

应用次最低空轨道能研究硝基芳烃的生物活性*

籍国东 袁 星** 赵元慧 隋 欣 蕴铎

(东北师范大学城市与环境科学学院, 长春 130024 E-mail: g dji@mail. rcees. ac. cn)

摘要 采用半经验分子轨道 AM1 方法计算了 18 种硝基芳烃化合物的分子轨道能 E_{HOMO} 、 E_{LUMO} 、 E_{NLUMO} 、 E_{NHOMO} 、生成热 ΔH_f° 、偶极矩 μ 等量化参数; 结合一阶价分子连接性指数 $^1X^v$ 和正辛醇/水分配系数 $\log K_{ow}$ 与发光菌的 30min-半数活性浓度 (EC_{50})、黑呆头鱼 96h-急性毒性值建立了包括 E_{NLUMO} 在内的多参数 QSAR 模式, 探讨了硝基芳烃化合物的毒性作用机制. 研究表明, 硝基芳烃化合物的生物活性不仅与最低空轨道能 E_{LUMO} 有关, 而且次最低空轨道能 E_{NLUMO} 的毒性贡献也不可忽视.

关键词 次最低空轨道能, 硝基芳烃, 定量结构-活性相关, 量化参数.

The Study on Biological Activities of Nitroaromatic Compound Using Quantum Chemistry Descriptor of Next Lowest Unoccupied Molecular Orbital

Ji Guodong Yuan Xing Zhao Yuanhui Sui Xin Ding Yunzheng

(Department of Environmental Sciences, Northeast Normal University, Changchun 130024, China E-mail: g dji@mail. rcees. ac. cn)

Abstract E_{HOMO} , E_{LUMO} , E_{NLUMO} , E_{NHOMO} , ΔH_f° , μ of 18 nitroaromatic compounds are calculated by semiempirical molecular orbital AM1 method. The model of multivariate including E_{NLUMO} has been established. It is a combination of molecular connectivity index values of first-order, octanol/water partition coefficient $\log K_{ow}$, 30min- EC_{50} of photobacteria and acute toxicity data of fathead minnow for 96h. The mechanism of toxicity for nitroaromatic compound was discussed. The studies suggest that biological activities of nitroaromatic compound are correlated not only to energy of the lowest unoccupied molecular orbital (E_{LUMO}) but also to next lowest unoccupied molecular orbital (E_{NLUMO}).

Keywords E_{NLUMO} , nitroaromatic compound, QSAR, model, parameter.

前线轨道理论^[1]认为, 生物活性作用多发生在前线轨道 LUMO 与 HOMO 之间, 在发生生物化学反应时, 电子一般自给电子体的最高占有轨道(HOMO)跃迁, 安放在受体的最低空轨道(LUMO)上. 因此, 反映前线轨道能量特性的最高占有轨道能 E_{HOMO} 和最低空轨道能 E_{LUMO} 已成为 QSAR 研究中应用最广泛的量化参数. 然而, 一些研究^[1, 2]表明, 有些毒物在生物体内发生反应时, 某些非前线轨道的作用也非常重要. 郎佩珍、赵元慧^[3, 4]等应用 E_{LUMO} 、 E_{LUMO} 及其它电荷参数对硝基芳烃化合物的 QSAR 研究表明, 硝基芳烃化合物在生物体内

多发生亲核取代或还原反应. 深入的研究^[5]指出, 硝基芳烃对鱼类的作用有还原产物和未知代谢产物产生, 这也说明了硝基芳烃对生物毒性作用的复杂性. 为了能够更好的说明硝基芳烃的毒性作用机制, 本研究以硝基芳烃化合物对发光菌的半数有效浓度(使发光抑制 50% 时对应的毒物浓度) EC_{50} 和黑呆头鱼 96h 急性毒性值为生物活性参数, 采用半经验分子轨道

* 霍英东教育基金资助项目

** 通信联系人

籍国东: 男, 24 岁, 硕士研究生

收稿日期: 1998-07-20

AM1 方法计算了分子轨道能 E_{LUMO} 、 E_{LUMO} 、 E_{NLUMO} 、 E_{NHOMO} 、生成热 ΔH_0^f ，偶极矩 μ 等量化参数；结合一阶价分子连接性指数 $^1X^\text{v}$ 和正辛醇/水分配系数 $\log K_{\text{ow}}$ ，对硝基芳烃化化合物的生物活性进行探讨。首次应用次最低空轨道能对硝基芳烃化合物进行多参数 QSAR 研究。

1 生物毒性参数

18 种硝基芳烃化合物对发光菌半数有效浓度 (30min-EC₅₀) 和其中 12 种化合物对黑呆头鱼 96h-急性毒性值参见文献[6]和[7]。

2 理论计算

所研究的硝基芳烃化合物均采用统一的内坐标编写分子结构文件，分子的键长、键角、二

面角参照文献[8] 的标准值输入。应用 MOPAC^[9] 软件中的 AM1 算法对分子结构进行优化，算得如下参数：①分子的最高占有轨道能(E_{HOMO})，最低空轨道能 E_{LUMO} 以及分子的次最高占有轨道能(E_{NHOMO}) 和次最低空轨道能(E_{NLUMO})，单位 eV；②分子的偶极矩(μ)，单位 AU；③生成热 ΔH_0^f ，单位为 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。

一阶价分子连接性指数 $^1X^\text{v}$ ，根据文献[11]的规律计算，占价取值为： $\delta_{\text{CL}}^\text{v}=0.69$ ， $\delta_{\text{F}}^\text{v}=7$ ， $\delta_{\text{Br}}^\text{v}=0.254$ ， $\delta_{\text{O}}^\text{v}=6$ (在酚中 $\delta_{\text{O}}^\text{v}=5$)， $\delta_{\text{N}}^\text{v}=5$ (胺中 $\delta_{\text{N}}^\text{v}=3$)，苯环 $\delta_{\text{C}}^\text{v}=3$ (不另计算双键，甲基上 $\delta_{\text{C}}^\text{v}=1$)。

硝基芳烃化化合物的正辛醇/水分配系数 (K_{ow}) 采用文献[10] 的碎片常数法算得。计算所得参数列于表 1。

表 1 所选参数及毒性数据

硝基芳烃化合物	$-E_{\text{HOMO}}$	$-E_{\text{LUMO}}$	$-E_{\text{NLUMO}}$	ΔH_0^f	μ	$\log K_{\text{ow}}$	$^1X^\text{v}$	$-\log \text{EC}_{50}$		$-\log \text{LC}_{50}$	
	/eV	/eV	/eV	$\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$	/AU			实测值	估算值	实测值	估算值
3,4-二氯硝基苯	10.83	1.70	1.05	30.99	2.94	3.29	3.58	4.12	4.26	5.33	5.37
3-氯-4-氟硝基苯	10.74	1.73	1.07	38.14	2.78	2.71	3.07	3.68	3.90	3.55	3.56
对氯硝基苯	10.75	1.44	0.68	25.89	3.33	2.58	3.04	3.94	4.28		4.23
间氯硝基苯	10.64	1.40	0.74	26.48	4.48	2.58	3.04	4.05	4.16		4.14
对溴硝基苯	10.69	1.40	0.64	38.54	3.65	2.73	3.43	4.68	4.27		5.06
1,3-二硝基-4-溴苯	11.32	2.11	1.63	54.38	4.42	2.70	3.96	5.00	5.03		6.55
1,4-二硝基苯	11.36	2.22	1.08	33.39	0.00	1.84	3.05	5.84	5.83	5.22	5.19
1,2-二硝基苯	11.43	1.90	1.53	33.35	4.83	1.84	3.05	4.93	4.85	4.38	4.39
1,3-二硝基苯	11.33	1.87	1.12	38.66	7.80	1.84	3.06	6.03	5.93	5.45	5.47
硝基苯	10.56	1.06	0.31	25.36	5.23	1.86	2.53	3.82	4.00	3.02	3.02
对硝基甲苯	10.30	1.05	0.23	17.33	5.71	2.53	2.94	3.90	3.81	3.76	3.69
间硝基甲苯	10.20	1.03	0.22	17.67	5.47	2.53	2.94	3.74	3.79	3.63	3.68
邻硝基甲苯	10.17	0.97	0.27	19.07	4.99	2.40	2.95	3.91	3.76	3.57	3.60
2-氯-4-硝基甲苯	9.40	1.01	0.45	22.49	7.03	1.58	3.13	3.99	3.99	3.93	3.90
2,4-二硝基甲苯	9.91	1.46	1.21	25.93	7.22	2.38	3.15	4.16	4.01	4.07	4.09
对硝基苯胺	9.16	0.70	0.04	21.66	7.64	1.39	2.61	3.70	3.78		2.80
间硝基苯胺	9.11	0.78	0.04	20.90	5.19	1.37	2.61	3.77	3.98		2.95
对硝基酚	10.07	1.07	0.41	19.52	5.27	1.92	3.08	4.05	4.05	3.36	3.36

3 结果与讨论

3.1 参数分析

从表 1 中的数据可以看出， $-E_{\text{LUMO}}$ 由高到低的顺序大致为：二硝基苯类> 硝基苯> 卤代硝基苯> 硝基甲苯> 硝基苯胺，而 ΔH_0^f 的大小依次为：二硝基苯类≈卤代硝基苯> 硝基苯> 硝基甲苯> 硝基苯胺。由于 E_{LUMO} 和 ΔH_0^f 都是标志化合物还原能力的参数，因此它的大小基

本反映了亲核反应和还原能力的强弱。即二硝基苯类在生物体内发生亲核反应的能力大于硝基苯类。

E_{HOMO} 是氧化性参数，其负值越小，发生氧化反应的可能性越小。分析结果表明，氧化趋势为：硝基苯胺> 硝基甲苯> 硝基苯> 硝基卤代苯> 二硝基苯类。这也说明，硝基苯类在生物体内发生氧化反应的可能性大于二硝基苯类。

从表 1 看出， $-E_{\text{NHOMO}}$ 的数值大小与

- E_{HOMO} 和 - E_{LUMO} 基本一致, 即: 二硝基取代苯类 > 硝基取代苯类. 据此认为, E_{NLUMO} 也可能是进行硝基芳烃 QSAR 研究的有用参数, 逐步回归分析的结果证实了这一点.

虽然已经证实 E_{NHOMO} 与硝基芳烃的亲电反应密切相关^[1], 但在含多参数的逐步回归分析中未能进入回归方程, 说明硝基芳烃在生物体内的毒性作用不是以亲电取代或氧化反应为主.

3.2 定量构效关系研究

目前认为, 分子水平上的毒性作用机制有特异性和非特异性 2 大类^[11], 特异性是指化合物结构上存在特异性(反应性)的化学基团, 能与生物受体分子发生某种化学键和物理学反应(作用), 涉及到某种代谢转化途径或一系列特殊生物酶的反应, 并能够与蛋白质、DNA 等亲核基团作用. 非特异性毒性是指由于化合物具有某种不依赖于特殊化学结构的物理特性, 能产生性质相似的一类生物活性反应的毒性, 即非反应性毒性, 一般被分为麻醉型和麻醉型; 麻醉型可以用 $\log K_{\text{ow}}$ 很好地描述, 而麻醉型的描述则比较复杂. 硝基芳烃化合物的毒性作用一般被认为是麻醉型; 同时认为可能存在 2 种或更多的毒性机制导致这种作用. 为了能够更好地描述硝基芳烃的毒性, 探讨其毒性作用机制, 对包括 E_{NHOMO} 在内的所选各参数进行了逐步回归, 获得含 E_{LUMO} 、 E_{NLUMO} 、 $\log K_{\text{ow}}$ ($^1X^v$)、 ΔH_0^f 的多参数模式:

发光菌:

$$-\log \text{EC}_{50} = 0.725E_{\text{NLUMO}} - 0.377 \log K_{\text{ow}} + 0.009\Delta H_0^f - 1.850E_{\text{LUMO}} + 2.840 \quad (1)$$

$$r_{(\text{adj})}^2 = 0.885; SE = 0.242; n = 18$$

黑头鱼:

$$-\log \text{EC}_{50} = 1.809^1X^v + 0.684E_{\text{NLUMO}} + 0.0130\Delta H_0^f - 1.387E_{\text{LUMO}} - 3.154 \quad (2)$$

$$r_{(\text{adj})}^2 = 0.995; SE = 0.053; n = 12$$

式中, $r_{(\text{adj})}^2$ 为复相关系数, SE 为方程的标准偏差. 方程(1)、(2)具有较大的相关系数, 较小的标准偏差, 相关关系显著 ($P = 0.0000$). 方程(1)和(2)得到的估算值与实测值(见表 1)比

较, 2 组数据很接近, 说明次最低空轨道对硝基芳烃化合物的毒性贡献不可忽视. 目前, 对硝基芳烃进行的生物活性研究^[3,4] 多选用 E_{LUMO} 、 E_{HOMO} 和电子参数建立多参数 QSAR 模式, 尚无应用 E_{NLUMO} 进行多参数 QSAR 研究的报道.

方程(1)、(2)中的 E_{LUMO} 、 ΔH_0^f 均是标志还原能力的参数, 据此笔者认为: 硝基芳烃化合物的生物活性作用可能是有次最低空轨道参加的复杂的生物化学过程, 在其作用过程中可能会发生电荷转移等类似的反应, 甚至有发生特异性反应的可能(特别是二硝基化合物). 引入 E_{LUMO} 、 E_{NLUMO} 和 ΔH_0^f 等量化参数建立的 QSAR 模型的研究结果与文献[3, 4, 5] 的报道基本一致. 量化参数 E_{NLUMO} 的引入有利于深入研究硝基芳烃化合物的生物活性机理.

参 考 文 献

- 1 朱永, 韩世纲, 朱平仇编著. 量子有机化学. 上海: 上海科学技术出版社, 1986. 177—183
- 2 刘次全主编. 量子生物学及其应用. 北京: 高等教育出版社, 1990. 12—79
- 3 郎佩珍, 陆光华. 硝基芳烃对黑头鱼毒性的定量构效关系研究. 高等学校化学学报, 1995, **16**(7): 1083—1087
- 4 Yuanhui Zhao, Xing Yuan, Guodong Ji. Quantitative structure activity relationships of Nitroaromatic to four aquatic organisms. Chemosphere, 1997, **34**(8): 1837—1844
- 5 Wang Ning, Ding Yunzheng, Li Jinchang et al. Metabolism of 2, 4-Dinitrotoluene in Carps (*Cyprinus carpio* L.). ACTA SCIENTIAE CIRCUMSTANTIAE, 1998, **18**(3): 303—307 (in Chinese)
- 6 Yuanhui Zhao, Liansheng Wang. quantitative structure activity relationships of hydrophobic organic chemicals. Toxicological and Environmental Chemistry, 1995, **50**: 167—172
- 7 Hall L H, Kier L B. Structure activity relationships studies on the toxicities of benzene derivatives: an Analysis of benzene substituent effects on toxicity. Toxicological and Environmental Chemistry, 1986, **5**: 333—338
- 8 斯塔克 J G, 华来士编, 杨厚昌译. 化学数据手册. 北京: 烃加工出版社, 1986. 35
- 9 Stewart J J P, MOPAC Manual (sixth edition), Frank J. seiler Research Laboratory, U. S. Air Force Academy, Co80840, 1990
- 10 王连生编著. 有机污染化学. 北京: 科学出版社, 1991. 79
- 11 Blum D J W, Speece R E. Determining chemical toxicity to aquatic species. Environ. Sci. Technol., 1990, **24**: 284—293