



科学出版社

许后效 编著

环境中的 N-亚硝基化合物

环境中的 N-亚硝基化合物

许后效 编著

· 科学出版社

1988

内 容 简 介

N-亚硝基化合物是一类很强的致癌物质,在已发现的近300种此类化合物中约90%有致癌作用,这类化合物以非常微量的成分分布于水、土壤、空气及食品中。近年来,国内外正在开展这类化合物的致癌活性、机理的研究。

全书共分六章,详细论述了N-亚硝基化合物的合成机理、物化特性、致癌与结构的关系、致癌机理、阻断方法以及N-亚硝基化合物与人类肿瘤的关系。

本书内容涉及化学、生物化学和医学等方面,可供从事环境化学、环境医学及人类肿瘤学工作者以及有关大专院校师生参考。

环境中的 N-亚硝基化合物

许 后 效 编著

责任编辑 胡华强 操时杰

科学出版社 出版

北京朝阳门内大街137号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1988年10月第 一 版	开本: 850×1168 1/32
1988年10月第一次印刷	印张: 12 1/2
印数: 平 1-1,300	插页: 2
精 1-580	字数: 329,000

ISBN 7-03-000633-X/O·169

ISBN 7-03-000634-8/O·170

定 价: 平 装 8.00 元
布脊精装 9.50 元

前 言

自从 Magee 和 Barnes 在 1956 年发现二甲基亚硝胺具有致癌活性以来,迄今已发现 N-亚硝基化合物近 300 种,其中约 90% 能诱发一些敏感实验动物的肿瘤. N-亚硝基化合物对 40 种不同的动物显示出致癌作用,包括猿、猴等哺乳类动物,以及鸟、鱼和两栖类动物.

N-亚硝基化合物的前体物硝酸盐、亚硝酸盐和胺类,广泛地存在于人类生活环境之中,它们可以经过化学的或者生物学的途径合成多种多样的 N-亚硝基化合物,既可以在环境中外源性合成,又可以在体内进行内源性合成. 无论是在气相或液相条件下,胺类和亚硝化试剂均可经催化而合成致癌性的亚硝胺. 因此, N-亚硝基化合物以微量成分分布于大气、水、土壤、食品、烟草、化工产品、农药和药物等人类环境介质之中. 人们对这些化合物的物理化学性质及其反应,以及生物学特性都进行过深入的研究. 实验表明,在一定的实验条件下, N-亚硝基化合物的结构与啮齿动物某些器官组织具有特异的亲和性,因而诱发不同器官的肿瘤;也具有明显的致突变性和致畸变性. 对于 N-亚硝基化合物在体内代谢的研究,越来越深入地揭示出这些化合物的致癌机理,特别是对环状亚硝胺代谢机理的研究,近年来已获得重要进展,从而也推动了生物有机化学的发展.

人体接触 N-亚硝基化合物及其前体物,包括外源性暴露和内源性暴露,可能是引起人类某些肿瘤发生的重要环境因素之一. 肿瘤流行病学和环境病因学的研究,正在揭示这两者之间的相互关系. 胃癌病因学的研究虽未确证亚硝胺与胃癌的确切关系,但发现胃癌高发区与其环境中的硝酸盐含量呈正相关关系. 在烟草

及香烟烟雾中发现含有多种具有致癌活性的亚硝胺。另外,从 N-亚硝基化合物对动物的致癌性实验数据推论到人体,也提供了一些科学证据。N-亚硝基化合物作为胃癌、食管癌、结、直肠癌、膀胱癌、肺癌、口腔癌等的发病因素所可能起的作用,已越来越明显。

随着对 N-亚硝基化合物具有特异选择性的热能分析仪以及高分辨率质谱的应用,对环境中 N-亚硝基化合物的定性定量检测更加可靠,从而也为研究人类肿瘤的环境病因提供了强有力的手段。

在研究 N-亚硝基化合物致癌作用的同时,人们也正在设法把环境中 N-亚硝基化合物的浓度降低到最低水平,或者阻断其致癌作用,在这方面,对维生素 C 和 E 以及其它亚硝化反应抑制剂的研究,都是为了达到破坏 N-亚硝基化合物的合成,或者阻止其代谢物同 DNA 的反应。

本书力求概括总结近 30 年来国内外关于对 N-亚硝基化合物的研究成果,阐明人类肿瘤发病与 N-亚硝基化合物有关的可能环境因素,从而为降低或消除致癌的环境因素而采取切实可行的措施。本书在编写过程中曾得到中国科学院环境化学研究所申葆诚先生的热心指导,孙思恩同志的积极支持,最后承蒙北京市肿瘤研究所张汝黻先生和中国医学科学院肿瘤研究所李铭新先生审阅本书全稿,并提出很多宝贵的修改意见,作者受益非浅,在此,谨致以衷心感谢。

由于本书的内容涉及到有机化学、生物化学、肿瘤学等学科,而作者的学识浅薄,水平有限,书中错误在所难免,敬请读者批评指正。

作者

目 录

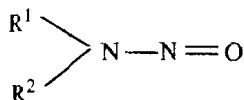
前言

第一章	N-亚硝基化合物的合成	1
1.1	亚硝酸水溶液对二级胺的亚硝化作用.....	3
1.2	气态的亚硝酸酐和氮氧化物对二级胺的亚硝化作用.....	9
1.3	亚硝基和硝基化合物对二级胺的亚硝化作用.....	16
1.4	一级、三级和四级胺的亚硝化作用.....	21
1.5	催化反应和细菌的还原作用.....	24
1.6	体内合成.....	27
1.7	真菌促进亚硝胺的合成.....	30
第二章	N-亚硝基化合物的性质及其反应	36
2.1	一般物理性质.....	36
2.2	结构、立体化学和频谱.....	38
2.3	酸-碱、氢键和络合.....	44
2.4	亲核反应.....	46
2.5	与无机酸的反应.....	53
2.6	与有机金属试剂的反应.....	58
2.7	还原作用.....	59
2.8	氧化作用.....	61
2.9	N—N(O)键的均裂作用.....	62
2.10	重排反应.....	71
2.11	α -取代 N-亚硝胺.....	75
2.12	亚硝酸胺的化学反应.....	79
2.13	N-亚硝基亚胺的化学反应.....	83
第三章	N-亚硝基化合物的生物学特性	89

3.1	毒性	89
3.2	致癌性	96
3.3	致突变性	136
3.4	致畸变性	162
3.5	代谢	165
第四章	环境中的 N-亚硝基化合物	196
4.1	空气中的亚硝胺	196
4.2	水中的亚硝胺	206
4.3	土壤中的亚硝胺	211
4.4	食品中的亚硝胺	214
4.5	啤酒中的亚硝胺	228
4.6	烟草产品中的亚硝胺	240
4.7	农药中的亚硝胺	262
4.8	药物中的亚硝胺	279
4.9	工厂环境中的亚硝胺	285
4.10	人体内的亚硝胺	297
第五章	N-亚硝基化合物与人类肿瘤	333
5.1	N-亚硝基化合物的前体物	333
5.2	N-亚硝基化合物与人类肿瘤	351
第六章	N-亚硝基化合物致癌作用的阻断	376
6.1	维生素 C (抗坏血酸) 阻断亚硝胺的合成	376
6.2	维生素 A 及其类似物对亚硝胺致癌的预防作用	382
6.3	微量元素钼有效降低亚硝胺前体物硝酸盐和 亚硝酸盐	386
6.4	阻断亚硝胺致癌的其它物质	389
6.5	防止亚硝胺致癌的安全防护措施	391

第一章 N-亚硝基化合物的合成

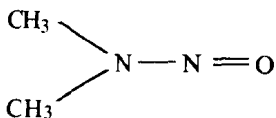
N-亚硝基化合物的一般结构式为:



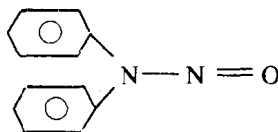
根据其化学结构,可分为两类:

1. 亚硝胺类

R^1 和 R^2 是烷基(alkyl-)或芳基(aryl-),例如,二甲基亚硝胺和二苯基亚硝胺. N-亚硝胺简称为亚硝胺.



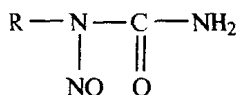
二甲基亚硝胺



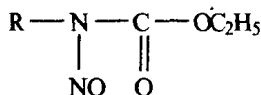
二苯基亚硝胺

2. 亚硝酰胺类:

R^1 是烷基或芳基, R^2 是酰基,例如, N-烷基-N-亚硝基脲和 N-烷基-N-亚硝基脲烷. N-亚硝基酰胺简称为亚硝酰胺.



N-烷基-N-亚硝基脲

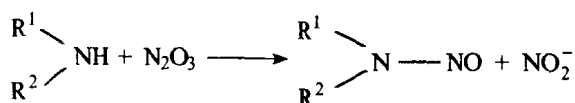
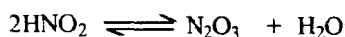
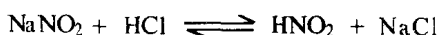


N-烷基-N-亚硝基脲烷

一般地说,亚硝胺的化学性质较稳定,与此相反,亚硝酰胺则极不稳定。

N-亚硝基化合物可以由化学或生物学的途径合成. 无论是在气相或液相条件下,胺类和亚硝化试剂反应都生成 N-亚硝基化合物。

胺类化合物在酸性溶液中经亚硝化反应生成亚硝胺,反应如下:



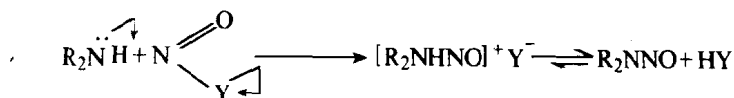
反应速率正比于非离子化胺的浓度同亚硝酸盐浓度平方的乘积, 即

$$\text{反应速率} = K [\text{胺}] [\text{亚硝酸盐}]^2$$

酰胺被亚硝酸离子亚硝化的反应速率方程式为,

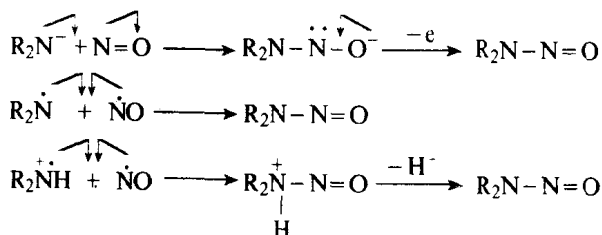
$$\text{反应速率} = K [\text{酰胺}] [\text{亚硝酸盐}] [\text{H}^+]$$

因此, 亚硝胺通常是由二级胺(R_2NH) 和 NO^+ 基团之间的相互作用形成 N—N 键而合成. 其中, 具有反应活性的自由基 NO^+ 离子, 主要存在于酸性溶液或某些固体盐 $[\text{NO}^+\text{BF}_4^-]$ 中, 但是, NO^+ 却很容易从 $\text{Y}-\text{NO}$ 型的亚硝化试剂中得到. 其中, Y 可以是稳定的阴离子如 Cl^- , 或者 NO_2^- , 也可以是中性的分子如 ROH 或 R_2NH , $\text{Y}-\text{NO}$ 被认为是 NO^+ 的载体. 二级胺被 $\text{Y}-\text{NO}$ 试剂亚硝化生成亚硝胺的反应:



这一类的反应认为是二级胺对亚硝基氮原子的亲核取代反应。这既不是亚硝酸本身($\text{HO}-\text{NO}$), 又不是亚硝酸离子(NO_2^-) 作为亚硝化试剂同胺的直接反应, 而是由两分子的 HNO_2 形成 N_2O_3 , 而 N_2O_3 是 $\text{Y}-\text{NO}$ 型的亚硝化试剂, 即 $\text{N}_2\text{O}_3 = \text{NO}_2-\text{NO}$ 。其他的 NO^+ 载体, 如烷基共轭酸亚硝酸酯, 以及气体的亚硝化试剂亚硝酸酐(NOCl), 三氧化二氮(N_2O_3), 四氧化二氮(N_2O_4), 都能同二级胺反应生成亚硝胺。

此外, 某些有机的亚硝基或硝基化合物与二级胺在受热的条件下也能生成亚硝胺。原则上讲, 氧化氮(NO) 与胺的阴离子(R_2N^-), 或者 NO 与氨基游离基($\text{R}_2\dot{\text{N}}$) 和氨基阳离子(R_2NH^+) 反应都能生成亚硝胺:

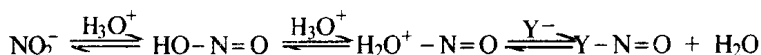


一些氨基化合物, 在适当的环境条件下, 也能生成亚硝胺, 但是, 反应的发生要比二级胺困难得多^[1,2]。

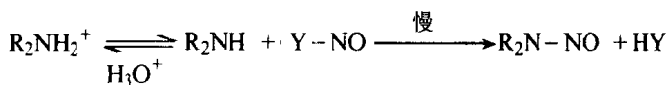
1.1 亚硝酸水溶液对二级胺的亚硝化作用

在 $\text{pH} < 5$ 的酸性水溶液中, 亚硝酸钠是对胺类亚硝化的最好的试剂。人们对这个反应的机理已作过广泛的研究, 无论是 HNO_2 , 或者是 NO_2^- , 都不会与二级胺发生反应。有效的亚硝化试剂 $\text{Y}-\text{NO}$, 是在瞬时平衡阶段由亲核的催化剂(Y^-) 和质子化的亚硝酸而生成。若水溶液中不存在其它的亲核试剂, 亚硝酸根(NO_2^-) 本身也能起到催化剂 Y^- 的作用。若存在亲核试剂, 如 I^- , SCN^- 等, 则将增大二级胺亚硝化的速率, 反之, 反应将受到抑制。亚硝

酸水溶液对二级胺亚硝化反应的机理如下：



$\text{Y}=\text{NO}_2^-$, Cl^- , SCN^- 等。



1.1.1 机理和反应

烷基和杂环的二级胺,在 pH2—5 的 NaNO_2 缓冲水溶液中能生成亚硝胺。此反应速率方程为

$$\text{速率} = K_3 [\text{R}_2\text{NH}] [\text{HNO}_2]^2$$

HNO_2 同 N_2O_3 (亚硝酸酐) 呈平衡状态,因此,亚硝化试剂用 $\text{Y}^- = \text{NO}_2^-$ 表示,故反应速率根据总胺浓度和亚硝酸盐浓度计算。生成物亚硝胺的产量与亚硝酸的浓度、未质子化胺的浓度以及反应体系的 pH 值和温度有关。图 1.1 表示 0.02M 二甲基胺 (Me_2NH) 同 0.1M¹⁾ 的 NaNO_2 在 25℃ 时反应了 3h 后,二甲基亚硝胺 (Me_2NNO) 的产量随 pH 值的变化。当 pH3.4 时,其反应处于最佳条件, Me_2NNO 的产量最高^[2,3]。

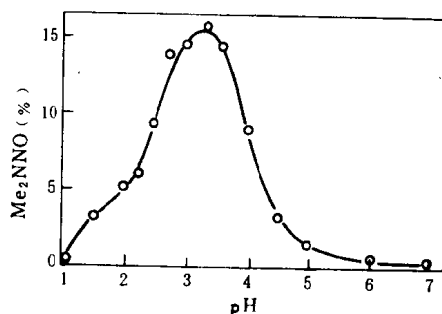


图 1.1 0.02 M Me_2NH 同 0.1 M NaNO_2 在 25℃ 反应 3h 后, Me_2NNO 的产量随 pH 的变化

1) 按法定计量单位规定, M 为非许用单位。1M=1mol/L, 余同。

表 1.1 25 °C 最佳 pH¹⁾ 值二级胺亚硝化速率 ($\bar{K}_3$) 和反应速率 (K_3)

胺	pKa	最佳 pH	$\bar{K}_3^{2)}$ (l ² .mol ⁻² .s ⁻¹)	$10^{-5}K_3^{3)}$ (l ² .mol ⁻² .s ⁻¹)
吡咯烷	11.27	3.0	0.0053	21
哌啶	11.2	3.0	0.00045	1.4
二乙胺	10.72	3.4	0.0017	1.5
N-甲基苯胺	9.54	3.0	0.013	0.92
脯氨酸		2.5	0.037	1.4
吗啉	8.7	3.4	0.42	2.3
N-亚硝基哌嗪	6.8	3.0	6.7	0.83
哌嗪氮离子	5.57	3.0	83	0.62
N-甲基苯胺	4.85		250	18

1) 0°C, pH1;

2) 根据反应物总浓度计算, 即速率 = $\bar{K}_3$ [胺] [亚硝酸盐];

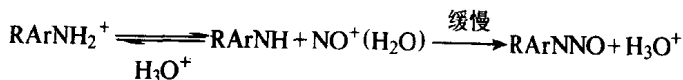
3) 根据游离胺和 HNO₂ 的真实浓度计算, 即

$$\text{速率} = K_3 [R_2NH] [HNO_3]^2.$$

从表 1.1 可知, 碱性最小的胺非常迅速地生成亚硝胺, 例如, 最大 $\bar{K}_3$ 值的 N-甲基苯胺; 不同强度碱性的胺, 具有相当类似的反应速率; 反应速率受其它一些因素的影响, 例如, 溶剂的扩散作用, 使胺更易于攻击 N₂O₃; 还有催化剂的作用以及空间阻碍作用等。

很多弱碱性的化合物, 如某些芳香胺类, 难以同 N₂O₃ 反应。只是当 pH2 时, 在酸的催化作用下, 弱碱性的胺类在亚硝酸的水溶液中才发生亚硝化反应, 其反应历程如下:

$$\text{反应速率} = K_3 [R_1R_2NH] [HNO_2] [H_3O^+]$$



这个反应在 $\text{pH} > 3$ 时很缓慢,但是,增加酸度,反应逐渐加快.

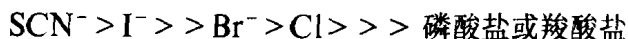
1.1.2 催化作用

由阴离子(Y^-),或亲核的(HY),与 HNO_2 反应形成的 YNO 试剂,增加了反应体系中 NO^+ 载体的浓度,可以促进胺的亚硝化作用.但是,催化作用还与氨基化合物的结构和碱性强度有关.

在 $\text{pH} 2-5$, 阴离子能催化亚硝胺的合成,其反应速率方程为,

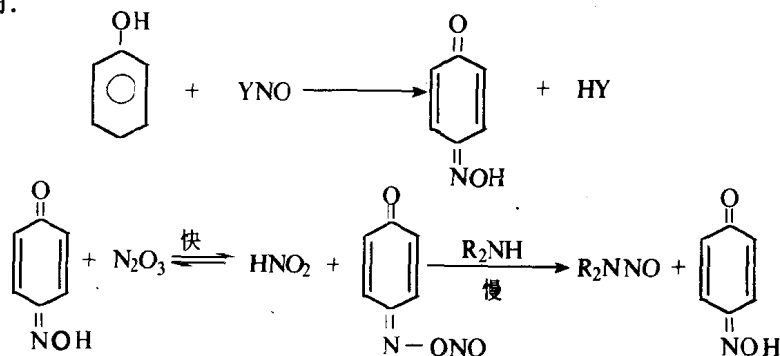
$$\text{速率} = K_4 [\text{R}_2\text{NH}] [\text{HNO}_2] [\text{H}_3\text{O}^+] [\text{Y}^-]$$

常用催化剂的强度顺序如下:

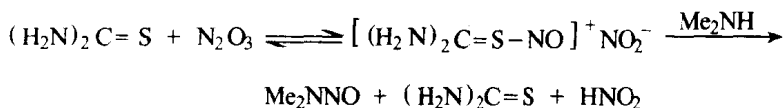


SCN^- 和 I^- 具有很强的促进亚硝化的作用,是强催化剂.吸烟者的唾液中, SCN^- 的含量水平比较高. I^- 主要存在于胃里.对于一些强碱性的胺,例如吗啉,2.5mMKSCN 使亚硝化的最大反应速率发生移动,即 pH 值由 3.4 移到 2.3,这与 NO^+ 载体浓度的增加有关.对于碱性比较弱的胺,例如 N-甲基苯胺,最大的反应速率移动到 $\text{pH} 0$ 左右.这或许说明 NO^+ 载体的浓度和胺的反应活性两者都是很重要的.

很多其它对胺来讲是中性的电子丰富化合物,也能同酸化的亚硝酸盐反应.例如,酚在 $\text{pH} < 4$ 时很容易同水溶液中的 HNO_2 反应,生成稳定的醌,随后,醌能催化吡咯烷和二乙胺的亚硝化作用.



关于合成二甲基亚硝胺的一种方法,当 pH 值为 4 时,硫脲有很强的催化作用.可能是在反应中生成的 S—NO 化合物,是一个很强的试剂.

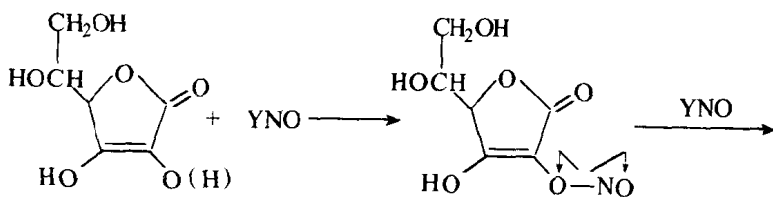


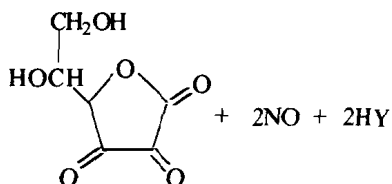
凡是能够形成胶束的物质,也能在酸性溶液里催化亚硝胺的合成,例如,在有癸基三甲基溴化铵存在时,pH3.5,二己胺亚硝化生成二己基亚硝胺的反应速率提高了 800 倍,但是,一些短链的烷基二级胺却无此催化作用.

1.1.3 抑制作用

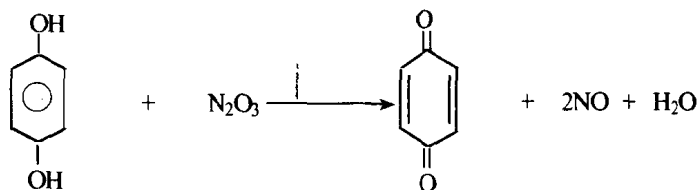
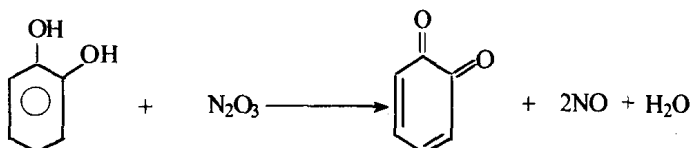
抑制亚硝胺合成最简单的方法,可以通过提高溶剂的酸度,使氨基物质转化为不反应的共轭酸,这是一种可行的方法.另外一个简单的方法是降低酸度,使亚硝化试剂转化为不活泼的 NO_2^- .但是,抑制亚硝胺合成最有效的方法是加入消除剂,除去所有的亚硝化试剂.这种消除剂能使亚硝化试剂迅速地转化为其他产物.

相当多的化合物,在适当的酸度条件下,能将 HNO_2 还原成 NO,这类化合物有二氧化硫,二亚硫酸盐离子,抗坏血酸,生育酚,五倍子酸,硫脲,酚类,以及一些人工合成的和天然的“抗氧化剂”.抗坏血酸是最重要的抑制剂.抗坏血酸及其抗坏血酸盐的离子,能迅速地将 Y—NO 还原成 NO,而且,在较宽的 pH 值范围内还具有还原作用.对于亲脂的母体化合物,最好的是 α -生育酚.邻苯二酚和对苯二酚都能抑制亚硝胺的合成,也就是把亚硝化试剂 N_2O_3 还原为 NO,但反应的条件为 pH4^[3,4].



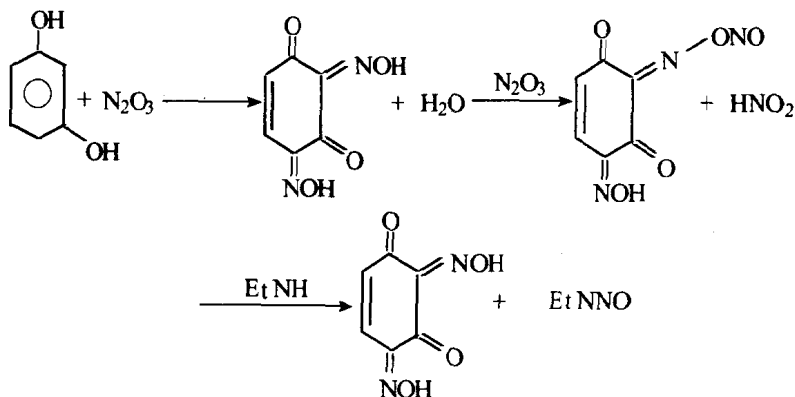


抗坏血酸还原 Y-NO 成 NO 的过程



邻苯二酚和对苯二酚还原 Y-NO 成 NO

但是,在相类似的情况下,间苯二酚是很强的催化剂.这是因为间苯二酚能迅速地同 N_2O_3 反应生成亚硝基衍生物,进而同 N_2O_3 反应,生成更强的亚硝化试剂,被认为是由于醌的催化作用而生成更强的亚硝化试剂.



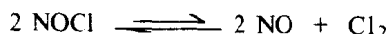
在不存在催化剂的情况下, HNO_2 还原成 NO , 而 NO 没有亚硝化的作用. 因此, 必须加入过量的还原剂, 阻止 NO 氧化为 NO_2 , 接着生成亚硝化试剂 ($\text{NO} + \text{NO}_2 \rightleftharpoons \text{N}_2\text{O}_3$), 于是, 很快地再发生亚硝化的作用. 例如, 在有抗坏血酸存在时, 合成吗啉亚硝胺就发现这种情况. 可见, 亚硝基酚能催化亚硝胺的合成, 但是, 吡咯烷抑制吗啉亚硝胺的合成, 其它一些具有反应活性的杂环芳香族的化合物也有这种相类似的行为.

1.2 气态的亚硝酰氯和氮氧化物 对二级胺的亚硝化作用

已知有四种氮氧化物是合成亚硝胺的亚硝化试剂. 这四种氮氧化物是二氧化氮 (NO_2), 四氧化二氮 (N_2O_4), 三氧化二氮 (N_2O_3) 和一氧化氮 (NO), 前三种氮氧化物和气态的亚硝酰氯同胺起反应要比一氧化氮 (NO) 活泼很多. 不需要催化剂, 这些化合物能迅速地同胺类化合. 但是, 在一些情况下, 例如, 存在一些金属盐, 碘, 或者碘化氢, β -取代的醇类可加强反应程度. 气态的亚硝酰氯和氮氧化物的反应, 不需要酸性条件, 而且合成亚硝胺的速度, 要比水溶液的亚硝酸快得多, 合成的范围也更广泛^[3,5,6].

1.2.1 气态亚硝酰氯的亚硝化作用

用某些方法可以得到压缩气体状态的亚硝酰氯 (NOCl), 用作合成的亚硝酰氯 (NOCl) 亚硝化试剂, 通常都是保存在碱性介质有机溶剂中. 气体状态的 NOCl , 比 N_2O_3 和 N_2O_4 更难离解.



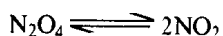
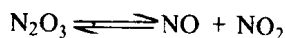
NOCl 是以简单的分子同分异构体存在. 因此, 对于酸性介质和非酸性介质作对比性研究, NOCl 是一种很好的试剂. 此外, NOCl 可用来鉴别一级胺和二级胺, 因为在碱性和中性水溶液中,

这些胺类会生成一定量的重氮化离子或者亚硝酸胺产物。NOCl 和胺类的反应非常迅速, 几乎在几秒钟之内, 胺类被 NOCl 亚硝化的反应就能完成。对于一些比 N-甲基-4-硝基苯胺碱性更强的化合物, 在反应强度方面, 胺的碱性强度只有很小的影响。

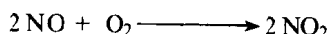
1.2.2 在气相或有机溶剂中氮氧化物的亚硝化作用

氮氧化物是由燃烧而产生的环境污染物, 同时, 微生物还原硝酸盐离子也生成氮氧化物。

N_2O_3 [$K_p(\text{N}_2\text{O}_3) = 1.91 \text{ atm}, 25^\circ\text{C}$] 和 N_2O_4 [$K_p(\text{N}_2\text{O}_4) = 0.15 \text{ atm}, 25^\circ\text{C}$] 在气相里, 在周围环境温度和压力下, 非常容易离解:



然而, 当 N_2O_3 和 N_2O_4 溶解在水和有机溶剂中时, 这两者的离解迅速减少。在厌氧条件下, 不存在催化剂时, NO 同二级胺的反应非常缓慢。若空气进入反应器时, 在四分钟内, NO 同二级胺的反应非常完全。胺亚硝化的速率与 NO_2 的生成有关, 即



NO_2 本身是一种非常弱的亚硝化试剂。 NO_2 能聚合成 N_2O_4 , 或者 NO_2 同 NO 化合成生 N_2O_3 。而 N_2O_4 和 N_2O_3 都是强亚硝化试剂。

在有机溶剂中, 二级胺同气态 N_2O_3 反应生成亚硝酸胺, 而且亚硝酸胺的产量也比较高。但是, N_2O_4 同二级胺反应生成亚硝酸胺和硝酸胺的混合物。

在气相中, 由氮氧化物合成亚硝酸胺, 已被许多试验证实, 特别是香烟烟雾和氮氧化物污染的空气, 都可发生这类反应。试验发现, NO 本身并不同胺反应生成亚硝酸胺, 而是 NO 和 NO_2 (即 N_2O_3) 摩尔数相等的混合物同胺反应生成亚硝酸胺。低浓度的二乙胺和