

杂环化合物好氧生物降解性能与其
化学结构相关性的研究*

何 苗 张晓健 瞿福平 顾夏声
(清华大学环境工程系, 北京 100084)

文 摘 应用有机物结构-活性定量关系方法(QSAR)对杂环化合物的好氧生物降解性能与其化学结构间的关系进行定性、定量分析。阐明了单环杂环化合物以及与苯环稠合形成的双环及三环杂环化合物生物降解性能的规律性,研究了影响其降解性能的主要因素。以分子连接性指数 $^1X^V$ 及前线最高占据轨道能 E_{HOMO} 为自变量参数,建立了杂环化合物的生物降解速率常数与 $^1X^V$ 及 E_{HOMO} 间的定量关系。

关键词 杂环化合物,生物降解性能,化学结构。

有机物生物降解性能与物质本身结构特性间的相关性,已经成为当前环境科学研究领域的共识,有机物结构-活性定量关系(QSAR, Quantitative Structure-Activity Relationships)是目前国际上非常活跃的研究领域⁽¹⁾。杂环化合物是一类污染面广、毒性较大的较难降解有机物,广泛存在于许多工业废水中(如焦化、石油化工、农药、染料等),常常导致常规的生物处理系统处理效果不够理想。本文将针对杂环化合物进行生物降解性能与其化学结构相关性的研究,这将有助于深入认识有机物生物降解的规律,从而进一步揭示有机物的生物降解机理,为该类药物有效降解有机物的有效控制奠定一定的理论基础。

1 杂环化合物好氧生物降解性能的规律性及其与化学结构的定性关系

1.1 单环杂环化合物

选取 5 种单环杂环化合物,列出它们的生物降解速率常数以及共振能,如表 1 所示。生物降解速率常数是作者⁽²⁾在进行杂环化合物生物降解性能研究时所得到的。

表 1 中属五元杂环的 4 种物质的好氧生物降解性能接近,均属可生物降解物质,生物降解速率常数由大到小的顺序为咪唑(19.2) > 咪唑

(18.5) > 吡咯(16.2) > 噻吩(14.6)。

表 1 单环杂环化合物好氧生物降解速率常数

分类	物质	生物降解速率常数 ($10^{-3}L/(g \cdot h)$)	共振能 (cal/mol)
五元杂环	吡咯	16.2	21.0
	咪唑	18.5	16.0
	噻吩	14.6	29.0
	咪唑	19.2	14.2
六元杂环	吡啶	5.8	36.1

上述 4 种物质在化学结构上的共同点是:五元杂环化合物中杂原子上的未共用电子对参与环上共轭体系的形成,起到推电子作用,超过了因杂原子强电负性的吸电子作用,致使环上电子云密度加大,此类物质为“超 π 电子物质”。这种“超 π 电子结构”有利于氧从分子中获得电子。因此,它们呈现较好的生物降解性能。如以共振能表示其稳定性大小,发现上述物质具有同共振能顺序相同的生物降解性能顺序。

从表 1 中可见,六元杂环吡啶的好氧生物降解速率常数大大低于五元杂环的 4 种物质,属于难以生物降解的物质。

吡啶的生物降解性能与其化学结构特点是

收稿日期: 1996-10-28
* 国家自然科学基金重点资助项目及“八五”国家科技攻关课题

密切相关的。在吡啶分子中,杂原子上的未共用电子对未参与环上 π 电子共轭体系的形成。相反,因杂氮原子很强的电负性,还吸引环上电子,致使环上电子云密度急剧下降,属于“缺 π 电子结构”的物质,妨碍了氧从分子中获得电子,使其生物降解性能大大降低。

综合以上分析,对于单环杂环化合物来说,影响其生物降解性能的主要因素是共轭分子环上的电荷特性,具有“超 π 电子结构”的物质表现出较好的好氧生物降解性能,而具有“缺 π 电子结构”的物质则难以生物降解。

1.2 与苯环耦合的双环及三环杂环化合物

选取 8 种双环及三环杂环化合物进行生物降解性能与其化学结构间的定性分析,表 2 列出它们的生物降解速率常数及结构类似物。

表 2 双环及三环杂环化合物生物降解速率常数

母体化合物	物质	生物降解速率常数 ($10^{-3}\text{L}/(\text{g}\cdot\text{h})$)	结构类似物
吡咯	呋喃	8.7	联苯
	咪唑	4.6	
	苯并咪唑	9.3	
咪唑	苯并咪唑	7.7	萘 蒽
	苯并噻吩	7.2	
噻吩	噻吩	27.1	
	苯并噻吩	9.2	
吡啶	吩噻嗪	5.1	

从表 2 可见:

(1) 属于单环五元杂环的“超 π 电子”物质分别与一个或两个苯环耦合形成呋喃、咪唑、苯并咪唑、苯并噻吩后,生物降解速率常数大大降低,由原来的可生物降解物质变成了难以生物降解物质。

上述物质生物降解性能的转化与它们化学结构的变化是密切相关的。量子生物学的研究认为⁽³⁾,物质的三维空间结构、电荷特性,以及疏水特性是生物氧化反应难易的控制因素。

上述与苯环耦合后的杂环化合物,首先,增大了分子的空间体积,使物质难于接近酶的活性中心,从而增加了生物降解反应的空间位阻效应;其次,与苯环耦合后的物质,其电荷密度低于原母体化合物,这样就使生物氧化反应氧化酶的亲电子攻击受阻;最后,耦合后的物质疏水性增

加,使物质难于接近新水性的酶分子表面。因此,由于上述三方面因素的综合作用,使与苯环耦合后的杂环化合物好氧生物降解性能下降。

(2) 杂环化合物与其结构类似物具有相近的生物降解速率常数,它们的生物降解性能类似。

咪唑分子及吩噻嗪分子具有与联苯类似的生物降解性能,它们的生物降解速率常数接近,即咪唑: $4.6\times 10^{-3}\text{L}/(\text{g}\cdot\text{h})$; 吩噻嗪: $5\times 10^{-3}\text{L}/(\text{g}\cdot\text{h})$; 联苯: $1.9\times 10^{-3}\text{L}/(\text{g}\cdot\text{h})$ 。

咪唑分子旁侧两个苯环将中间的吡咯环保护起来,使原来的吡咯环上的原子几乎完全被淹没了,成了 2 个苯环部分,这样使得咪唑具有同联苯类似的结构特点。同样,吩噻嗪分子的结构特点与咪唑类似,也是旁侧两个苯环淹没了噻吩环上的原子,使得吩噻嗪具有联苯近似的结构。因此,作为联苯的结构类似物,咪唑及吩噻嗪在生物降解反应中表现出了与联苯相近的生物降解性能。

苯并噻啉与蒽具有非常接近的生物降解性能,其生物降解速率常数分别为: 苯并噻啉, $9.2\times 10^{-3}\text{L}/(\text{g}\cdot\text{h})$; 蒽, $9.5\times 10^{-3}\text{L}/(\text{g}\cdot\text{h})$ 。这两种物质化学结构类似,苯并噻啉又称 10-氮杂蒽。苯并噻啉的共振能也和蒽相差无几,分别为: 蒽, 105kcal/mol; 苯并噻啉, 107kcal/mol。这两个化合物都是平面结构,它们的吸收光谱几乎相同。因此,作为蒽的结构类似物,在生物降解反应中,苯并噻啉表现了与蒽相近的生物降解性能。

噻啉分子具有与萘分子相似的分子结构,但是,由于噻啉在杂环上有一个电负性能很强的氮原子,所以又表现出与吡啶类似的分子结构。因此,噻啉在结构上是吡啶与苯的耦合体,其反应特征上兼有吡啶与萘的某些特征。表 2 中所示的生物降解速率常数也证明了这一点。

2 杂环化合物好氧生物降解性能与化学结构间的定量关系

通过上述对杂环化合物降解机理的分析可知,影响有机物生物降解性能最重要因素是物质的电荷特性及空间结构,即:

$$K = F(EP \cdot SP) \tag{1}$$

式中: K 为生物降解速率常数; EP 为电性参数; SP 为结构参数。

2.1 自变量参数的选定

影响参数(自变量参数)的合理选择对于定量关系的建立具有很重要的意义。本研究从物质本身的结构特点、参数与性能的相关性等方面进行了多参数的试算、比较, 最终选定以下两参数分别作为结构参数及电性参数。

选定分子连接性指数 $^1X^V$ 为结构参数。分子连接性指数是依据拓扑理论, 对分子空间结构进行定量描述的⁽⁴⁾。本研究各物质的 $^1X^V$ 值见表3。

选定前线最高占据轨道能 E_{HOMO} 作为电性参数。表3所列经优化后的受试物质的前线最高占据轨道能。

2.2 杂环化合物好氧生物降解性能与化学结构定量关系的建立

表3汇总了各物质的分子的连接性指数 $^1X^V$ 、前线最高占据轨道能 E_{HOMO} 以及它们的生物降解速率常数。

表3 杂环化合物的 $^1X^V$ 、 E_{HOMO} 、 K 值

物 质	分子连接性指数 $^1X^V$	最高占据轨道能 E_{HOMO} (eV)	生物降解速率常数 K ($10^{-3}L/g \cdot h$)
吡 啶	1.850	- 9.9189	5.8
吡 咯	1.557	- 7.95882	16.2
咪 唑	1.427	- 6.98134	19.2
呋 喃	1.467	- 6.78693	18.5
噻 吩	1.413	- 7.85168	14.6
吡 啶	3.988	- 7.82548	8.7
呋 喃	4.405	- 8.35476	4.6
噻 吩	3.264	- 6.20134	27.1
吩 噻 嗪	6.933	- 7.22521	5.1
苯并咪唑	3.678	- 8.32763	7.7
苯并呋喃	3.257	- 8.17542	9.3
苯并噻吩	3.489	- 8.57513	7.2

对表3中数据进行多元线性回归:

(1) 分子连接性指数 $^1X^V$ 及前线最高占据轨道能 E_{HOMO} 与 K 之间的偏相关系数分别为 $r_1=0.973$, $r_2=0.903$, 说明这两者是影响生物降解性能的重要因素, 并且与生物降解速率常数 K

显著相关, 可进一步进行多元线性回归。

(2) 多元线性回归方程为:

$$K = - 2.4717^1X^V + 4.9485E_{HOMO} + 57.938 \tag{2}$$

多元相关分析的相关系数 $r=0.986$, 说明式(2)可较好地反映 $^1X^V$ 、 E_{HOMO} 、 K 三者之间的相关关系。

式(3)对式(2)进行 F 检验, 结果列于表4。

表4 回归方程的 F 检验

变差来源	平方和	自由度	标准偏差	F 计算值
回 归	532.21	2		
剩 余	14.81	9	1.1109	161.70
总 计	547.02	11		

由 F 分布表查得 $F_{0.01}(2, 9)=8.02$, 显然, F 计算值远大于 $F_{0.01}(2, 9)$ 的8.02, 说明回归方程式(2)在0.01水平上显著, 即为高度显著。

从以上分析可知, 式(2)表述的有机物的生物降解速率常数与有机物分子连接性指数 $^1X^V$ 及前线最高占据轨道能 E_{HOMO} 间的定量关系与测试结果符合的很好, 同时也说明 $^1X^V$ 、 E_{HOMO} 是对生物降解速率常数 K 贡献显著的自变量。物质的电性结构及空间结构是影响其生物降解性能的主要因素。

由于 E_{HOMO} 计算所采用的前线分子轨道理论是建立在线性自由能相关的理论基础上的, 因此要求化合物具有类似的结构特征。所以回归方程式(2)适用于与本研究结构类似的杂环化合物。

3 结 论

3.1 具有“超 π 电子结构”的单环杂环化合物吡咯、咪唑、呋喃、噻吩表现出较好的生物降解性能, 其由大到小的顺序是咪唑> 呋喃> 吡咯> 噻吩; 具有“缺 π 电子结构”的单环杂环化合物吡啶难以生物降解。

3.2 对于与苯环稠合形成的双环或三环杂环化合物, 其生物降解性能较原物质减弱, 原因在于环上的电荷密度的下降、空间体积位阻效应的增大, 以及疏水性增强三方面因素综合作用的

结果。

3.3 咪唑、吩噻嗪具有同联苯类似的结构,因此前两者生物降解性能与联苯相似,同样噻与苯并喹啉生物降解性能类似;喹啉分子的生物降解性能介于萘与吡啶之间,这主要是由于它们结构特征决定的。

3.4 本研究中分子连接性指数 $^1X^V$ 和前线最高占据轨道能 E_{HOMO} 是与杂环化合物生物降解性能显著相关的两个自变量参数。杂环化合物生物降解速率常数 K 与 $^1X^V$ 及 E_{HOMO} 呈多元线性关系。

参考文献

- 1 Karcher W and J. Devillers. Practical Applications of Quantitative-Activity Relationships (QSAR) in Environmental

Chemistry and Toxicity, Kluwer Academic Publishing, 1990

- 2 何 苗. 杂环化合物和多环芳烃生物降解性能的研究, [清华大学博士论文], 1995
- 3 刘次全等. 量子生物学及其应用, 北京: 高等教育出版社, 1990
- 4 Kupchik EJ. Structk-Aet. Relat, 1988, 6(2): 17~ 22
- 5 赖城明. 量子有机化学导论, 北京: 高等教育出版社, 1987
- 6 赵元慧. 有机物定量结构与活性相关以理化参数的测定与计算 [南京大学博士论文], 1993

作者简介

何 苗 女, 1967年1月生。1995年毕业于清华大学环境工程系, 获博士学位。现在中国建筑工程出版社工作。主要从事水污染控制技术的研究工作, 先后承担了国家“七五”攻关课题“城市污水稳定塘处理技术”、“八五”攻关课题“焦化废水综合治理技术”和国家自然科学基金重点基金“水体颗粒物和难降解有机物的有效控制技术原理”等研究工作。公开发表论文15篇。

Study on relativity between aerobic biodegradability and chemical structure of heterocyclic compounds

He Miao, Zhang Xiaojian, Qu Fuping and Gu Xiasheng

Department of Environmental Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084

Abstract—The quantitative and qualitative analysis were conducted on relativity between aerobic biodegradability and chemical structure of heterocyclic compounds by applying organics quantitative structure-activity relativity (QSAR). It shows the regularity on biodegradability of mono heterocyclic compounds, bi-heterocyclic compounds and tri-heterocyclic compounds condensed with benzene ring, included the main factors to influence biodegradability and quantitative relation between the biodegradation rate constant of heterocyclic compounds K , and the two important parameters— $^1X^V$ and E_{HOMO} which are the molecule connectivity index $^1X^V$ and the frontier highest occupied molecular orbital energy E_{HOMO} .

Key words: heterocyclic compounds, biodegradability, chemical structure.