

卤代苯及其衍生物的比较分子场研究¹⁾

张 玲 张爱茜 韩朔睽 王连生²⁾

(南京大学环境学院, 国家污染控制与资源化重点实验室, 南京, 210093)

摘 要

用比较分子场 (CoMFA) 方法分析了一组卤代苯及其衍生物对发光菌的毒性数据, 所建立的 CoMFA 模型有很好的自身一致性和较强的预测能力. 对系列化合物的研究表明: 该类化合物的立体效应是描述其毒性和进行构效关系研究的重要结构参数; 毒性大小与取代基体积大小有关, 取代基体积愈大则毒性愈大.

关键词: 比较分子场分析, 卤代苯, 发光菌, 毒性.

常用的 QSAR 方法有 4 种^[1]: (1) 辛醇/水分配系数法 ($\lg P$); (2) 线性溶剂化能相关法 (LSER); (3) 分子连接性指数法 (MCI); (4) 以 Free-wilson 法为代表的分子基团贡献法. 但这些方法都是以分子的二维结构为基础, 所使用的立体参数只给出总的体积和立体形状, 而不能表现分子的构型、构象对分子活性产生的效应. 1988 年由 Cramer 提出的比较分子场分析 (CoMFA) 以配基和受体的三维结构特征为基础, 充分考虑了生物大分子与污染物小分子的构象特点, 将一组具有相同性质 (活性) 的分子按照其相同的几何作用点, 在三维空间进行叠加, 通过比较化合物的有关分子结构信息, 筛选并确定对分子生物活性起关键作用的化合物电子结构和立体结构特征, 进而推测化合物受体作用机制, 从而能够弥补传统 QSAR 工作方法的一些不足之处.

本文将比较分子场的研究应用于环境污染物的毒性分析和预测, 对 3D-QSAR 在环境科学领域的应用进行了初步的尝试.

1 材料及分析

24 个发光菌毒性数据均取自文献 [2]. $-\lg EC_{50}$ 为 20℃, 15min 发光菌发光减少一半时化合物浓度值的负对数, 所选化合物均属卤代芳香族化合物及其衍生物.

1.1 分子三维结构构建

分子结构的构建均用 Tripos 公司 Sybyl 6.7 版分子模型软件完成. 用 Gaszeiger-Huckel 法计算分子中原子的电荷, 使分子结构能量最小化.

分子的重叠方式对结果也有一定的影响, 计算过程中, 本文选择手动叠合方式, 叠合过程中保证所有分子在三维网格中的空间取向一致, 使它们重叠时结构差别最小. 以

1) 国家自然科学基金 (29837180) 和国家自然科学基金青年 (29907001) 资助项目. 2) 通讯联系人.

毒性最大的氯苯分子为模板, 将苯环上 1 至 6 位碳原子分别重叠.

1.2 PLS 和 CoMFA 分析

偏最小二乘法 (Partial Least Squares, PLS) 是一种新的回归方法, 它是从自变量和因变量中分别提取潜变量, 并使之尽可能相关, 这些潜变量互相正交, 不仅克服了共线性问题, 同时保留了自变量中的有用信息. 在 CoMFA 分析中, 潜变量的繁多无疑增加了运算时间, 选择合适的列过滤是解决这一问题的办法之一.

本文以带一个正电荷的 sp^3 碳原子作为探针原子, 步长 $2.0 \text{ \AA}$ 用偏最小二乘法 (PLS) 拟合分子三维结构特征值及发光菌毒性数据, 先通过交叉验证得出最佳组分数和相关系数, 再进行非交叉验证, 构建 CoMFA 模型. 本文选择列过滤为 $2.0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$.

2 结果与讨论

表 1 列出了毒性的原始数据及根据 Tripos 力场计算所得的 CoMFA 值, 将二者拟合得到最终模型的最佳组分数为 5, 标准偏差为 0.130, F 值 ($n_1 = 5$, $n_2 = 18$) 为 30.423, 交叉验证 q^2 为 0.604, 非交叉验证 r^2 为 0.894.

r^2 和 q^2 是用于衡量一个 CoMFA 模型好坏的两个统计参数^[3]: $r^2 > 0.90$ 表明模型有很好的自身一致性; $q^2 \geq 0.4$ 表明模型有较强的预测能力. 由图 1 可知, 多数化合物的预测值和实验值比较接近, 而且 CoMFA 的计算结果 q^2 为 0.604, 说明模型比较可靠, 具有一定的可信度. 在该模型中, 静电场与立体场贡献分别为 0.313 和 0.687, 说明起主要作用的是立体场, 而静电场对体系影响较小. r^2 略偏小, 可能因为本文所选数据除卤代苯外还含有卤代硝基苯、卤代苯酚、卤代苯甲醛. 文献

表明^[4, 5], 卤代苯对水生生物的毒性作用为麻醉型, 主要受化合物在生物体和水相中的分配过程控制, 其毒性可由化合物的疏水参数来描述, 而后几种化合物的毒性机制或为反应型 (如卤代硝基苯)^[6], 其毒性作用与表征反应能力的电性参数相关; 或为极性麻醉型 (如卤代苯酚), 其毒性机制介于二者之间. CoMFA 侧重处理立体和静电的非共价相互作用, 本文结果为立体场是影响系列化合物性质的主要因素, 因此, 加入后几类化合物造成 r^2 偏小. 从预测结果分析, 氯苯类化合物的毒性与氯原子个数有关, 即氯原子个数多的化合物毒性较大: 三氯苯 > 二氯苯 > 氯苯. 而氯原子的取代位置对毒性影响不明显, 如邻、间、对二氯苯毒性基本无差别. 对氯代苯胺、氯代苯甲醛、硝基氯苯、卤代甲苯类化合物的研究表明, 毒性大小与取代基体积大小有关, 取代基体积越大则毒性越强, 如毒性数据顺序: 对硝基溴苯 > 对氯苯甲醛 > 对氯甲苯 > 对氯苯胺. 虽然氯苯和溴苯毒性相同, 但含相同取代基时, 溴苯衍生物比氯苯衍生物毒性大.

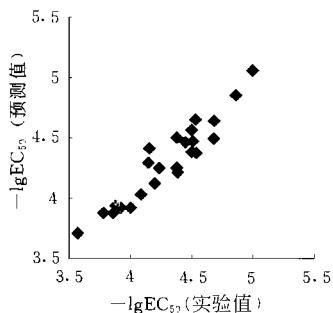


图 1 预测值和实验值的相关性

Fig. 1 Relationship of $-\lg EC_{50}$ (pred.) and $-\lg EC_{50}$ (obsd.)

表 1 化合物及其活性数据

Table 1 Compounds and their activity values

No	化合物名称	- lgEC ₅₀ (obsd.)	CoMFA	- lgEC ₅₀ (pred.)	残差
1	1,2,4-三氯苯	4.50	60.00	4.56	- 0.06
2	1,2,3-三氯苯	4.53	68.00	4.65	- 0.12
3	1,4-二氯苯	4.39	56.00	4.21	0.18
4	1,3-二氯苯	4.24	64.00	4.25	- 0.01
5	1,2-二氯苯	4.38	60.00	4.25	- 0.13
6	氯苯	3.86	56.00	3.88	- 0.02
7	溴苯	3.78	56.00	3.88	- 0.10
8	1,4-二溴苯	4.54	56.00	4.37	0.17
9	对溴氯苯	4.50	56.00	4.38	0.12
10	2,4,5-三氯甲苯	4.86	68.00	4.85	0.01
11	2,5-二氯甲苯	4.38	60.00	4.50	- 0.12
12	对氯甲苯	3.88	58.00	3.94	- 0.06
13	对硝基溴苯	4.68	60.00	4.64	0.04
14	2,4-二硝基溴苯	5.00	64.00	5.06	- 0.06
15	2,4-二氯苯酚	4.45	68.00	4.46	- 0.01
16	对氯苯甲醛	4.15	64.00	4.29	- 0.14
17	间氯苯甲醛	4.00	64.00	3.92	0.08
18	3,4-二氯苯甲醛	4.68	64.00	4.49	0.19
19	对氯苯胺	3.57	56.00	3.71	- 0.14
20	2,4,6-三氯苯胺	4.51	66.00	4.47	0.04
21	2,4-二氯苯胺	4.09	60.00	4.03	0.06
22	2,6-二氯苯胺	4.16	64.00	4.41	- 0.25
23	3,4-二氯苯胺	4.20	56.00	4.12	0.08
24	对溴苯胺	3.92	56.00	3.92	0.00098

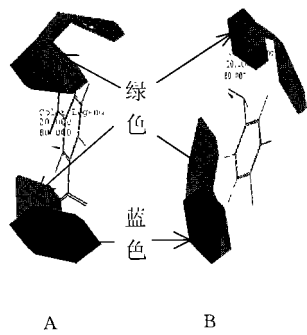


图 2 三维轮廓图

Fig. 2 Contour maps of CoMFA model

空间作用和静电作用的三维轮廓图见图 2。其中绿色区域表示加入大体积取代基将有利于毒性，蓝色表示在该区域加入带正电荷的基团将增加毒性。如图 2A 所示，毒性最大的分子 2,4-二硝基溴苯中的大基团 -NO_2 和 -Br 都在绿色区域附近，表明该处受体应有空穴可允许配基插入。卤素原子是强吸电子基团，与之相连的碳原子极缺电子，吸引苯环上的 π 电子云，使苯环本身及对位的 N 呈部分正电性，这与对位 -NO_2 在蓝色区域附近相符。而毒性最小的对氯苯胺绿色区域附近是 -H (如图 2B 所示)。

3 结论

对 24 个卤代芳烃 3D-QSAR 的研究表明, 其计算值和预测值吻合较好, 该类化合物的立体效应是描述其毒性和进行构效关系研究的重要结构参数; 卤代苯及其衍生物的毒性机制为麻醉型. 氯苯类化合物的毒性与氯原子个数有关, 即氯原子个数多的化合物毒性较大: 三氯苯 > 二氯苯 > 氯苯. 而氯原子的取代位置对毒性影响不明显, 如邻、间、对二氯苯的毒性基本无差别. 本文还计算了部分氯代苯胺、氯代苯甲醛、硝基氯苯、卤代甲苯类化合物的毒性构效关系, 结果表明, 毒性大小与取代基体积大小有关, 取代基体积愈大则毒性愈强: 对硝基溴苯 > 对氯苯甲醛 > 对氯甲苯 > 对氯苯胺. 虽然氯苯和溴苯毒性相同, 但含相同取代基时, 溴苯衍生物比氯苯衍生物毒性大.

参 考 文 献

- [1] Stuart M Green, Garland R Marshall, 3D QSAR: A Current Perspective. *TIPS*, 1995, **1** (16) : 285—291
- [2] 王连生, 韩朔睽, 有机污染化学进展. 北京: 化学工业出版社, 1998, 82—95
- [3] Elizabeth R Collantes, Li Xing, Comparative Molecular Field Analysis as a Tool to Evaluate Mode of Action of Chemical Hybridization Agents. *J. Agric. Food Chem.*, 1999, **47**: 5245—5251
- [4] 曹晨忠, 李志良, 取代苯类分配系数的估算和预测. 中国环境科学, 1997, **17** (6) : 501—503
- [5] 尹伊伟, 楚建华, 林秋奇等, 用氯苯基取代酚研究大鳞副泥鳅急性毒性的定量结构-活性关系. 暨南大学学报 (自然科学版), 1998, **19** (5) : 112—115
- [6] 袁星, 赵晓明, 赵元慧等, 硝基苯、苯酚衍生物对发光菌毒性定量构效关系研究. 中国环境科学, 1997, **17** (5) : 426—428

2001 年 7 月 1 日收到.

CoMFA STUDIES ON HALOGENATED BENZENE AND THEIR DERIVATIVES

ZHANG Ling ZHANG Ai-qian HAN Shuo-kui WANG Lian-sheng

(State Key Laboratory of Pollution Control and Resource Reuse, School of the Environment, Nanjing University, Nanjing, 210093)

ABSTRACT

Comparative molecular field analysis (CoMFA) is a 3D quantitative structure activity relationship (3D-QSAR) approach superior to other QSAR as their predictive capability. In this paper, 24 toxicity data of halogenated benzene and their derivatives to *Photobacterium Phosphoreum* are studied by CoMFA, while the obtained CoMFA model has good self-consistency and predictive capacity. The results show that, compared to electrostatic effect, steric is the dominant factor which affect the toxicity; besides, the activities of the compounds is enhanced by the volume of substituents.

Keywords: comparative molecular field analysis (CoMFA), halogenated benzene, *Photobacterium Phosphoreum*, toxicity.