

茇蒽系的定量结构致癌活性关系

戴乾圆 张长印

(北京工业大学)

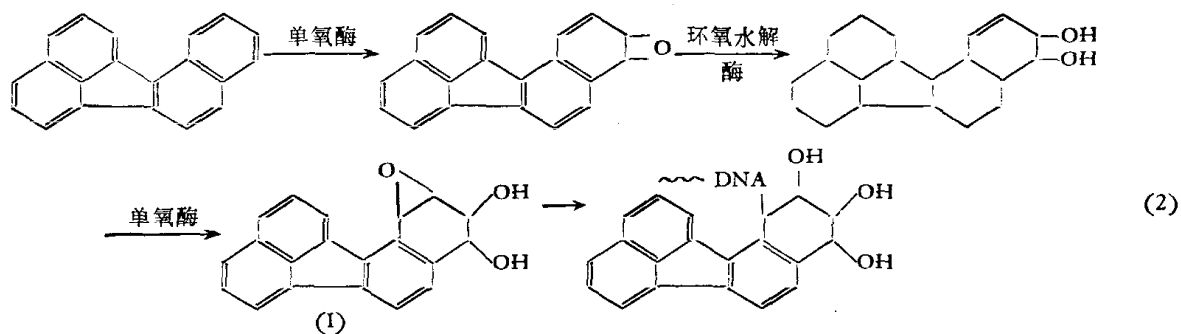
近来,本文作者之一曾提出多环芳烃(PAH)致癌活性与其分子结构之间关系的定量“双区理论”^[1] (Di-region theory), 其基本概念见前报. 并提出了推算致癌活性的定量公式:

$$\log K = 4.751\Delta E_1\Delta E_2^2 - 0.0512n\Delta E_2^3. \quad (1)$$

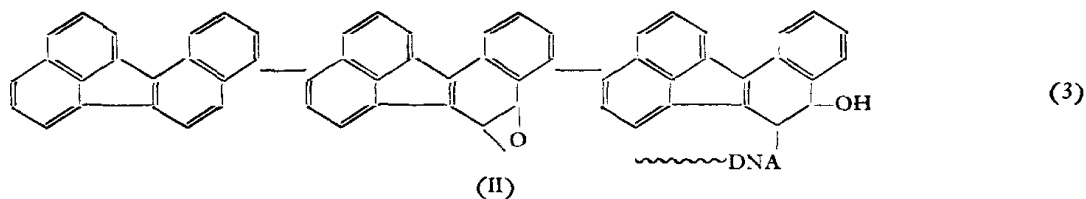
即由 PAH 的微扰分子轨道参数 ΔE_1 , ΔE_2 ——(分子中最大与次大活性区亲电碳原子离域能)算得其致癌活性系数 K . 当 K 值小于 6 时, 则该烃无致癌活性(-), 当 $6 < K < 15$ 为微弱致癌(+), $15 < K < 45$ 为致癌(++), $45 < K < 75$ 显著致癌(+++), $K > 75$ 强力致癌(++++).

为验证双区理论的正确性, 我们计算了茇蒽、五个苯并茇蒽和 29 个二苯并茇蒽的各种挥克(Hückel)分子轨道参数. 本文就其中已有致癌实验数据的 9 个化合物及两个其它非交变烃的计算结果, 作一简单讨论.

茇蒽系在体内的致癌代谢过程, 可能与苯系 PAH 是类似的^[2], 其优势代谢过程, 显然也是经单氧酶的作用, 首先在角环 M 区氧化. 如苯并[j]茇蒽, 将首先生成 3, 4-环氧化物, 再经环氧水解酶作用, 生成所谓“趋近致癌剂”, 即 3, 4-二氢二醇苯并[j]茇蒽. 然后进一步氧化活化, 生成所谓的“最终致癌剂”, 即 1, 2, 3, 4-四氢-1, 2-环氧-3, 4-二醇苯并[j]茇蒽, 其与生物大分子如 DNA 的作用能力, 可以其亲电区碳原子的离域能来近似的度量:



“双区理论”与传统观念不同, 认为致癌的必要条件, 是分子中存在着两个活性区域, 对于苯并[j]茇蒽, 这另一个活性区域是类似于非等价 K 区的 5, 6-位, 它经环氧化再与生物大分子如 DNA 作用, 其活性应可由 K 区碳原子最大离域能来近似地度量, 如:



本文 1980 年 1 月 15 日收到. 1981 年 10 月 6 日收到修改稿.

因角环氧化通常是分子的主导趋势,而多羟基的存在利于分子的传输,从而在致癌过程中起更重要的作用。但根据“双区理论”的观点,(I)和(II)都不是真实的“终致癌剂”,最后的致癌过程,有赖于(I)和(II)与DNA反应的产物,进一步氧化活化,再生成环氧键,而在DNA上发生股间互补碱对的横向交联。即致癌剂与DNA的双官能亲电作用是关键步骤,而致癌剂实质上是在体内代谢成双官能烷化剂。双区公式是模拟Gibbs关系式得到的,理论上也应能推广到蒽系多环芳烃上。

双区公式中的 ΔE_1 与 ΔE_2 是Dewar型的离域能值,这对于奇交变烃易于计算,而非交变烃的蒽系则无法直接计算,只好寻找其它参数。已知不论交变烃还是非交变烃都可用Hückel方法计算其相关碳阳离子的离域能。即以PAH碳阳离子的总 π 能,减去母体的总 π 能,得到的能量即相应碳阳离子的离域能,若以 ΔE_H 标记此离域能,其计算如下式:

$$\Delta E_H = \text{PAH}-\text{CH}_2^{\oplus} \text{总}\pi\text{能}-\text{PAH总}\pi\text{能}, \quad (4)$$

ΔE_H 与Dewar离域能值的物理意义相同,但由于Hückel计算中没有采用微扰技术,两值并不相同。对苯系奇交变烃的 ΔE_H 与 ΔE 值进行线性拟合,我们得到两值之间有如下关系:

$$\Delta E = 2.455 \Delta E_H - 1.301 \quad (5)$$

相关系数为0.930,其相关性,并不令人满意。

另外一种办法,是采用其它参数。设 Q 为原子的净电荷密度,而奇交变烃自由基中,各碳原子上的电荷密度(q)皆等于1。易证Dewar型离域能 ΔE ,对奇交变烃,可精确地表为HMO方法算得的 Q 值:

$$\Delta E = 2(1 - \sqrt{Q}). \quad (6)$$

Smith等未注意到上述关系,而从经验上发现,苯系奇交变烃亚甲基上的净电荷密度 Q ,与PMO的 ΔE 之间呈良好的线性关系^[3]。因此,建议以 Q 值代替 ΔE 以探讨结构致癌活性关系。从(6)式可见, Q 值与 ΔE 间并非线性关系。然而,苯系PAH中, Q 值一般皆在0.31—0.53之间,易证在这一范围内,离域能($\Delta E'$)可表为以下线性关系:

$$\Delta E' = 1.355 - 1.540Q \quad (7)$$

而其相关系数高达0.999。而由(7)式求得的 $\Delta E'$ 与精确求得的 ΔE (通过(6)式或通过零和规则求得)之间,其相对误差不大于1%。因此,在通常的 Q 值范围内,(7)式或(6)式皆可作为求取离域能的公式。

蒽系的相应 Q 值也处于0.31—0.53之间。以其 ΔE_H 与 Q 拟合,可得良好的线性关系:

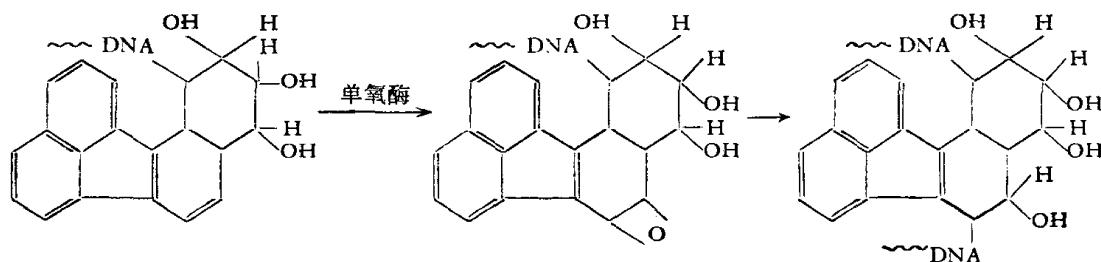
$$\Delta E_H = 1.739 - 1.247Q, \quad (8)$$

$r = 0.980$ 。因此,按(7)式算得的 $\Delta E'$,代入形式不加改变的双区公式,即(1)式中,用以讨论结构致癌活性关系是合理的,这较计算 ΔE_H 的工作量可以节省。

将目前已有致癌实验数据的九个蒽系化合物,以HMO方法算得相应代谢产物阳离子的 Q 值,并代入(7)式算得 $\Delta E'$ 。按前报的规定,优先选取角环处的 $\Delta E'$ 作为 ΔE_1 (角环是指与相邻呈线性排列的环系,近乎垂直的环),以次角环处的 $\Delta E'$ 作为 ΔE_2 (次角环是与邻近线性排列环系,近乎平行的环),否则以活性 K 区(类似于苯系PAH K 区的位置)的 $\Delta E'$ 作为 ΔE_2 ,而其它活性代谢区域则予以忽略。按双区公式得到的计算结果见表。前报指出,由于动物实验往往也有一级偏差,因此计算与实验的偏差,若仅在一级偏差的范围,则认为计算与实验符合。计算结果表明,已有致癌实验数据的9个蒽系非交变PAH^[4],以及曾记录强力致癌的莫并

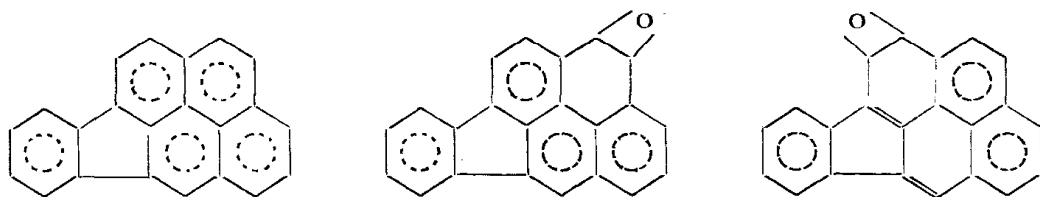
[5, 6, 7-cd] 三周苯, 和近来曾受到高度重视的环戊烯基并 [c, d] 芘, 以上总计 11 个非交变烃, 计算致癌标度与实验致癌标度, 若不计入一级偏差, 则两者完全一致。

计算的基本假设与前报一致。 ΔE_1 和 ΔE_2 是 PAH 复杂代谢过程的两个统计性代表参数。以苯并 [j] 荧蒹 (BjF) 为例, 虽然优势的活化位置是 1-位碳, 比较重要的横向交联也可能是在 1 及 6 位上发生, 但不能完全排除 6 位有优先反应的可能性。因此, 计算不是以 1 位碳所在的环完全饱和后, 再以残余的荧蒹环计算相应的 ΔE_2 。这种计算方法实际上是意味着多环芳烃的唯一代谢过程只是沿前述(2)式中所述的途径与 DNA 结合后, 再在 5, 6-位环氧化, 从而发生横向交联。如



这可能是一种十分重要的致癌代谢过程。然而, 这并非唯一的过程, 6-位碳也有首先共价结合的较弱趋势, 此外其它部位的双官能横向交联, 也不能绝对排除。PAH 母体的计算实践表明, 按任意假定的唯一代谢过程计算, 不能建立起结构致癌活性关系, 而以母体 ΔE_1 及 ΔE_2 作为统计性参数, 则建立了符合率达 98% 的结构致癌活性关系^[1]。这是 PAH 代谢及活化的多区性质, 即其复杂性的反映。荧蒹以母体的 ΔE_1 及 ΔE_2 的计算成功, 再次体现了这种计算方法更能统计地模拟 PAH 致癌代谢的过程。脱毒区的选取与前报相同, 即类 L 区及多余的角环及等价 K 区用来近似地模拟其脱毒趋势, 如 6, 7, 8 号化合物。距离因素也采取前报的近似假定, 9 号化合物中 4, 9 位相距在 6 苯边单位以上, 因而以 4, 6 位计算。

荧蒹系 K 区处的代谢氧化, 与苯系 K 区的代谢氧化有一重要的不同。苯系 K 区的环氧化, 始终只引起一个苯环的定域, 而荧蒹系则可能有两种情况, 一种与苯系 PAH 相同, 只引起一个芳环的定域, 而另一种情况则有可能引起两个苯环的定域。如茚并 [1, 2, 3-cd] 芘在 1, 2-位双键氧化时, 只涉及一个苯环, 而 11, 12-位的氧化则引起两个苯环的定域。如下:



后一种情况在能量上更为不利。可以预期, 角环以外的有利生物代谢 K 区将是 1, 2-位, 而不是 11, 12-位。因此, 计算不是以 10 和邻近的 11 位碳原子的 ΔE , 而是以 10 和 1 位的 ΔE 进行。计算与微弱致癌的实际符合。茚并 [1, 2, 3-cd] 芘与苯并 [a] 芘的结构十分类似, 而活性截然不同, 双区理论回答了这一长期令人疑惑的问题。

萹并 [5, 6, 7-cd] 三周苯根据实验, 有接近苯并 [a] 芘的致癌活性, 这是一个没有湾区但却具有强致癌活性的化合物^[4]。倘若萹环上的五员环氧化, 将引起整个萹环和一个苯环, 即三个环系的定域。而 4, 5 位(或 11, 12 位)则只引起一个苯环的定域。因此, 两个 K 区可能是有利的代谢位置, 以之计算, 结果与实验符合。当然, 五环的位置在空间上较 K 区有利, 可能对某些

编号	结 构*	名 称	$\Delta E_1'$	$\Delta E_2'$	计算 _(K)	实验 ₍₃₎	备 注
1		荧 蒽	0.726 (10)**	0.400	1.66 (-)	(-)	无第二活性区域 ΔE_2 取 0.400
2		苯并[b]荧蒽	0.641 (12)	0.739 (4)	16.95 (++)	(+++)	
3		苯并[ghi]荧蒽	0.608 (2)	0.608 (9)	4.46 (-)	(-)	
4		苯并[j]荧蒽	0.608 (1)	0.835 (6)	48.1 (+++)	(+++)	
5		茚并[1, 2, 3-cd]芘	0.770 (10)	0.617 (1)	7.0 (+)	(+)	
6		苯并[k]荧蒽	0.569 (11)	0.400	0.24 (-)	(-/+)	ΔE_2 取 0.400 有一脱毒L区
7		萘并[2, 3-e]快菲 (Naphtho[2, 3-e]- acephenanthrylene)	0.717 (4)	0.573 (13)	2.34 (-)	(-)	两活性中心距离已 超过6个苯边 ΔE 取 0.400 亦符合. 有一脱毒L区
8		二苯并[a, e]快蒽 (dibenzo[a, e]- aceanthrylene)	0.685 (13)	0.806 (8)	40.38 (+++)	(++)	过剩角环计入脱毒区
9		二苯并[a, j]快蒽 (dibenzo[a, j]- aceanthrylene)	0.727 (4)	0.710 (12)	17.23 (++)	(+/++)	只有早期的实验数据
10		萸并[5, 6, 7-cd]周三苯 (azuleno[5, 6, 7-cd]- phenalene)	0.808 (5)	0.808 (11)	84.72 (++++)	(+++)	实验记录有接近苯并 [a]芘的活性
11		环戊二烯基并[c, d]芘 (cyclopento[c, d]pyrene)	0.794 (3)	0.623 (10)	8.17 (+)	(+)	

* 结构式的写法及命名,皆遵从 IUPAC 规则,结构式中的↓是 ΔE_1 的相关原子,↑号是 ΔE_2 所在位置.

** 括弧中的数字,是有关活性亲电碳原子的 IUPAC 编号.

系统仍有不同程度的代谢趋势。环戊烯基并[c, d]芘,是近来在内燃机排放物、碳黑等中发现的污染物,其含量远较苯并[a]芘为高,活化后具有强力的致突变能力^[5]。这也是一个没有“湾区”的化合物,计算结果与早期的完全致癌实验^[6]及近期的两阶段实验一致,仅具微弱的致癌活性。

非交变烃的致癌实验数据不多,这里只处理了 11 个结构样品,不过所使用的公式,是根据 49 个 PAH 母体的结构致癌活性关系处理中得到的同一公式。因此上述方法不仅在理论上,而且在统计上皆是有意义的,方法对于荧蒽系等非交变烃的致癌活性,可能会具有预言潜力。由于荧蒽系 PAH 在环境污染物中的普遍存在,自然这一工作是有实际意义的。双区公式在非交变烃系上的成功推广,表明双区理论及其致癌过程的互补移码变异假说,在化学致癌机理的研究方面,可能是有普遍意义的。

参 考 文 献

- [1] 戴乾圃, 中国科学, 1979, 10: 964—977; 自然杂志, 1979, 535.
- [2] Perin-Roussel, O., Ekert, B., Zajdela, F. & Jacquignon, P., *Cancer Res.*, **38** (1978), 3499—3504.
- [3] Smith, I. A., Berger, G. D., Seybold, P. G. & Sever, M. P., *Cancer Res.*, **38** (1978), 2968—2977.
- [4] Arcos, J. C. & Argus, M. F., *Chemical Induction of Cancer*, Vol. IIA, Academic Press, 1974.
- [5] Konieczny, M. & Harvey, R. G., *J. Org. Chem.*, **44** (1979), 2158.
- [6] Neal, J. & Trieff, N. M., *Helth. Lab. Sci.*, **9** (1972), 32—38.