

硝基苯类化合物对隆线蚤急性毒性的构效关系

陆光华¹,金琼贝²,王 超¹

(1. 河海大学环境科学与工程学院,江苏 南京 210098 ;2. 东北师范大学环境科学系,吉林 长春 130024)

摘要 采用标准实验方法测定了 21 种硝基苯类化合物对隆线蚤(*Daphnia carinata*)的 48 h 半致死浓度值,结果 $\lg(1/LC_{50})$ 的范围在 3.49 ~ 5.40 之间.采用量子化学方法 MOPAC6.0 软件计算了分子最低空轨道能 E_{LUMO} 、分子最高占有轨道能 E_{HOMO} 、范德华面积 S_{Vdw} 和偶极矩 μ .通过毒性与结构参数的线性回归分析,得到方程 $\lg(1/LC_{50}) = -1.86E_{LUMO} - 0.44E_{HOMO} - 0.30\lg P - 2.13 (R^2 = 0.85)$,且模型拟合效果很好.结果表明 所研究的化合物对隆线蚤的毒性主要与分子的轨道能有关.硝基苯类可以作为亲电试剂,在细胞内发生还原反应,从而产生潜在毒性更强的亚硝基化合物,而部分含有氨基和羟基的化合物,其毒性亦与疏水性有关.

关键词 硝基苯类;毒性;定量构效关系;轨道能

中图分类号 X132 **文献标识码** A **文章编号** 1000-1980(2004)04-0372-04

硝基苯类化合物是我国松花江中主要有机污染物之一,其中有些化合物已被美国环保局列为优先监测污染物^[1].这些污染物在水体中的存在会对人类健康构成威胁,因此,研究它们对水生生物的毒性对于化学品的生态风险评价以及规范其生产和使用具有重要意义.由于蚤类繁殖快,对水环境毒物敏感性强,生长周期短,易于培养和分离,因此蚤类是较理想的毒性实验材料^[2].

定量构效关系(QSAR)方法是预测有机化学品生态毒理学的有力工具,能有效地减少实验室和野外实验化合物的数目.笔者测定了系列硝基苯类化合物对隆线蚤的 48 h 急性毒性数据,并使用线性回归方法建立了化合物结构与毒性的定量关系模型.

1 实验方法

隆线蚤(*Daphnia carinata*)采自长春动物园青年湖.经室内培养和分离,选取蚤龄 24 h 左右的幼蚤进行毒性实验.实验用水为除氯自来水,实验期间水温 17 ~ 25 ℃.实验在 50 mL 具塞比色管中进行,每支比色管放 10 只水蚤.受试化合物按等对数间距设 5 个浓度梯度和 1 个对照,并设置平行组,48 h 后观察蚤的死亡数目.采用直线内插法求出半致死浓度.半致死浓度用 $\lg(1/LC_{50})$ 表示,其单位为 mol/L.实验测定的 21 种受试化合物的 $\lg(1/LC_{50})$ 如表 1 所示.

表 1 硝基苯类化合物的结构参数和毒性数据
Table 1 Structural parameters and toxicity data of nitrobenzenes

序号	化合物名称	$-E_{LUMO}/\text{eV}$	$-E_{HOMO}/\text{eV}$	$\lg P$	$S_{Vdw}/\text{\AA}$	μ/D	$\lg(1/LC_{50})$		
							实测	预测	残差
1	硝基苯	1.06	9.88	1.89	71.92	7.04	3.49	3.59	-0.10
2	邻二硝基苯	1.63	10.45	1.69	83.07	12.03	5.09	4.96	0.13
3	间二硝基苯	1.31	10.34	1.49	85.26	6.82	4.15	4.38	-0.23
4	对二硝基苯	1.75	10.18	1.46	84.31	0.43	5.40	5.14	0.26
5	间硝基甲苯	1.33	9.78	2.42	78.21	7.59	3.91	3.89	0.02
6	对硝基甲苯	1.38	9.89	2.34	78.22	7.65	3.98	4.06	-0.08
7	2,4-二硝基甲苯	1.35	10.33	2.04	90.58	7.23	4.00	4.28	-0.28

续表 1

Continuance

序号	化合物名称	$-E_{\text{LUMO}}/\text{eV}$	$-E_{\text{HOMO}}/\text{eV}$	$\lg P$	$S_{\text{Vdw}}/\text{\AA}$	μ/D	$\lg(1/LC_{50})$		
							实测	预测	残差
8	2,6-二硝基甲苯	1.19	10.33	2.02	90.34	6.08	3.91	3.99	-0.08
9	邻硝基氯苯	1.11	10.04	2.26	82.05	8.26	3.87	3.64	0.23
10	间硝基氯苯	1.15	10.02	2.49	82.14	6.63	3.53	3.64	-0.11
11	对硝基氯苯	1.18	10.07	2.35	82.88	4.30	3.94	3.76	0.18
12	3,4-二氯硝基苯	1.62	10.17	3.12	91.43	4.39	4.37	4.39	-0.02
13	2,5-二氯硝基苯	1.60	10.13	3.09	90.93	7.12	4.28	4.35	-0.07
14	邻硝基苯胺	1.22	9.54	1.85	75.71	8.54	4.12	3.75	0.37
15	间硝基苯胺	1.36	9.31	1.37	76.38	7.83	3.82	4.06	-0.24
16	对硝基苯胺	1.33	9.36	1.39	76.56	9.04	3.87	4.02	-0.15
17	2,4-二硝基苯胺	1.32	9.78	1.84	89.59	8.36	3.97	4.05	-0.08
18	邻硝基苯酚	1.29	9.40	1.89	73.83	9.50	3.84	3.81	0.03
19	间硝基苯酚	1.38	9.38	2.00	74.93	5.99	3.91	3.94	-0.03
20	对硝基苯酚	1.33	9.55	2.04	76.61	7.05	3.98	3.91	0.07
21	对硝基苯甲醛	1.07	9.97	1.56	83.10	5.04	3.95	3.75	0.20

2 计算方法

采用量子化学方法 MOPAC6.0-MNDO 软件计算了 21 种硝基苯类化合物的 E_{LUMO} , E_{HOMO} , S_{Vdw} 和 μ , 从 ClogP 软件得到了分子的辛醇/水分配系数 $\lg P$. 其中: E_{LUMO} 为分子最低空轨道能, 与分子对电子的亲合力相关, 其值越低, 分子接受电子的能力越强; E_{HOMO} 为分子最高占有轨道能, 与分子电离势相关, 可作为分子给出电子能力的量度^[3]; S_{Vdw} 为分子的范德华面积, 可定量反映分子的空间形状和大小; μ 为分子的偶极矩, 可表征分子极性的大小; $\lg P$ 为宏观疏水性参数, 能反映化合物分子脂溶性的大小.

3 结果与讨论

以表 1 结构参数为描述符, 应用 SPSS 统计软件对 21 种硝基苯类的毒性数据进行 QSAR 研究, 得到了一元线性相关矩阵, 见表 2.

表 2 化合物毒性与结构参数之间的相关矩阵

Table 2 Correlative matrix between toxicity and structural parameters

R	$\lg(1/LC_{50})$	E_{LUMO}	E_{HOMO}	S_{Vdw}	μ	$\lg P$
$\lg(1/LC_{50})$	1.000	-0.818	-0.436	0.339	-0.244	-0.126
E_{LUMO}	-0.818	1.000	0.214	-0.339	0.164	-0.148
E_{HOMO}	-0.436	0.214	1.000	-0.737	0.225	-0.261
S_{Vdw}	0.339	-0.339	-0.737	1.000	-0.273	0.380
μ	-0.244	0.164	0.225	-0.273	1.000	-0.118
$\lg P$	-0.126	-0.148	-0.261	0.380	-0.118	1.000

分析表明, 隆线蚤的急性毒性仅与参数 E_{LUMO} 显著相关, 结构参数 E_{HOMO} 和 S_{Vdw} 之间存在明显的内相关关系, 其余参数之间无明显相关关系. 在相关矩阵分析的基础上通过逐步回归分析, 得到相关模型

$$\begin{cases} \lg(1/LC_{50}) = - (1.92 \pm 0.31) E_{\text{LUMO}} + 1.50 \\ (n = 21 \quad R^2 = 0.67 \quad R^2_{\text{adj}} = 0.65 \quad s = 0.26 \quad F = 38.42 \quad p = 0.000) \end{cases} \quad (1)$$

$$\begin{cases} \lg(1/LC_{50}) = - (1.79 \pm 0.29) E_{\text{LUMO}} - (0.34 \pm 0.15) E_{\text{HOMO}} - 1.66 \\ (n = 21 \quad R^2 = 0.74 \quad R^2_{\text{adj}} = 0.71 \quad s = 0.24 \quad F = 25.72 \quad p = 0.000) \end{cases} \quad (2)$$

$$\begin{cases} \lg(1/LC_{50}) = - (1.86 \pm 0.23) E_{\text{LUMO}} - (0.44 \pm 0.12) E_{\text{HOMO}} - (0.30 \pm 0.09) \lg P - 2.13 \\ (n = 21 \quad R^2 = 0.85 \quad R^2_{\text{adj}} = 0.82 \quad s = 0.19 \quad F = 30.81 \quad p = 0.000) \end{cases} \quad (3)$$

式中: n ——方程所含化合物数目; R^2 ——相关系数的平方; R_{adj}^2 ——相关系数平方的校正值; s ——标准误差; F ——方差比; p ——相应的显著性水平。

比较式(1)~(3)可见,方程相关性逐步增强,标准误差逐渐降低,所研究的化合物对水蚤的毒性主要与分子最低空轨道能、最高占有轨道能及辛醇/水分配系数有关。

用分子轨道能和疏水性参数作为描述符,对化合物毒性进行 QSAR 研究已有较多报道。Veith 等^[4]分别采用平均超离域能(S_{av}^N), E_{LUMO} 和 $\lg P$ 对取代苯、苯酚、苯胺类化合物对鱼的毒性作用进行了 QSAR 研究,并认为所研究化合物的毒性作用方式可分为两类:第 1 类为麻醉型,其毒性仅与疏水性有关;第 2 类为反应型,其毒性更强,该类化合物可作为软亲电试剂,与细胞内的亲核试剂发生电子交换作用。Dearden 等^[5]分析了硝基苯类对四膜虫(*Tetrahymena pyriformis*)的急性毒性,认为邻位和间位取代硝基苯的毒性可能主要受化合物的疏水性和电子因素的控制。此外,Lu 等^[6]以 E_{LUMO} 和 $\lg P$ 为描述符进行了取代苯类对绿藻毒性的构效关系研究,认为二硝基苯类化合物的毒性可能主要与硝基在细胞内的还原反应有关,而对不含硝基的苯胺和苯酚类来说,其毒性主要与化合物的疏水性有关。

E_{LUMO} 描述的是分子与亲核试剂之间的相互作用能力,因此 E_{LUMO} 直接与分子对电子的亲合力相关; E_{HOMO} 与分子电离势相关,可以作为分子给出电子能力的量度, E_{HOMO} 的绝对值越高,分子给出电子的能力越强; $\lg P$ 是疏水性参数,其值越高,分子越容易富集于生物体内。由于本文所研究的化合物有共同的母体硝基苯,都属于硝基苯的衍生物。硝基苯类是反应型化合物,可作为亲电试剂,在细胞内发生还原反应,从而产生相应的毒性更强的亚硝基化合物^[5]。由于部分化合物同时含有氨基或羟基,属于胺类和酚类化合物,因此它们的毒性与疏水性有关^[7]。

由方程(3)拟合的化合物的毒性预测值及残差见表 1。从表 1 可见,方程拟合效果很好,多数化合物残差很小,半数以上化合物的残差在 $-0.1 \sim 0.1$ 之间,相对误差均在 10% 以内。化合物实测毒性和预测毒性的变化趋势如图 1 所示,二者之间的线性相关系数高达 0.92。

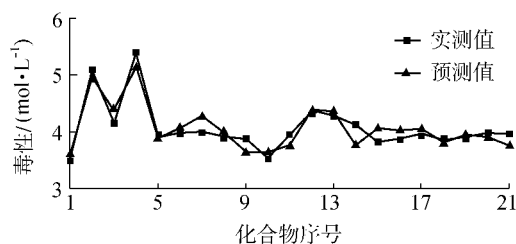


图 1 化合物实测毒性与预测毒性变化趋势

Fig.1 Variation trend of experimental and predicted toxicity

4 结 论

采用标准实验方法测定了系列硝基苯类化合物对隆线蚤的 48 h 半致死浓度值,结果 $\lg(1/LC_{50})$ 的范围在 $3.49 \sim 5.40$ mol/L 之间,毒性最强的是二硝基苯类化合物。化合物毒性与结构参数的线性回归分析表明,硝基苯类化合物对隆线蚤的急性毒性主要与分子的轨道能有关,可能通过还原反应产生亚硝基化合物而对生物体致毒。方程 $\lg(1/LC_{50}) = -1.86E_{LUMO} - 0.44E_{HOMO} - 0.30\lg P - 2.13$ ($R^2 = 0.85$) 拟合效果很好,多数化合物残差很小,毒性实测值与预测值之间的相关系数高达 0.92。

参考文献:

- [1] 郎佩珍,龙凤山,袁星. 松花江中游(哨口—松花江村段)水中有毒有机物污染研究[J]. 环境科学进展,1993,1(6):47—55.
- [2] 周永欣,章宗海. 水生生物毒性试验方法[M]. 北京:农业出版社,1989.157—168.
- [3] 刘次全. 量子生物学及其应用[M]. 北京:高等教育出版社,1990.16.
- [4] VEITH G D, MEKENYAN O C. A QSAR approach for estimating the aquatic toxicity of soft electrophiles[J]. Quant Struct-Act Relat, 1993, 12:349—356.
- [5] DEARDEN J C, CRONIN M T D, SCHULTZ T W, et al. QSAR study of the toxicity of nitrobenzenes to *Tetrahymena pyriformis* [J]. Quant Struct-Act Relat, 1995, 14:427—432.
- [6] LU G H, YUAN X, ZHAO Y H. QSAR study on the toxicity of substituted benzenes on the algae (*Scenedesmus obliquus*) [J]. Chemosphere, 2001, 44:437—440.
- [7] SEWARD J R, CRONIN M T D, SCHULTZ T W. Structure-toxicity analyses of *Tetrahymena pyriformis* exposed to pyridines—an examination into extension of surface-response domains[J]. SAR QSAR Environ Res, 2001, 11:489—512.

Quantitative structure-toxicity relationship
for acute toxicity of nitrobenzenes to *Daphnia carinata*

LU Guang-hua¹, JIN Qiong-bei², WANG Chao¹

(1. College of Environmental Science and Engineering, Hohai Univ., Nanjing 210098, China ;
2. Department of Environmental Science, Northeast Normal Univ., Changchun 130024, China)

Abstract : The half lethal concentration of 48 h- LC_{50} of 21 nitrobenzenes to *Daphnia carinata* was determined by use of the standard test method, and the range of toxicity was from 3.49 for nitrobenzene to 5.40 for 1,4-dinitrobenzene. The energy of the lowest unoccupied molecular orbit (E_{LUMO}), the energy of the highest occupied molecular orbit (E_{HOMO}), the van der Waals area (S_{vdw}), and the dipole moment (μ) of compounds studied were calculated by the quantum chemical method MOPAC6.0. The following equation was developed by the linear regression analysis of the toxicity and structural parameters : $\lg(1/LC_{50}) = -1.86 E_{LUMO} - 0.44 E_{HOMO} - 0.30\lg P - 2.13$ ($R^2 = 0.85$), and this model was found to fit well with the test data. It is shown that the toxicity of compounds studied to *Daphnia carinata* is related mainly to molecular orbital energy. Nitrobenzenes may be regarded as pro-electrophiles, yielding the corresponding potentially highly toxic C-nitroso compounds by the intracellular reduction of-NO₂. Whilst for part of compounds containing-NH₂ and-OH, their toxicity may be also related to hydrophobicity.

Key words : nitrobenzenes ; toxicity ; quantitative structure activity relationship (QSAR) ; orbital energy

《河海大学学报(自然科学版)》征订启事

《河海大学学报(自然科学版)》是以水资源开发、利用与保护为重点的综合性学术期刊,主要刊登本校在水资源、水文、地质、测量、水利工程、水电工程、水运工程、海洋及海岸工程、水工结构、工程力学、水力学及河流动力学、岩土工程、计算机科学、电力工程、电子技术及自动化工程、工业与民用建筑、管理工程、水利经济、环境工程、机械工程等学科方面的科研成果、学术论文、学术讨论、研究动态等学术性文章,可供上述有关专业的科技工作者及大专院校师生阅读和参考。

本刊创办于 1957 年,是我国中文核心期刊,在国内工程技术界和学术界有较大影响。刊载的文章中,有不少国家科技攻关(重点)项目和各种科学基金资助项目的研究成果,部分达到了国内领先和国际先进水平,为我国水利、水电、水运工程及其他有关工程建设的规划、设计、施工和管理提供了科学理论、方法和具体建议,发挥了较大的社会效益和经济效益,深受工程界和科技界赞许,并获得全国优秀高校自然科学学报二等奖,以及中国期刊方阵“双效期刊”、全国水利系统优秀期刊称号。

本刊每逢单月出版,国内外公开发行。邮发代号 28-63,每本定价 3.00 元,全年订费 48.00 元。欢迎广大读者在全国各地邮局订阅或直接与编辑部联系。联系地址:南京市西康路 1 号《河海大学学报(自然科学版)》编辑部,邮政编码 210098。