.

Toxicities of Nitroaromatic Compounds to *Scenedesmus obliquus* and Toxic Symptoms. Liu Jingling et al. (Dept. of Environ. Sci., Northeast Normal Univ., Changchun 130024): *Chin.*

J. Environ. Sci., **16**(2), 1995, pp. 7-10

By using an OECD standard method for algal growth inhibition test, the toxicities (48 h, EC₅₀) of 25 nitroaromatic compounds to *Scenedesmus obliquus* were determined. their toxicities ranked in a decreasing order were: dinitrochlorobenzene > dinitrobenzene > dinitroaniline > dichloronitrobenzene ≡ dinitrotoluene > nitro-bromobenzene ≡ nitrochlorobenzene > nitrotoluene ≡ methoxynitrobenzene ≡ nitrophenol > nitroaniline > nitrobenzene. The toxicities of the compound to the algae varied depending on the concentrations and kinds of the compounds. Under the microscope (400 times), 4 kinds of toxic symptoms were observed, including the inhibition to the filial spore release; the separation of protoplasm form wall of cell; the disintegration of nucleus and organs; and the destruction of protoplast. The results show that the algae growth inhibition test would have a prospect of wide application in water quality monitoring and pollution control.

Key words: algal inhibition test, nitroaromatic compounds, *Scenedesmus obliquus*, EC₅₀, toxic symptoms.

Study on the Process and Modelling of Two-phase Granular Sludge UASB Reactor coupled with Anionic Exchange Units. Yang Hong et al. (Dept. of Bioscience and Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, 200030): *Chin. J. Environ. Sci.*, **16**(2), 1995, pp. 11-14

The study on a novel process of Two Phase Granular Sludge UASB Reactor Coupled with Anionic Exchange Units (TP-UASB-AE) using glucose as a substrate showed that a very high volume loading rate [COD, 62 g/(L · d)] was reached when COD removal efficiency was 91.5%. A control mathematic model for each of TP-UASB-AE units was established separately. The whole TP-UASB-AE system was modelled through the combination of anionic exchange colume models and UASB models. The mean relative error between the system model calculating results and experimental results was 2.2%. The whole process can be exactly and conveniently controlled by using the system control model. It also provides a foundation for engineering scale-up and automatic control.