

王连生 主编

有机污染化学进展



Chemical Industry Press



化学工业出版社
环境·能源出版中心

有机污染化学进展

王连生 主 编



化学工业出版社
环境·能源出版中心

· 北 京 ·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

有机污染化学进展/王连生主编. —北京: 化学工业出版社, 2005. 10
ISBN 7-5025-7764-5

I. 有… II. 王… III. 有机污染物-环境污染化学
IV. X131

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 125180 号

有机污染化学进展

王连生 主 编

责任编辑: 管德存 徐 娟

责任校对: 陈 静

封面设计: 王湘燕

*

化学工业出版社 出版发行
环境·能源出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

购书咨询: (010) 64982530

(010) 64918013

购书传真: (010) 64982630

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京永鑫印刷有限责任公司印刷

三河市东柳装订厂装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 14 1/4 字数 498 千字

2006 年 1 月第 1 版 2006 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-7764-5

定 价: 48.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

内 容 提 要

本书是南京大学环境有机化学课题组 1997~2004 年在国内发表的部分论文汇总。全书共分七部分,分别为 QSAR 及 QSPR、3D-QSAR、有机污染物的环境行为、取代芳烃的致毒机制、理化参数测试与估算方法、环境光化学以及有机污染物的检测分析与风险评价。

书中论文基本体现了本课题组近年来研究的水平和成果,对化学、化工、环境、农药、药物、医药等领域的研究人员有较大参考价值。

编委会名单

主 编 王连生

编委会成员(按姓氏汉语拼音排序)

高士祥	韩朔睽	孔令仁	刘树深
孙 成	王格慧	王连生	王晓栋
杨 曦	尹大强	于红霞	张爱茜

前 言

我们课题组从事有机污染化学的研究工作达 26 年之久,先后出版 10 本专著。仅有机污染化学进展已出版了两卷,第一卷于 1990 年由南京大学出版社出版,第二卷于 1997 年由化学工业出版社出版,主要介绍了本组的研究成果,尤其化学工业出版社出版的第二卷,很快就销售一空。为了推动有机污染化学研究的开展,特将本组近几年的工作汇编成册,介绍给有关读者阅读,相互交流,共同促进该领域的发展。值得提出的是,本书是在国内发表的论文集,在国外出版的论文则将另集出版。

本书主要介绍 1997 年以来本组的研究工作,内容包括 QSAR 及 QSPR、3D-QSAR、有机污染物的环境行为、取代芳烃的致毒机制、理化参数测试与估算方法、环境光化学以及有机污染物的检测分析与风险评价。

作为有机污染化学的重要领域之一,定量结构-活性关系(QSAR)研究已从描述性向推理性,从定性到定量,从经验向理论过渡,研究层次不断地向深入方向发展。本书的第一部分和第二部分对结构-活性关系方面的内容进行了重点介绍。

有机污染物的环境行为是有机污染化学的核心研究内容之一,包括有机污染物的迁移行为和转化行为等。本书的第三部分重点介绍了农药及中间体等环境污染物在水体、土壤等环境介质中的分配、增溶、释放、降解等环境行为以及影响因子。在讨论有机污染物的环境行为时,本书第五部分还对常用理化性质参数的测定和估算方法进行了详细的介绍,并提供了一些估算方程,这无疑为读者带来了方便。近年来,我们在有机污染物的光化学降解方面进行了应用基础研究,如光催化氧化、光降解以及光解装置的研制等,本书在第六部分有所涉猎。

有机污染物的致毒机制也是有机污染化学研究的一个主要领域。本书第四部分从结构-活性关系的角度介绍了典型有机污染物的毒性效应以及分子结构对致毒机制的影响。

有机污染物的环境分析技术是有机污染化学发展的基础,尤其是针对持久性有机物、内分泌干扰物质等在复杂环境介质中的痕量或超痕量技术的研究一直是该学科的前沿领域之一。本书第七部分对部分有机污染物的环境分析技术以及风险评价进行了介绍。

本书的研究成果是在国家自然科学基金资助下完成的,在此,谨向国家自然科学基金委员会表示感谢。

王连生
2005 年 6 月

目 录

第一部分 QSAR 及 QSPR	1
1 自相关拓扑指数与取代芳烃化合物理化参数的定量关系	1
2 部分苯衍生物对黄瓜种子发芽率的抑制毒性及 QSAR 研究	4
3 取代联苯的定量结构活性相关及联合毒性研究	6
4 苯丙烯酸酯衍生物分配性质的 QSPR 预测	11
5 苯酚类化合物对日本长腿蛙蝌蚪的急性毒性与构效关系研究	14
6 苯甲酰苯胺类化合物溶解度和分配系数的测定及定量结构-性质相关研究	17
7 部分氮杂环类化合物的遗传毒性及其 QSAR 研究	20
8 雌二醇衍生物的 HQSAR 研究	22
9 利用人工神经网络研究含硫芳香族化合物结构与毒性的关系	25
10 拟除虫菊酯类化合物 QSRR 研究	27
11 取代苯胺和苯酚类化合物对大型蚤 (<i>Daphnia magna</i> Straus) 的定量结构-活性关系研究	30
12 取代苯甲醛衍生物的定量结构-活性关系 (QSAR) 研究	35
13 应用分子全息 QSAR 技术预测硝基芳烃的遗传毒性	37
14 用分子连接指数研究氯代芳香族化合物对绿藻的毒性及 QSAR 分析	40
第二部分 3D-QSAR	44
1 卤代芳香族化合物在长江底泥中吸附行为的 CoMFA 研究	44
2 卤代苯及其衍生物的比较分子场研究	46
3 取代硝基苯类化合物的 3D-QSAR 研究	48
4 氯代苯胺对斑马鱼的急性毒性及 3D-QSAR 分析	51
5 三维定量构效关系研究进展	53
第三部分 有机污染物的环境行为	57
1 除草剂苯噻草胺土壤滞留因子的蒙特卡洛模拟	57
2 氰戊菊酯及代谢物对土壤过氧化氢酶活性的影响	59
3 新型杀虫剂锐劲特农药对甲壳类水生生物影响研究	62
4 苯噻草胺对土壤中过氧化氢酶活性及呼吸作用的影响	65
5 运用回归分析与人工神经网络预测含硫芳香族化合物好氧生物降解速率常数	67
6 不同类型表面活性剂对 1,2,4-三氯苯的增溶作用	70
7 环糊精对多环芳烃的增溶作用	73
8 β -环糊精及羧甲基- β -环糊精对取代吡啶化合物的增溶	75
9 β -环糊精对 2-氨基-4-氯苯并噻唑在土壤中吸附行为的影响	79
10 羧甲基- β -环糊精的合成及对卤代芳烃的增溶研究	81
11 有机磷类杀螺增效剂在土壤中的吸附行为	83
12 除草剂苯噻草胺在土壤中的吸附	86
13 表面活性剂清洗法在污染土壤修复中的应用	88
14 大豆磷脂对不动杆菌降解硝基苯的影响	91
15 含硫芳香族化合物的好氧微生物降解	94
16 含硫芳香族化合物降解酶的定域及胞内产物的鉴定	96
17 环糊精及其衍生物对硝基化合物毒性的影响	99
18 零价铁还原降解活性染料	102
19 β -环糊精对对硝基苯酚微生物降解的影响	104
20 土壤污染物的释放速率及阻隔措施的研究	107

21 含硫芳香族衍生物的厌氧微生物降解·····	110
22 取代酚类极性有机物 C ₁₈ 膜/水分配行为的研究 ·····	113
第四部分 取代芳烃的致毒机制 ·····	117
1 应用受体学说模型研究硝基苯类化合物的致毒机理 ·····	117
2 氯代硝基苯胺对鲫鱼 (<i>Carassius auratus</i>) 血清抗氧化酶的影响 ·····	120
3 苯磺酰基环烷烃甲酸酯结构对发光菌的毒性影响 ·····	123
4 二氯苯胺的毒性及对鲫鱼血清抗氧化酶的影响 ·····	125
5 发光菌生物毒性测试方法的改进 ·····	128
6 苯磺基乙酸酯类化合物对大型蚤的急性毒性效应以及定量结构活性相关分析 ·····	131
7 氯代芳香族化合物对羊角月牙藻的毒性及 QSAR 分析 ·····	133
8 取代萘系列化合物对发光菌毒性的建模及稳健性检验 ·····	136
9 氯代苯类有机污染物对斑马鱼胚胎联合毒性效应的研究 ·····	139
第五部分 理化参数测试及估算方法 ·····	144
1 一种新的有机污染物 C ₁₈ Empore™ 膜/水分配系数测定方法的探讨 ·····	144
2 应用径向基函数网络预测有机化合物的生物活性 ·····	147
3 编码输入法在 PCB 分配参数预测中的应用 ·····	151
4 芳香族醛酮化合物溶解度和分配系数的测定与估算 ·····	154
5 混合有机污染物在有机相/水相之间的分配规律 ·····	156
6 应用不同结构参数预测取代苯甲醛类化合物的分配性质 ·····	160
7 应用定量结构-性质相关法预测有机物的亨利常数 ·····	163
8 磺酰脲类除草剂及其主要降解产物分配系数的测定与预测 ·····	166
第六部分 环境光化学 ·····	169
1 Cu ₂ O 光催化氧化降解对氯硝基苯 ·····	169
2 几种难降解有机废水的光化学处理研究 ·····	171
3 酸性红 3B 的杂多酸光催化降解动力学 ·····	174
4 2,3,7,8-四氯代二苯并二噁英光解行为的量子化学 ·····	177
5 磺酰脲类除草剂在环境中的光降解研究——水溶液中的光解动力学 ·····	182
6 甲黄隆在有机溶剂中的光解 ·····	184
第七部分 有机污染物的检测分析与风险评价 ·····	187
1 固相萃取技术在水体有机物分析中的应用 ·····	187
2 固相微萃取-高效液相色谱法测定除草剂苯噻草胺 ·····	191
3 SPME-GC/MS 联用测定室内空气中的挥发性有机物 ·····	193
4 水环境中 OH 自由基的分子探针法测定 ·····	195
5 Amberlite XAD-2 树脂微柱结合流动注射在线预富集、分离和测定水中痕量酚 ·····	196
6 应用 Hasse 图解法筛选优先污染物 ·····	198
7 用稻田模拟生态系统研究农药氯唑磷对水生生物安全性的影响 ·····	200
8 长江沉积物中痕量氯代酚类化合物的测定 ·····	203
9 长江和辽河沉积物中的多环芳烃类污染物 ·····	206
10 气相色谱法测定长江水体悬浮物和沉积物中有机氯农药的残留量 ·····	209
11 长江南京段水、悬浮物及沉积物中多氯有毒有机污染物 ·····	212
12 南京市大气颗粒物春季污染的特征 ·····	215
13 南京市空气中颗粒物 PM ₁₀ 、PM _{2.5} 污染水平 ·····	219

第一部分 QSAR 及 QSPR

1 自相关拓扑指数与取代芳烃化合物理化参数的定量关系

宋文吕, 吴重华, 朱春媚, 黄庆国, 王连生

[摘自南京大学学报(自然科学), 1997, 33(3): 375~380]

摘要 采用自相关拓扑指数为分子描述符, 研究取代芳烃化合物的水溶解度和脂水分配系数与分子拓扑结构的定量关系, 建立了良好的构效关系方程, 为研究有机污染物的理化性质、环境行为提供了一种有效的方法。

关键词 自相关拓扑指数, 取代芳烃化合物, 理化性质, 构效关系

0 引言

近年来, 定量结构-活性相关(QSAR)被大量地应用于环境科学研究, 用来建立同系列有机化合物的某些理化性质与分子结构的定量关系, 这对于预测新化合物的理化性质, 降低评价工作的昂贵费用都有着实际意义^[1]。在 QSAR 研究中, 拓扑指数常被用来描述化合物的结构特征, 目前在环境科学领域中, 广泛应用的是 Kier 提出的分子连接性指数, 而自相关拓扑指数的应用则很少^[2,3]。自相关拓扑指数建立在数学上的自相关函数基础上, 最初常被应用于药理学研究^[4,5]。本文对传统的自相关指数计算方法加以适当改进, 将其应用于取代芳烃化合物的理化性质研究, 获得了良好效果。

1 自相关拓扑指数计算方法

在数学上, 函数 $Y=f(x)$ 的自相关函数定义为:

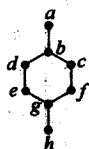
$$F(t) = \int f(x)f(x+t)dx, \text{ 如果 } f(x) \text{ 所描述的是随}$$

x 变化的某种理化性质, 那么可以认为

$F(t)$ 描述了这种理化性质的分布情况。

如果把一个分子表示为隐氢图, 就可以应用自相关函数来理化性质在分子中的分布情况, 从而表达有关的结构信息。

例如对氯苯酚的隐氢图如图 1。



图中圆点对应原子, 称为节点 (node); 图 1 对连线对应于化学键, 称为路径 (path)。两氯苯酚节点之间最短的路径所包含的线段的数目的隐氢图称为路径长度。若将上述隐氢图考虑为拓

扑空间, 那么自相关函数 $\int f(x)f(x+t)dx$ 在这个空间中就可表示为 $\sum f(i)f(j)$, 其中 i, j 代表两个相距一定路径长度的节点, 对氯苯酚的计算方法列于表 1 中。

表 1 中, 每一列数据都对应于一个拓扑指数 (下标表示拓扑指数的阶数), 通过表 1 可以看到, 对氯

苯酚的自相关函数是个多维变量, 其中每一维都由 $f(i), f(j)$ 的乘积的和构成, i, j 是相距一定路径长度的节点。当 i, j 间相距的距径长度为 0 时, 通过 $\sum f(i)f(j)$ 求得的是 0 阶拓扑指数, 路径长度为 1 时, 求得的是 1 阶指数, 依此类推。

隐氢图中每一个节点都对应于一个原子, 而每一个原子都具有一定的理化性质, 正是这些原子理化性质的分布情况影响了整个分子的理化性质, 为了表征某种理化性质在分子中的分布情况, 可以将分子中每一原子 i 的这种理化性质的平方根作为 $f(i)$ 代入自相关函数计算中, 这样所求得的拓扑指数就代表了有关分子的结构信息。

比如为了表征分子的立体结构, 可以将分子中各原子的范德华体积的平方根作为 $f(i)$ 进行计算, 得到的拓扑指数用 V 表示, 从而 V 反映分子的立体结构; 为了表征分子的电子结构, 则可以将各原子的电负性的平方根作为 $f(i)$ 进行计算, 得到的拓扑指数用 E 表示, 从而 E 反映分子的电子结构; 为了表征分子的分支程度, 可以将分子中各原子的分支度的平方根作为 $f(i)$ 进行计算, 得到的拓扑指数用 D 表示, 从而 D 反映分子的分支度。

计算中, C、N、O、Cl 原子的范德华体积分别取值^[6]: 0.206, 0.141, 0.115, 0.244; C、N、O、Cl 原子的电负性分别取值^[6]: 0.55, 0.95, 1.40, 0.94。

例如计算表征对氯苯酚立体结构 3 阶拓扑指数 $V_3: f(a)$ 对应于 O 原子的范德华体积的平方根 $\sqrt{0.115}=0.339$, $f(b)$ 到 $f(g)$ 都对应于 C 原子的范德华体积的平方根 $\sqrt{0.206}=0.454$, $f(h)$ 对应于 Cl 原子的范德华体积的平方根 $\sqrt{0.244}=0.494$ 。因而有:

$$\begin{aligned} V_3 &= f(a)f(e) + f(a)f(f) + f(b)f(g) + f(c)f(e) + \\ &\quad f(c)f(h) + f(d)f(f) + f(d)f(h) \\ &= 0.154 + 0.154 + 0.206 + 0.206 + 0.224 + 0.206 + \\ &\quad 0.224 \\ &= 1.374 \end{aligned}$$

表 1 对氯苯酚的自相关拓扑指数计算方法

路 径 长 度						
起始点	0	1	2	3	4	5
a	$f(a)f(a)$	$f(a)f(b)$	$f(a)f(c)$ $f(a)f(d)$	$f(a)f(e)$ $f(a)f(f)$	$f(a)f(g)$	$f(a)f(h)$
b	$f(b)f(b)$	$f(b)f(c)$ $f(b)f(d)$	$f(b)f(e)$ $f(b)f(f)$	$f(b)f(g)$	$f(b)f(h)$	
c	$f(c)f(c)$	$f(c)f(f)$	$f(c)f(d)$ $f(c)f(g)$	$f(c)f(e)$ $f(c)f(h)$		
d	$f(d)f(d)$	$f(d)f(e)$	$f(d)f(g)$	$f(d)f(f)$ $f(d)f(h)$		
e	$f(e)f(e)$	$f(e)f(g)$	$f(e)f(f)$ $f(e)f(h)$			
f	$f(f)f(f)$	$f(f)f(g)$	$f(f)f(h)$			
g	$f(g)f(g)$	$f(g)f(h)$				
h	$f(h)f(h)$					
	Σ_0	Σ_1	Σ_2	Σ_3	Σ_4	Σ_5

考虑到所研究的分子的大小,本文对每个分子只计算 0~5 阶拓扑指数,这对于每一个分子就可以得到一个由描述分子立体结构的 V_0 、 V_1 、 V_2 、 V_3 、 V_4 、 V_5 , 描述分子电子结构的 E_0 、 E_1 、 E_2 、 E_3 、 E_4 、 E_5 , 描述分子分支度的 D_0 、 D_1 、 D_2 、 D_3 、 D_4 、 D_5 共 18 个拓扑指数构成的向量来描述它的结构信息。

2 结果与讨论

本文对卤代苯、卤代苯酚、烷基取代苯等共 55

种取代芳烃的水溶解度 (S_w)、正辛醇/水分配系数 (K_{ow}) (实验数据取自文献 [6, 7, 8, 9, 10, 11]) 及 18 个拓扑指数进行逐步回归,得到如下结果:

$$-\lg S_w = 5.505V_0 - 0.3322D_1 - 0.4646E_1 + 0.1266D_3 - 0.4298(R=0.894, n=55) \quad (1)$$

$$-\lg K_{ow} = 10.2074V_1 - 0.7946D_0 - 1.006(R=0.914, n=55) \quad (2)$$

表 2 55 种化合物的水溶解度、脂水分配系数计算值、实验值及有关的拓扑指数

化 合 物	V_0	V_1	D_0	D_1	D_3	E_1	cal- $\lg S_w$	- $\lg S_w$	cal- $\lg K_{ow}$	$\lg K_{ow}$
六氯苯	2.700	2.581	24	28.392	32.517	3.102	7.677	7.760 ^[6]	6.26	6.53 ^[7]
五氯苯	2.456	2.357	22	25.560	27.053	6.895	5.320	5.650 ^[6]	5.57	5.79 ^[7]
五氯酚	2.571	2.511	24	28.392	32.517	7.772	4.797	4.280 ^[10]	5.55	5.04 ^[10]
1,2,4,5-四氯苯	2.212	2.132	20	17.827	22.584	6.176	5.814	5.560 ^[6]	4.86	5.05 ^[7]
1,2,4,5-四溴苯	2.384	2.209	20	17.827	22.584	5.869	6.904	6.980 ^[7]	5.65	6.01 ^[7]
1,2,3,5-四氯苯	2.212	2.132	20	22.726	23.119	6.176	4.255	4.790 ^[6]	4.86	5.05 ^[7]
1,2,4-三氯苯	1.967	1.909	18	19.994	17.570	5.457	3.445	3.570 ^[6]	4.17	4.02 ^[7]
1,2,4-三溴苯	2.097	1.965	18	19.994	17.570	5.227	4.268	4.500 ^[7]	4.74	4.98 ^[7]
1,2,4-三碘苯	2.400	2.084	18	19.994	17.570	4.950	6.059	5.930 ^[7]	5.95	5.85 ^[7]
1,2,3-三氯苯	1.968	1.908	18	20.095	18.787	5.457	3.571	3.760 ^[7]	4.16	4.27 ^[7]
1,2,3-三溴苯	2.097	1.965	18	20.095	18.787	5.227	4.388	5.030 ^[7]	4.74	4.98 ^[7]
1,2,3-三碘苯	2.400	2.084	18	20.095	18.787	4.767	6.270	6.180 ^[7]	5.96	5.86 ^[7]
1,3,5-三氯苯	1.968	1.908	18	19.893	25.455	5.457	4.482	4.440 ^[7]	4.16	4.27 ^[7]
1,3,5-三溴苯	2.097	1.965	18	19.893	25.455	5.227	5.299	5.600 ^[7]	4.74	4.98 ^[7]
1,3,5-三碘苯	2.400	2.084	18	19.893	25.455	4.707	7.209	6.850 ^[6]	5.96	5.85 ^[7]
1,2-二氯苯	1.724	1.684	16	17.363	13.555	4.738	2.807	3.010 ^[6]	3.46	3.55 ^[7]
1,2-二溴苯	1.810	1.722	16	17.363	13.555	4.584	3.352	3.500 ^[7]	3.85	4.07 ^[7]
1,2-二碘苯	2.012	1.802	16	17.363	13.555	4.238	4.625	4.240 ^[6]	4.67	4.65 ^[7]
1,2-二氟苯	1.466	1.544	16	17.363	13.555	5.397	1.081	2.000 ^[10]	2.04	2.69 ^[10]

续表

化 合 物	V_0	V_1	D_0	D_1	D_3	E_1	cal- $\lg S_w$	$-\lg S_w$	cal- $\lg K_{ow}$	$\lg K_{ow}$
邻二甲苯	1.648	1.648	16	17.363	13.555	4.400	2.546	2.720 ^[6]	3.10	3.15 ^[7]
1,3-二氯苯	1.724	1.684	16	17.262	13.181	4.738	2.793	3.080 ^[6]	3.46	3.38 ^[7]
1,3-二溴苯	1.810	1.722	16	17.262	13.181	4.584	3.338	3.380 ^[6]	3.85	3.75 ^[7]
1,3-二氟苯	1.466	1.544	16	17.262	13.181	5.397	1.067	2.000 ^[7]	2.04	2.58 ^[7]
1,3-二碘苯	2.012	1.802	16	17.262	13.181	4.238	4.611	4.570 ^[7]	4.67	4.64 ^[7]
间二甲苯	1.648	1.648	16	17.262	13.181	4.400	2.532	2.730 ^[6]	3.10	3.20 ^[7]
1,4-二氯苯	1.724	1.684	16	17.262	13.555	4.738	2.841	3.210 ^[6]	3.46	3.59 ^[7]
1,4-二溴苯	1.810	1.722	16	17.262	13.555	4.584	3.386	4.070 ^[6]	3.85	4.07 ^[7]
1,4-二氟苯	1.466	1.544	16	17.262	13.555	5.397	1.114	1.970 ^[7]	2.04	2.58 ^[7]
1,4-二碘苯	2.012	1.802	16	17.262	13.555	4.238	4.658	5.250 ^[10]	4.67	4.64 ^[9]
对二甲苯	1.648	1.648	16	17.262	13.555	4.400	2.579	2.730 ^[6]	3.10	3.15 ^[7]
氯苯	1.480	1.460	14	14.631	9.277	4.019	2.164	2.350 ^[6]	2.77	2.81 ^[7]
溴苯	1.523	1.479	14	14.631	9.277	3.942	2.436	2.640 ^[6]	2.96	2.99 ^[7]
氟苯	1.351	1.390	14	14.631	9.277	4.347	1.301	1.790 ^[7]	2.05	2.27 ^[7]
碘苯	1.624	1.519	14	14.631	9.277	3.769	3.073	2.950 ^[11]	3.37	3.36 ^[11]
苯酚	1.351	1.390	14	14.631	9.277	4.177	1.380	0.047 ^[8]	2.05	1.46 ^[8]
甲苯	1.442	1.422	14	14.631	9.277	3.850	2.033	2.200 ^[7]	2.38	2.69 ^[7]
2-溴氯苯	1.767	1.703	16	17.363	13.555	4.661	3.080	3.190 ^[11]	3.66	3.83 ^[11]
邻氯酚	1.595	1.614	16	17.363	13.555	4.896	2.024	0.650 ^[11]	2.75	2.17 ^[7]
3-溴氯苯	1.767	1.703	16	17.262	13.181	4.661	3.066	3.210 ^[11]	3.66	3.83 ^[11]
间氯酚	1.595	1.614	16	17.262	13.181	4.896	2.010	1.180 ^[11]	2.75	2.15 ^[11]
间溴酚	1.638	1.633	16	17.262	13.181	4.819	2.282	1.160 ^[11]	2.94	2.63 ^[11]
间氟酚	1.466	1.544	16	17.262	13.181	5.226	1.146	1.650 ^[7]	2.04	3.01 ^[7]
4-溴氯苯	1.767	1.703	16	17.262	12.656	4.661	2.999	3.630 ^[11]	3.66	3.83 ^[11]
对碘酚	1.739	1.673	16	17.262	12.656	4.646	2.852	1.830 ^[11]	3.35	2.91 ^[11]
对溴酚	1.638	1.633	16	17.262	12.656	4.819	2.216	1.370 ^[11]	2.94	2.59 ^[11]
对氟酚	1.466	1.544	16	17.262	12.656	5.226	1.080	1.160 ^[8]	2.04	1.77 ^[7]
苯	1.236	1.236	12	12.000	6.000	3.300	1.614	1.640 ^[10]	2.07	2.13 ^[10]
乙苯	1.648	1.648	16	16.762	13.277	4.400	2.710	2.800 ^[10]	3.10	3.15 ^[8]
正丙苯	1.854	1.854	18	18.762	16.181	4.950	3.292	3.300 ^[10]	3.61	3.68 ^[9]
1,3,5-三甲苯	1.854	1.854	18	19.893	17.740	4.950	3.114	3.090 ^[10]	3.61	3.42 ^[9]
异丙基苯	1.854	1.854	18	19.363	17.004	4.950	3.197	3.340 ^[10]	3.61	3.68 ^[10]
2,4,6-三氯酚	2.083	2.062	20	22.726	23.119	6.334	3.471	2.390 ^[10]	4.14	3.72 ^[10]
2,4-二氯酚	1.839	1.838	18	19.994	17.251	5.615	2.627	1.550 ^[11]	3.45	2.88 ^[11]
对氯酚	1.595	1.614	16	17.262	12.656	4.896	1.943	1.120 ^[11]	2.75	2.39 ^[11]

方程①中引入了 V_0 、 D_1 、 D_3 、 E_1 四个参数,表明水溶解度不仅与分子立体结构 (V)、分支度 (D) 有关,还与电子结构 (E) 有关;方程②中仅包含 V_1 、 D_0 ,表明脂水分配系数主要与分子立体结构、分支度有关,而分子电子结构的影响相对较小,这与以往的研究结果基本一致^[12]。55 种化合物的水溶解度、脂水分配系数计算值、实验值及有关的拓扑指数列于表 2。从表可见,方程对酚类及氟取代苯类化合物的拟合效果较差,16 个含有酚羟基及 F 取代基的化合物的 $\lg S_w$ 计算值与实测值的平均误差为 1.04, $\lg K_{ow}$ 的平均误差为 0.467,而其他 39 个化合物平均误差值分别为 0.22、0.126,这可能主要是因为氢键对于水溶解度、脂水分配系数的影响;若将容

易形成氢键的化合物排除,对其他化合物的拟合相关性就更好。

为了比较自相关拓扑指数与 Kier 等提出的分子连接性指数对取代芳烃理化性质 (S_w) 的拟合能力,本文也用分子连接性指数 ($0X_t - 6X_t$) 对 S_w 进行拟合,得不到显著相关性的方程,即使回归效果最好的回归方程,其回归系数也在 0.4 以下,说明用本文提出的拓扑指数比分子连接性指数对 S_w 具有更好的拟合能力。

分子连接性指数是从 Randic 指数发展而来的,Randic 指数是通过分子的点价 δ 计算得到的,主要反映了分子的分支程度,Kier 和 Hall 等进一步规定了可以反映杂原子体积大小的点价,从而将 Randic 指

数改进为分子连接性指数。不论是 Randic 指数还是分子连接性指数, 在计算过程中都没有考虑到原子的电子结构, 因而分子连接性指数描述分子电子结构的能力相对较弱, 因此对于受到电子结构影响较大的化合物溶解度参数 (S_w) 的拟合能力较差。

自相关拓扑指数是通过自相关函数中的 $f(i)$ 赋以不同性质的理化参数值, 从而得到不同方面的分子结构参数。本文利用原子体积、电负性、分支度计算了三个方面的分子结构参数, 如果进一步选取其他种类的理化参数, 还可以计算得到更多的信息。可以预见, 由于自相关拓扑指数能够反映出十分丰富和全面的分子结构信息, 计算简便, 必将在有机污染物构效相关研究中发挥重要的作用。

参 考 文 献

- 1 王连生, 韩朝晖. 有机物定量结构活性相关. 北京: 中国环境科学出版社, 1993
- 2 王连生. 分子连接性与分子结构-活性. 北京: 中国环境科学出版社, 1992
- 3 姚瑜元, 许祿. 一种新的拓扑指数及其在有机化合物结构/性质相关研究中的应用. 环境科学学报, 1994, 14 (1): 1

- 4 Devillers J, Chambon. A new approach in ecotoxicological studies. Chemosphere, 1986, 15 (8): 993
- 5 Moreau G, Broto P. Autocorrelation of a topological structure: A new molecular descriptor. Nouv J Chim, 1980, 4: 359
- 6 Pauling L. The nature of the chemical bond and the structure of the molecules and crystals; An introduction to modern structural chemistry, Third edition, Ithaca, New York, Cornell University Press, 1960: 37~38
- 7 王连生, 赵元慧, 高鸿. 摩尔体积预测有机物水的溶解度和辛醇/水分配系数. 环境化学, 1992, 11 (1): 55
- 8 Hansch C. The Linear Free-Energy Relationship between Partition Coefficients and the Aqueous solubility of Organic Liquids. J Organic, Chem. 1968, 33 (1): 347
- 9 Ellgehausen H, Fuerer R. Reversed-phase chromatography as a general method for determining Octanol/Water partition coefficients. Pestic Sci, 1981, 12 (2): 219
- 10 叶常明. 有机污染物物化性质及水污染动力学参数. 环境科学丛刊, 1985, 6 (4,5): 148
- 11 王连生, 徐良基, 田笠卿. 有机酸碱类污染物溶解度的测定及估算. 环境科学学报, 1989, 9 (2): 129
- 12 王连生. 关于分子连接性指数与理化参数相关性的探讨. 环境科学丛刊, 1989, 10 (3): 1

2 部分苯衍生物对黄瓜种子发芽率的抑制毒性及 QSAR 研究

黄宏, 王晓栋, 郝亚娟, 王连生

[摘自环境化学, 2004, 23 (1): 75~79]

摘要 采用半静态培养法测定了 29 种苯衍生物对黄瓜种子发芽率的 48h 抑制毒性, 并进行了定量结构-活性相关研究。结果表明: 苯衍生物对黄瓜种子发芽率的抑制毒性不仅与化合物的疏水性 ($\lg K_{ow}$) 有关, 而且与其分子最低未占轨道能量 (E_{LUMO}) 有关。

关键词 苯衍生物, 抑制毒性, QSAR

定量结构-活性相关 (QSAR) 用已知化合物的毒性来预测未知化合物的毒性, 是一种可以信赖的手段而应用于生态风险评价之中^[1]。高等植物在生态系统中具有重要的地位, 开展高等植物的毒性测试, 建立大型的毒性数据库, 并在此基础上进行 QSAR 研究, 对评价有机化学品对高等植物的毒性效应和作用机制, 具有十分重要的作用^[2]。

本文测定了 29 种苯衍生物对黄瓜种子发芽率的抑制毒性, 并探讨了影响苯衍生物植物毒性的分子结构因素, 建立了定量 QSAR 模型, 在此基础上对此类污染物的植物毒性进行了定量预测。

1 抑制毒性测试方法

以欧洲经合组织 (OECD) 所推荐的黄瓜 (*Cucumis sativus*) 为测试物种^[3]。种子购于南京市蔬菜种子公司。所用种子经消毒 (0.1% 的次氯酸钠溶液) 20min, 浸泡 (去离子水) 10min, 用去离子水冲洗干

净, 自然晾干。选择 15 颗成熟、饱满、无损伤的种子均匀地摊布在培养皿底部的滤纸表面上。每个培养皿内加入 5mL 去离子水, 然后在 HG 303-3 型恒温培养箱中, (25 ± 1) $^{\circ}\text{C}$ 条件下恒温避光培养 48h, 每隔 12h 更换一次去离子水。根长定义为根尖到胚根之间的长度, 根长超过 5mm 视为发芽。实验设三个平行, 测定平均的发芽率, 作为空白对照。

所有的测试严格按照 OECD 的有毒化学品的毒性测试指南进行^[3]。详细测试条件同空白对照实验。测试化合物采用去离子水配置母液, 作稀释液和空白对照液。通过预实验确定每一种化合物效应浓度范围, 包括无效应浓度和 100% 发芽率抑制浓度。每种化合物设 6 个浓度梯度, 每个浓度设 3 个重复, 每个培养皿加入 5mL 不同浓度的测试溶液。在 (25 ± 1) $^{\circ}\text{C}$ 条件下恒温避光培养, 每 12h 更换一次测试液。48h 后测定并计算每组测试液中的发芽率。

2 定量结构-活性相关分析

疏水性参数 ($\lg K_{ow}$) 取自 SRC-WSKOWWIN (Version1.26) 的实验值或估算值。量子化学参数采用半经验分子轨道软件包 MOPAC6.0 (Stewart 1990)^[4] 进行计算。数据分析采用统计分析软件 STATISTICA for Windows (release 5.0) 进行。发芽率半数抑制浓度定义为与空白对照组相比, 使平均发芽率达到 50% 抑制所需的化学品浓度。计算发芽率半数抑制浓度 (GC_{50}), 将其换算为摩尔负对数形式 $[\lg(1/GC_{50})]$ 来表征化合物的毒性, 以进行定量结构-活性相关分析。模型质量用相关系数 (r^2), 标准误差 (S.E.), F-检验系数和显著性水平 (p) 来表征, 置信区间为 95%。

3 疏水性 ($\lg K_{ow}$) 对毒性的影响

本文测定了 29 种苯衍生物对高等植物黄瓜种子发芽率的 48h 抑制毒性 $[\lg(1/GC_{50})]$ 。研究发现, 在该实验条件下, 测试化合物基本上以中性分子形式存在, 没有发生显著的离解。表 1 列出了 29 种苯衍生物对黄瓜种子发芽率的抑制毒性及结构参数。

将 29 种苯衍生物对黄瓜种子发芽率的抑制毒性与疏水性 ($\lg K_{ow}$) 进行回归分析, 得到如下方程:

$$\lg(1/GC_{50}) = 0.27\lg K_{ow} + 2.69 \quad (1)$$

$n=29$ $r^2=0.14$ $F=4.26$ $S.E.=0.298$ $p<0.048$
方程 (1) 表明所研究的 29 种化合物的疏水性与毒性之间存在相关关系但不具有预测能力。研究还发现硝基取代的苯衍生物的抑制毒性都大于烷基、烷氧基及卤素等取代的麻醉性苯酚化合物的毒性, 这说明它们

具有不同的毒性机制。有机污染物对生物的毒性大致可分为两大类: 麻醉毒性和反应性毒性^[5]。麻醉毒性主要由化合物对生物膜的穿透能力所决定, 常常选取疏水性 ($\lg K_{ow}$) 来建立定量 QSAR 模型, 对其毒性进行预测。而反应性毒性随反应的增加, 疏水性对毒性的贡献逐渐减小, 表现在所建立的 QSAR 方程上就是疏水性参数的斜率愈来愈小, 方程的预测能力愈来愈低^[6]。根据这种规律, 以 $\lg K_{ow}$ 为探针, 对两类化合物分别进行线性回归。方程 (2) 是烷基、烷氧基及卤素等取代的麻醉性苯酚化合物的毒性与疏水性的定量关系, 方程 (3) 是硝基取代的苯衍生物的抑制毒性与疏水性的定量关系。从两个疏水性方程中疏水性参数的贡献、显著性及方程的质量可知, 硝基取代的苯衍生物的毒性机制不同于烷基、烷氧基及卤素等取代的麻醉性苯酚化合物, 具有反应性毒性。

$$\lg(1/GC_{50}) = 0.44\lg K_{ow} + 1.92 \quad (2)$$

$$n=8 \quad r^2=0.85 \quad F=33.3 \quad S.E.=0.115 \quad p<0.001$$

$$\lg(1/GC_{50}) = 0.30\lg K_{ow} + 2.75 \quad (3)$$

$$n=21 \quad r^2=0.24 \quad F=5.9 \quad S.E.=0.21 \quad p<0.025$$

4 亲电反应性对毒性的贡献

从分子结构来看, 硝基取代的苯衍生物芳环上的碳原子容易受到亲核试剂的攻击而发生亲电亲核相互作用, 也可以与还原剂发生氧化还原反应, 它们的毒性机制基本上属于亲电相互作用的范畴。前线分子轨道理论认为, 分子最低未占轨道能量 (E_{LUMO}) 反映化合物分子在生物体内与生物大分子的亲电反应能

表 1 苯衍生物对黄瓜种子发芽率的抑制毒性及量子化学参数

化合物	CAS No. ^①	$\lg(1/GC_{50})^{\textcircled{2}}/\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$		$\lg K_{ow}^{\textcircled{3}}$	$E_{LUMO}^{\textcircled{4}}$	化合物	CAS No. ^①	$\lg(1/GC_{50})^{\textcircled{2}}/\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$		$\lg K_{ow}^{\textcircled{3}}$	$E_{LUMO}^{\textcircled{4}}$
		实验测定值	模型预测值					实验测定值	模型预测值		
2-甲基苯酚	95-48-7	2.636	2.712	1.95	0.369	2-氯-5-硝基苯胺		3.291	3.376	2.12	-1.305
对氯苯酚	371-41-5	2.760	2.604	1.91	0.629	2-氯-4-硝基苯胺		3.237	3.376	2.12	-1.305
对氯苯酚	106-48-9	3.107	2.960	2.39	0.098	硝基苯	98-95-3	3.109	3.198	1.85	-1.068
对溴苯酚	106-41-2	3.123	3.057	2.59	0.020	对硝基甲苯	99-99-0	3.337	3.420	2.46	-1.105
对特丁基苯酚	831-82-3	3.217	3.140	3.31	0.470	4-氯硝基苯	100-00-5	3.421	3.482	2.39	-1.343
2-甲氧基苯酚	90-05-1	2.592	2.624	1.58	0.262	1-溴甲基-4-硝基苯		3.698	3.582	2.70	-1.326
1-萘酚	90-15-3	3.277	3.293	2.85	-0.388	1-氯甲基-4-硝基苯		3.569	3.525	2.61	-1.253
2-萘酚	135-19-3	3.125	3.228	2.70	-0.348	1-硝基萘	86-57-7	3.608	3.688	2.99	-1.347
2-硝基苯酚	88-75-5	3.102	3.261	1.91	-1.184	4-硝基-1-氨基萘		3.541	3.540	2.65	-1.259
3-硝基苯酚	554-84-7	3.038	3.285	2.00	-1.167	2,4-二硝基苯	89-64-5	3.549	3.389	1.67	-1.766
4-硝基苯酚	100-02-7	3.109	3.217	1.91	-1.064	2,4-二硝基氯苯	97-00-7	3.658	3.556	2.17	-1.755
2-硝基间苯二酚	601-89-8	3.310	3.259	1.76	-1.322	2,4-二硝基溴苯	584-48-5	3.894	3.713	2.52	-1.859
4-氯-2-硝基苯酚		3.397	3.424	2.11	-1.447	间二硝基苯	99-54-7	3.623	3.377	1.84	-1.571
4-氯-2-硝基苯酚	51-28-5	3.425	3.524	2.36	-1.488	2,4-二硝基甲苯	121-14-2	3.689	3.515	2.18	-1.632
4-溴-2-硝基苯酚		3.459	3.575	2.80	-1.213						

①化学文摘登记号; ②黄瓜种子发芽率半抑制浓度的负对数; ③正辛醇/水分配系数; ④分子最低未占轨道能量。

力^[7]。将 E_{LUMO} 引入进行分析得到方程 (4)。由方程 (4) 可知, 硝基取代的苯衍生物对黄瓜种子发芽率抑制毒性与其分子最低未占轨道能量 (E_{LUMO}) 参数之间具有较明显的线性相关关系。

$$\lg(1/GC_{50}) = -0.75E_{LUMO} + 2.40 \quad (4)$$

$n=21 \quad r^2=0.57 \quad F=24.8 \quad S.E.=0.156 \quad p<0.0001$

5 响应曲面分析

根据 McFarland 的假设^[8], 化合物的毒性主要受两个过程的影响: 毒物透过生物膜进入生物体内及与作用位点发生作用的过程。McFarland 的观点可以表示为如下的定量结构-活性相关一般模型: $\lg(\text{毒性})^{-1} = A[\lg(\text{透过})] + B[\lg(\text{相互作用})] + C$ 。

为了发展一个具有良好预测能力的 QSAR 模型, 应用基于疏水性参数和分子最低未占轨道能量的响应曲面分析方法^[9,10], 对 29 种苯衍生物的抑制毒性进行响应曲面或双参数 QSAR 模型进行研究, 得到了预测性能良好的模型 (方程 5)。

$$\lg(1/GC_{50}) = 0.34\lg K_{ow} - 0.36E_{LUMO} + 2.1 \quad (5)$$

$$n=29 \quad r^2=0.85 \quad F=71.9 \quad S.E.=0.128 \quad p<0.0001$$

图 1 是苯衍生物对黄瓜种子发芽率抑制毒性的预测值 (方程 5) 与实验值的比较, 没有明显的统计离群值, 实验测定值与理论估算值非常接近 (表 1)。

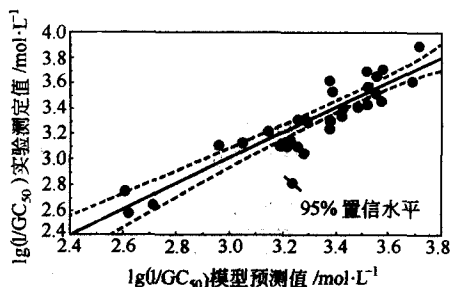


图 1 苯衍生物对黄瓜种子发芽率抑制毒性的预测值 (方程 5) 与实验值的比较

方程 5 具有良好的预测能力, 而且所包含的参数都具有明确的物理意义, 因此, 是一个非常成功的结构活性相关关系预测模型。可见基于疏水性参数和分子最低未占轨道能量参数的响应曲面分析能够不考虑具体的毒性作用机制, 而对具有不同机制的亲电化物的毒性进行很好地预测。

3 取代联苯的定量结构活性相关及联合毒性研究

王斌, 赵劲松, 郝亚娟, 王晓栋, 王连生

[摘自环境科学, 2004, 25 (3): 89~93]

摘要 测定了 18 种取代联苯对大型蚤 (*Daphnia magna*) 24h 的单一毒性 (24h- EC_{50}) 及其混合物联合毒性。对单一毒性进行了定量结构活性相关 (QSAR) 分析, 建立了辛醇-水分配系数 ($\lg K_{ow}$) 模型, 理论线性溶剂

综上所述, 利用半静态培养法测定了 29 种苯衍生物对黄瓜种子发芽率的 48h 抑制毒性 [$\lg(1/GC_{50})$], 并进行了定量结构-活性相关研究。曲面响应分析表明, 疏水性参数 ($\lg K_{ow}$) 和分子最低未占轨道能量 (E_{LUMO}) 相结合, 能够较好地预测苯衍生物对黄瓜种子发芽率的抑制毒性。

参 考 文 献

- Bradbury S P, Predicting Models of Toxic Action from Chemical Structure: An Overview. *SAR, QSAR Environ. Res.*, 1994, 2: 89~104
- Wang W, Literature Review on Higher Plants for Toxicity Testing. *Water, Air, Soil Pollut.*, 1991, 59: 381~400
- Organization for Economic Competing Interaction and Development; Terrestrial Plants; Growth Test, OECD Guidance for Testing of Chemicals, No. 208, Paris, 1984
- Stewart J J P, MOPAC 6.0 Frank J. Seiler Research Laboratory, U. S. Air Force Academy, Corporation 84840, U. S. A, 1990
- Hermens J L M, Quantitative Structure-Activity Relationships of Environment Pollutants. *An Handbook of Environmental Chemistry* Hutzinger, 1989, Eds., Vol. 2E, Reactions and Processes. Springer-Verlag, Berlin, 111~162
- Bearden A P, Schultz T W, Structure-Activity Relationships for Pimephales and Tetrahymena: a Mechanism of Action Approach. *Environ. Toxicol. Chem.*, 1997, 16: 1311~1317
- Veith G D, Mekenyan O G, A QSAR Approach for Estimating the Aquatic of Soft Electrophiles. *Quant. Struct. -Act. Relat.*, 1993, 12: 349~356
- McFarland J W, On the Parabolic Relationship between Drug Potency and Hydrophobicity; *J. Med. Chem.*, 1970, 13: 1092~1196
- Cronin M T D, Gregory B W, Schultz T W, Quantitative Structure-Activity Analyses of Nitrobenzen Toxicity to *Tetrahymena pyriformis*. *Chem. Res. Toxicol.*, 1998, 11: 902~908
- Wang X D, Yin C S, Wang L S, Structure-Activity Relationships and Responses-Surface Analysis of Nitroaromatics Toxicity to the Yeast (*Saccharomyces cerevisiae*). *Chemosphere*, 2002, 46: 1045~1051

化能相关 (TLSE) 模型及量子化学参数模型, 表明量子化学参数模型能很好地预测取代联苯的单一毒性。混合物联合毒性研究表明, 取代联苯的联合毒性机制为浓度相加效应, 并且根据浓度相加预测了混合物半数抑制浓度 (EC_{50mix}), 预测值与实验值非常吻合。

关键词 联苯, 大型蚤, 定量结构活性相关, 联合毒性, 浓度相加

取代联苯化合物通常作为液晶材料合成的中间体。随着液晶材料的广泛应用, 对取代联苯进行环境风险评价很有必要。然而目前对这类化合物环境行为的研究却鲜有报道。

环境中的生物体常常暴露于多组分污染物共存的混合体系, 而非简单的单一体系。因此不光要研究单一化合物的生物毒性, 建立一套有效评价和预测混合物联合作用的方法和标准对于有机物的风险管理具有重要的实用价值。

预测混合物的毒性效应需要合理地假设混合物毒性和单一化合物毒性之间的关系。通常有 2 个概念可以用来预测化合物的联合毒性, 即浓度相加和独立作用^[1]。目前, 已有大量研究表明浓度相加的概念对于作用机理相似化合物组成的混合物的联合毒性具有很强的预测能力^[2~5]。用浓度相加来预测混合物联合毒性需要知道单一化合物毒性数据。但是, 对于大量的环境污染物, 单一化合物毒性数据及其作用机理的信息仍然相当缺乏^[3], 因此, 近年来一些联合毒性研究借助 QSAR 来进行单一化合物毒性的预测和作用机理的揭示, 将作用机理相似的化合物归类^[6~8]。因此, 可以将 QSAR 模型和浓度相加的概念结合起来预测相似化合物的联合毒性。

本文测定了 18 种取代联苯对大型蚤的急性毒性, 进行了 QSAR 分析, 建立了辛醇-水分配系数模型、理论线性溶剂化能相关 (TLSE) 模型和量子化学参数模型。对取代联苯的联合毒性进行测定, 并根据浓度相加效应预测了化合物的联合毒性。

1 材料和方法

1.1 受试化合物

测定的 18 种取代联苯化合物 (见表 1) 中, 4-溴联苯和 4,4'-二溴联苯由南京大学化学化工学院提供, 其余由山东烟台万润精细化工有限公司提供, 纯度均大于 99%。

1.2 单一毒性实验

在 $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$ 条件下, 每天光照 (用日光灯模拟自然光) 16h, 用新鲜绿藻喂养大型蚤, 大型蚤进行孤雌生殖。实验前 24h, 挑选个体大、怀卵多、游泳能力强的第 3 代母蚤, 吸出精卵, 喂以新鲜绿藻, 取 6~18h 的幼蚤用于实验, 实验采用静态实验系统。实验前 24h 用丙酮配制成样品储备液, 实验溶液用水稀释至 25mL, 丙酮浓度小于推荐浓度 (0.5mol/L)。每个化合物按等对数浓度设置多个浓度组, 每个浓度组设 3 个平行试验, 并设对照组 (等浓度丙酮溶液);

随机吸取 10 只健康幼蚤移入盛有对照组和不同浓度溶液的 25mL 具塞玻璃比色管中。实验在 $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$ 条件下进行, 试验时间为 24h, 不喂食、不换水。观察 24h 后幼蚤受抑制的数量, 可以反复转动容器, 15s 内幼蚤活动不超过本身长度即为停止活动。用 SPSS10.0 统计分析软件的 probit 分析方法计算半数抑制浓度 EC_{50} 。

表 1 取代联苯的结构及其对大型蚤毒性^①

No.	R	R'	$EC_{50}/\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	$-\lg EC_{50}^{\circ}$
1	H	H	13.183	1.880
2	CH_3CH_2	CN	2.050	2.688
3	C_4H_9	CN	0.510	3.292
4	C_5H_{11}	CN	0.598	3.224
5	CH_3CH_2	H	3.747	2.426
6	C_4H_9	H	1.155	2.937
7	C_5H_{11}	H	0.646	3.190
8	Br	H	2.797	2.553
9	Br	Br	1.580	2.801
10	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$	H	23.225	1.634
11	$\text{C}_3\text{H}_7\text{C}(\text{O})$	H	4.752	2.323
12	$\text{C}_4\text{H}_9\text{C}(\text{O})$	H	6.885	2.162
13	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$	CN	6.575	2.182
14	$\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$	CN	3.540	2.451
15	$\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$	CN	0.692	3.160
16	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}$	CN	0.482	3.317
17	OH	CN	14.353	1.843
18	OH	I	2.144	2.669

① 取代联苯的结构式为 $\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}'$ 。

② EC_{50} 以 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 为单位时的计算值。

1.3 联合毒性实验

设置不同化合物的多种组合, 根据各单一化合物的 EC_{50} 值, 按一定的毒性单位比 (化合物组合及浓度配比见表 5) 进行一系列浓度的混合物体系对大型蚤急性毒性实验, 实验方法与单一毒性的测定相同。用 SPSS10.0 统计分析软件的 probit 分析方法计算混合物半数抑制浓度实验值 $EC_{50mix,exp}$ 。

1.4 描述符计算

用美国 EPA 的 Kowwin v1.66 计算 $\lg K_{ow}$ 。

用 MOPAC2000 中的半经验量子化学计算方法——AM1 法计算量子化学参数, 优化分子结构后计算分子量 (M_w)、极化率 (α)、分子体积 (V_m)、

分子最低未占轨道能 (E_{LUMO})、分子最高占据轨道能 (E_{HOMO})、分子总能量 (TE)、电子能量 (EE)、核-核排斥能 (CCR)、介电能 (DE)、偶极矩 (μ)、离子化势 (IP)、生成热 (HOF)、氢原子最大正电荷 (q_{H^+})、最负原子净电荷 (q^-)、最正原子净电荷 (q^+)。

应用 AM1 理论计算的量子化学参数, 进一步计算得到 TLSE 模型的 6 个描述符 $V_{\text{mc}} [= V_{\text{m}}/100]$ 、 $\pi^* [= \alpha/V_{\text{m}}]$ 、 $\epsilon_{\beta} [= 0.01(E_{\text{LUMO}}(\text{H}_2\text{O}) - E_{\text{HOMO}})]$ 、 $\epsilon_{\alpha} [= 0.01(E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}(\text{H}_2\text{O}))]$ 、 q^- 、 q_{H^+} 。

1.5 联合毒性预测

在水生生物毒性研究中, 对于结构和作用机理相似的有机物组成的混合物, 通常用浓度相加来评价混合有机物的联合效应^[2~4]。浓度相加通常用下式表示^[2~5];

$$TU = \sum_{i=1}^n TU_i = \sum_{i=1}^n \frac{c_i}{\text{EC}_{x_i}} = 1$$

式中, n 为混合物中化合物的成分数; EC_{x_i} 为单一化合物 i 引起 $x\%$ 效应的浓度; c_i 为引起 $x\%$ 效应的混合物中化合物 i 的浓度。每个分数 (c_i/EC_{x_i}) 表示混合物中化合物 i 的相对浓度, 通常称为毒性单位 (TU_i)。如果引起 $x\%$ 效应的混合物中各个化合物的毒性单位和 (TU) 等于 1, 那么混合物就是浓度相加效应。

本文中化合物结构及作用机理相似, 根据浓度相加效应来预测混合物的联合毒性。如果混合物组成确定, 就可以知道混合物中各成分浓度占总浓度的分数, 则可以根据下式预测化合物的联合毒性^[2~5];

$$\text{EC}_{x_{\text{mix}}} = \left| \sum_{i=1}^n \frac{p_i}{\text{EC}_{x_i}} \right|^{-1}$$

式中, $\text{EC}_{x_{\text{mix}}}$ 为引起 $x\%$ 效应的混合物预测总浓度; p_i 为混合物中化合物 i 的浓度占总浓度的分数。本文预测的是引起 50% 效应时的混合物总浓度 $\text{EC}_{50_{\text{mix}}}$ 。

1.6 QSAR 分析和数据处理

使用 SPSS10.0 统计分析软件, 在 95% 置信区内, 对毒性数据 $-\lg \text{EC}_{50}$ 和各参数进行线性回归分析; 构建方程的质量用经自由度校正的相关系数的平方 (r_{adj}^2)、标准偏差 (SD)、 F 检验值和 F 值的置信水平 p 来度量。

2 结果讨论

2.1 单一毒性

18 种取代联苯对大型蚤的毒性数据见表 1。 $-\lg \text{EC}_{50}$ 对 $\lg K_{\text{ow}}$ 回归得到辛醇-水分配系数模型 (表 2 中方程 1); $-\lg \text{EC}_{50}$ 对 V_{mc} 、 π^* 、 ϵ_{β} 、 ϵ_{α} 、 q^- 、 q_{H^+} 逐步回归得到 TLSE 模型 (表 2 中方程 2); $-\lg \text{EC}_{50}$ 对 M_{w} 、 α 、 E_{LUMO} 、 E_{HOMO} 、TE、EE、

CCR、DE、 μ 、IP、HOF、 q_{H^+} 、 q^- 、 q^+ 这 14 个量子化学参数逐步回归, 得到量子化学参数模型 (表 2 中方程 3)。本文中只列出进入各回归模型的各参数数值, 见表 3。

表 2 取代联苯对大型蚤急性毒性的 QSAR 模型

No.	方程 ($n=18$)
1	$-\lg \text{EC}_{50} = 0.500 \lg K_{\text{ow}} + 0.241$
2	$-\lg \text{EC}_{50} = 1.713 V_{\text{mc}} + 2.744 q^- + 0.657$
3	$-\lg \text{EC}_{50} = 2.937 \times 10^{-2} \alpha + 2.570 \text{DE} + 4.885 q_{\text{H}^+} - 0.833$
r_{adj}^2	
0.698	0.290
0.779	0.248
0.876	0.186
SD	
40.306	30.987
40.946	
F	
<0.001	<0.001
<0.001	<0.001
p	

表 3 进入各 QSAR 模型的参数

No.	$\lg K_{\text{ow}}$	进入 TLSE 模型的参数		进入量子化学参数模型的参数		
		V_{mc}	q^-	α	DE	q_{H^+}
1	3.760	1.111	-0.162	106.905	-0.459	0.170
2	4.340	1.525	-0.228	146.478	-0.660	0.184
3	5.320	1.760	-0.233	166.351	-0.677	0.185
4	5.820	1.885	-0.233	172.331	-0.675	0.184
5	4.800	1.330	-0.230	129.674	-0.523	0.173
6	5.780	1.948	-0.234	144.491	-0.483	0.182
7	6.270	1.702	-0.233	154.667	-0.520	0.172
8	4.650	1.339	-0.216	124.222	-0.523	0.184
9	5.540	1.524	-0.210	138.442	-0.540	0.185
10	3.440	1.360	-0.481	134.375	-0.969	0.184
11	4.420	1.591	-0.464	151.904	-0.926	0.183
12	4.910	1.712	-0.464	160.400	-0.934	0.183
13	3.880	1.585	-0.287	155.366	-0.888	0.186
14	4.370	1.697	-0.292	166.938	-0.890	0.185
15	4.860	1.824	-0.282	172.929	-0.879	0.186
16	5.350	1.944	-0.282	181.425	-0.886	0.186
17	2.820	1.335	-0.333	136.614	-1.009	0.307
18	4.440	1.529	-0.333	133.442	-0.832	0.306

从辛醇-水分配系数模型 (表 2 中方程 1) 看, $-\lg \text{EC}_{50}$ 与 $\lg K_{\text{ow}}$ 相关性较好 ($r_{\text{adj}}^2 = 0.698$), 可见受试的取代联苯基本上是非反应性有机物, 其毒性机制以麻醉机制为主, 毒性大小主要取决于它们从水相迁移到生物相的难易程度以及与生物体靶部位发生色散作用 (疏水作用) 的能力, 但 r_{adj}^2 并不是非常大, 说明还有其他作用的影响。

TLSE 模型 (表 2 中方程 2) 优于辛醇-水分配系数模型, TLSE 模型表明化合物的毒性与分子体积 (V_{mc})、最负原子净电荷 (q^-) 相关性显著。从显著性检验各回归参数的 t 值 (见表 4) 看, 色散力因子分子体积 V_{mc} 是化合物毒性最重要的影响因素, 分子体积 V_{mc} 越大, 需要在溶剂中形成的窝穴越大, 为克服溶剂间的内聚作用所需的能量也越大, 当化合物在水相和脂肪相中分配时, 化合物倾向于进到分子内聚力较小的脂肪相中去。因此, 分子体积越大, 化合物越倾向于进入脂肪含量较高的生物体内, 则此化

表 4 模型 [方程 (2) 和方程 (3)] 拟合结果

参数	系 数		标准偏差		t 值		p	
	方程 2	方程 3	方程 2	方程 3	方程 2	方程 3	方程 2	方程 3
常数	0.657	-0.833	0.444	0.473	1.479	-1.763	0.160	0.100
V_{mc}	1.713		0.254		6.741		<0.001	
q	2.744		0.642		4.276		0.001	
α		2.937×10^{-2}		0.003		10.387		<0.001
DE		2.570		0.310		8.304		<0.001
q_{H^+}		4.885		1.351		3.616		0.003

合物的毒性也越大。最负原子净电荷 q^- 表示分子的静电碱性, 表明氢键作用对化合物毒性也有一定的贡献。

3 个模型中, 量子化学参数模型 (表 2 中方程 3) 明显优于辛醇-水分配系数模型和 TLSE 模型, 因为量子化学参数模型用足够多量子化学参数来建立与毒性数据的关系, 这些量子化学参数能全面反映化合物的结构性质, 故模型的应用最成功, 模型预测能力也很强 (见图 1)。模型表明毒性与极化率 (α)、介电能 (DE)、氢原子最大正电荷 (q_{H^+}) 显著相关, 从显著性检验各回归参数的 t 值 (见表 4) 看, 极化率 (α) 是化合物毒性最重要的影响因素, 极化率是与分子体积相关的参数 (α 与 V_{mc} 之间的 Pearson 相关系数为 0.876), 它反映了分子的非反应性色散作用, 极化率越大, 毒性越大。方程 3 中的氢原子最大正电荷 (q_{H^+}) 与方程 2 中最负原子净电荷 (q^-) 的相关性很好 (Pearson 相关系数为 0.932), 表明 q_{H^+} 越大 (即静电酸性越大), q^- 越正 (即静电碱性越小), 毒性越大, 可见此类化合物的是作为氢键供体对生物体产生毒性作用的。介电能 (DE) 的进入表明电性作用也是化合物致毒的一个影响因素。

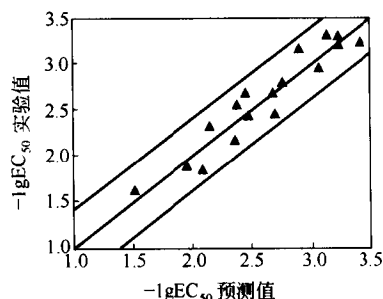


图 1 $-\lg EC_{50}$ 实验值对方程 3 (量子化学参数模型) 预测值散点的关系

2.2 混合毒性

混合毒性研究中为了减少实验量, 先将化合物分类。本文中研究的取代联苯都是 4,4' 位取代, 18 个致毒的化合物中, 有一些之间仅是一 CH_2 —数目不同, 本文中将仅是一 CH_2 —数目不同的化合物归为同一类; 对于其他化合物, 8 号和 9 号都是溴取代, 归为一类; 17 号、18 号都有羟基取代, 归为一类。从每一类中随机选取一个化合物, 1 号、2 号、6 号、8 号、10 号、15 号、17 号来进行混合毒性研究。测得混合物对大型蚤的 $EC_{50mix,exp}$ (见表 5)。表 5 中 $EC_{50mix,pre}$ 是根据浓度相加作用预测的混合物半数抑制浓度。

表 5 混合物联合毒性实验值与预测值

No.	混合物组合	毒性单位比	TU($\pm\sigma$)	$EC_{50mix,exp}/\mu mol \cdot L^{-1}$	$EC_{50mix,pre}/\mu mol \cdot L^{-1}$
1	1 号 : 2 号	2 : 1	1.21(± 0.14)	11.435	9.472
2		1 : 1	0.88(± 0.08)	6.713	7.617
3		1 : 1	0.87(± 0.06)	5.024	5.761
4	2 号 : 6 号	2 : 1	1.32(± 0.12)	2.313	1.752
5		1 : 1	1.12(± 0.04)	1.801	1.603
6		1 : 2	1.12(± 0.10)	1.629	1.453
7	8 号 : 10 号	2 : 1	0.83(± 0.06)	8.017	9.606
8		1 : 1	1.13(± 0.09)	14.657	13.011
9		1 : 2	0.87(± 0.12)	14.345	16.416
10	15 号 : 17 号	2 : 1	0.78(± 0.08)	4.116	5.246
11		1 : 1	0.85(± 0.07)	6.375	7.523
12		1 : 2	0.80(± 0.07)	7.868	9.800
13	1 号 : 6 号 : 8 号	2 : 1 : 1	1.17(± 0.10)	8.847	7.580
14		1 : 1 : 1	0.90(± 0.07)	5.126	5.712
15		1 : 1 : 2	0.83(± 0.09)	4.128	4.983