

# 环境污染物质的致癌活性与电子结构

## ——稠环芳烃甲基衍生物致癌活性的定量模型探讨

曲绍清

(上海市环境保护科学研究所)

白迺彬

(中国科学院上海冶金研究所)

吴吉安

(中国科学院上海药物研究所)

王镜芳

(同济大学化学系)

### 引 言

稠环芳烃是人们很早就引起重视的一大类环境污染物质,稠环芳烃甲基衍生物就是其中很重要的一部分化合物。这一类化合物中的许多组分,不但在环境中的存在量大于稠环芳烃母体,而且许多化合物的致癌活性大大超过芳烃母核。例如:弱致癌剂苯并[ $a$ ]蒽,在其7,12二个位置被甲基取代成为7,12—二甲基苯并[ $a$ ]蒽以后,就变为特强致癌剂;弱致癌剂蒽,当其5位发生甲基取代后,就生成了强致癌剂5—甲基蒽等。因此,对稠环芳烃甲基衍生物的致癌活性与其电子结构的关系研究,是一个既有理论意义,又有应用价值的课题,正在引起生物化学和量子化学工作者的极大注意。

早在五十年代, Pullman等就提出了芳烃致癌的“K区理论”<sup>[1]</sup>。但是,70年代中期大量代谢实验证明,芳烃致癌的关键部位不是K区,而是湾区。Jerina等在此基础上提出了以湾区正碳离子稳定性为判据的“湾区理论”,受到了广泛的重视<sup>[2]</sup>。戴乾圜也提出了以离域能为参数的“双区理论”,建立了计算芳烃致癌活性的定量公式<sup>[3]</sup>。最近, Smith, Berger, Loew等人,根据湾区理论分别对苯并[ $a$ ]蒽、蒽的甲基衍生物系列化合物,进行了量子化学计算,建立了湾区指标的定量判据。戴乾圜等也将定量双区公式成功地推广到甲基取代的芳烃化合物,取得了与实验数据符合得较好的结果<sup>[4-8]</sup>。他们还分别提出了甲基取代对致癌作用的空间增活与减活效应,非平面增活效应等新概念,使这一领域的研究深入了一步。本文是在前人工作的基础上,对一些不同系列的稠环芳烃甲基衍生物中,具有较确切致癌活性标度的101个化合物,进行了HMO计算,对计算所得的分子轨道参数进行了多元回归分析,试图从更大范围来综合探讨稠环芳烃甲基衍生物的致癌活性与电子结构的相关性,建立致癌活性与分子轨道指数的定量公式。并用CNDO/2计算方法,以苯并[ $a$ ]蒽为例,对苯并[ $a$ ]蒽,12—甲基苯并[ $a$ ]蒽和它们的顺式和反式湾区二氢二醇环氧化物进行了计算,探讨了甲基立体增活效应。

### 计算方法与程序说明

稠环芳烃甲基衍生物的致癌代谢历程与其母体稠环芳烃一样,也服从湾区历程,其最终致癌物也是湾区二氢二醇环氧化物。对7—甲基苯并[ $a$ ]蒽<sup>[9]</sup>、7,12—二甲基苯并[ $a$ ]蒽<sup>[10]</sup>、甲基蒽<sup>[11]</sup>的代谢实验研究均证明了这一点(对于湾区历程,前文已有详细讨论<sup>[12]</sup>)。

实验已证明了L区具有代谢脱毒的功能,近代实验又证实了K区也具有代谢脱毒或空间减活的性能<sup>[13]</sup>,因此我们可以把稠环芳烃甲基衍生物所表现出来的致癌活性,看作为致癌活化代谢与脱毒代谢这二个竞争过程的综合表现。所以,在考虑湾区代谢历程时,应该包括M区致癌活化代谢与K区、L区脱毒代谢这二个过程。

我们首先将有确切致癌Badger指标的稠环芳烃甲基衍生物及其母体化合物共101个,在杂原子模型的基础上<sup>[14]</sup>,用HMO计算程序进行了计算<sup>[15]</sup>。计算包括: $\pi$ 电子总能量、原子电荷密度、最高占有轨道与最低空轨道能级、原子亲电与亲核超离域能、键级和前沿电子密度等分子轨道指数。对这些分子轨道指数,用回归分析的方法进行了多元线性回归分析,我们所使用的回归分析程序框图如图1所示。

1.首先用HMO计算所得的分子轨道参数,对101个化合物中,有较统一致癌Iball指标的46个稠环芳烃甲基衍生物及其母体化合物,按下式:

$$\text{Log Iball}_k = \alpha + \sum_{i=1}^n \beta_i \theta_{ik} \quad (1)$$

利用回归分析程序进行多元回归分析,从而确定 $\alpha$ 值与 $\beta_i$ 值。通过回归分析计算,我们发现,在众多的分子轨道指数中,只有M区、K区和L区的复合超离域能 $C_M$ 、 $C_K$ 、 $C_L$ 、 $C_M^2$ 、 $C_K^2$ 和 $C_L^2$ 回归效果较好,与致癌活性有明显的相关性。这些参数是按下述的假设与原则而加以确定的:

(1) 根据代谢实验的事实和理论计算结果<sup>[9-12]</sup>,只有一个湾区能够生成湾区二氢二醇环氧化物这一最终致癌剂。所以,当分子存在二个湾区时,选取M区复合超离域能较大的一个。

(2) 根据实验事实<sup>[5-8,16]</sup>,当苯角环上发生甲基取代以后,由于甲基的阻滞作用,将难以生成湾区二氢二醇环氧化物。因此,当甲基取代位置发生在M区或E区的任一位置上时,令 $C_M = 0$ 。

(3) 同样,当甲基取代发生在K区和L区任何一个位置上时,该位置上的原子亲电超离域能为0。

(4) 根据甲基取代的Peri效应的实验事实<sup>[5-10]</sup>,当湾区相邻位置,例如苯并[a]蒽的5位为甲基所取代时,同样令该化合物的 $C_M = 0$ 。

(5) 对于4,7,12-三甲基苯并[a]蒽,7-甲基苯并[a]芘,这二个化合物的代谢历程,已有实验证明不是正常的湾区历程<sup>[17]</sup>,故做为特例, $C_M$ 取第一步环氧化所在键的复合超离域能。

2.将其余Iball指标不统一或为0的55个稠环芳烃甲基衍生物的有关分子轨道参数<sup>[18-26]</sup>,按上面所规定的各项要求,代入已确定 $\alpha$ 与 $\beta_i$ 值的公式(1)中,求出相应的Iball值。然后以满足分类正确区分率最大为原则,经过反复计算比较,确定了分类范围

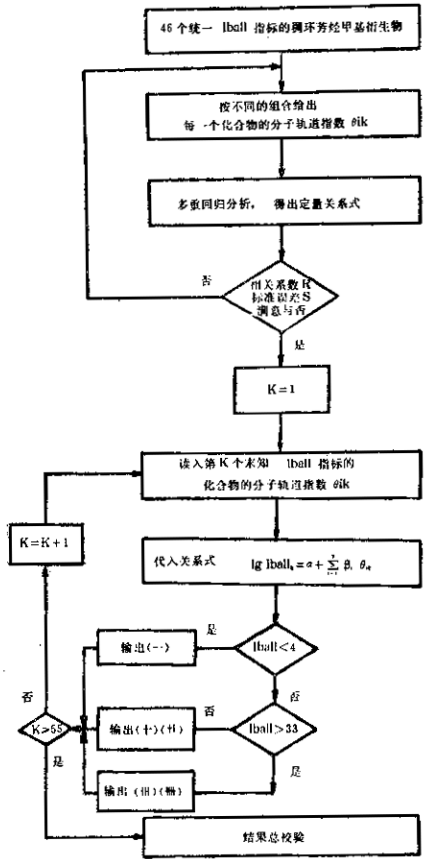


图1 多元回归分析程序框图

为:

Iball < 4 该化合物不致癌, Badger指标为(-)。

4 < Iball < 33 该化合物致癌, Badger指标为(+) (++)。

Iball > 33 该化合物强致癌, Badger指标为(+++) (++++)。

3. 对这101个甲基衍生物和母体化合物进行总的统计校验, 求取归类的正确区分率, 并预报未知化合物的致癌性。

## 结果与讨论

利用46个有较统一Iball指标的稠环芳烃甲基衍生物, 用多元回归分析程序计算, 得到芳烃甲基衍生物致癌活性与分子轨道指数之间的关系式如下:

$$\text{Log Iball} = 0.655 - 0.272C_M + 0.422C_M^2 + 0.173C_K - 0.102C_K^2 + 0.761C_L - 0.359C_L^2 \quad (2)$$

$$n = 46, \quad r = 0.8421, \quad s = 0.3618$$

式中:  $C_M$ ,  $C_M^2$ ,  $C_K$ ,  $C_K^2$ ,  $C_L$ ,  $C_L^2$  分别为M区、K区、L区的复合超离域能及其平方。

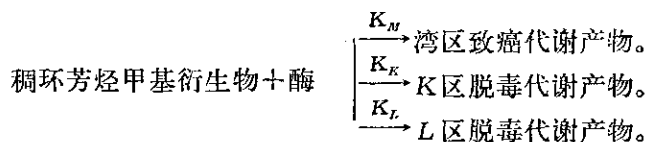
$n$  为化合物数,  $r$  为相关系数,  $s$  为标准偏差。

用公式(2)对101个稠环芳烃甲基衍生物及其母体致癌活性进行计算所得的结果与实验结果均列于表1。

从表1可看到, 在致癌活性(-)与(+) (++) (+++) (++++)-之间的正确区分率为93%; 在(-) (+) (++) 和(+++) (++++)-之间的正确区分率为91%。这一结果说明, 用式(2)计算所得的结果与现有的实验致癌数据大致相符, 而且有较好的预报性。

公式(2)是由实验致癌数据和分子轨道指数之间, 经多元回归分析所得出的统计规律, 但分析这一公式却得到一个有益的启示。从式(2)可以看出, 就稠环芳烃甲基衍生物的 $C_M$ ,  $C_K$ ,  $C_L$ 取值范围而言(表1所示), 第2, 3二项之和总是 $\geq 0$ ; 4, 5二项之和总是 $\leq 0$ ; 6, 7二项之和也总是 $\leq 0$ , 即M区对致癌活性的贡献始终为正, 是致癌方面。K区、L区对致癌活性的贡献始终为负, 是脱毒方面, 这与前面所介绍的湾区历程实验是一致的。

下面我们从物理意义上来进一步探讨一下公式(2)的意义。我们可以用下述动力学模型来处理稠环芳烃甲基衍生物致癌代谢与脱毒代谢的历程:



根据过渡状态理论, 这些动力学过程的速度常数 $K_M$ ,  $K_K$ 和 $K_L$ 是形成该中间络合物的活化焓与活化熵的函数<sup>[27]</sup>,

$$K_M = \frac{KT}{h} \exp \left[ \frac{\Delta S_M^\ddagger}{R} \right] \exp \left[ -\frac{\Delta H_M^\ddagger}{RT} \right] \quad (3)$$

$$K_K = \frac{KT}{h} \exp \left[ \frac{\Delta S_K^\ddagger}{R} \right] \exp \left[ -\frac{\Delta H_K^\ddagger}{RT} \right] \quad (4)$$

$$K_L = \frac{KT}{h} \exp \left[ \frac{\Delta S_L^\ddagger}{R} \right] \exp \left[ -\frac{\Delta H_L^\ddagger}{RT} \right] \quad (5)$$

故有:

表 1

| 编<br>号 | 化 合 物 名 称             | M 区           | K 区           | L 区           | 计算致癌活性 |        | 实验致癌活性 |        | 说明   |
|--------|-----------------------|---------------|---------------|---------------|--------|--------|--------|--------|------|
|        |                       | 超离域能<br>$C_M$ | 超离域能<br>$C_K$ | 超离域能<br>$C_L$ | Iball  | Badger | Iball  | Badger |      |
| 1      | 1—甲基苯并[a]蒽            | 0.0000        | 2.0796        | 2.4435        | 2      | -      |        | -      |      |
| 2      | 2—甲基苯并[a]蒽            | 0.0000        | 2.0947        | 2.4393        | 2      | -      |        | -      |      |
| 3      | 3—甲基苯并[a]蒽            | 0.0000        | 2.0812        | 2.4419        | 2      | -      |        | -      |      |
| 4      | 4—甲基苯并[a]蒽            | 0.0000        | 2.0825        | 2.4456        | 2      | -      |        | -      |      |
| 5      | 5—甲基苯并[a]蒽            | 0.0000        | 1.0544        | 2.4317        | 3      | -      | 1      | +      |      |
| 6      | 6—甲基苯并[a]蒽            | 1.8588        | 1.0892        | 2.4387        | 25     | ++     | 70     | ++     |      |
| 7      | 7—甲基苯并[a]蒽            | 1.8525        | 2.0926        | 1.2260        | 81     | ++++   | 93     | ++++   |      |
| 8      | 8—甲基苯并[a]蒽            | 1.8494        | 2.0826        | 2.4429        | 17     | +      | 32     | +      |      |
| 9      | 9—甲基苯并[a]蒽            | 1.8496        | 2.0803        | 2.4472        | 17     | +      | 4      | +      |      |
| 10     | 10—甲基苯并[a]蒽           | 1.8495        | 2.0829        | 2.4470        | 17     | +      |        | +      |      |
| 11     | 11—甲基苯并[a]蒽           | 1.8496        | 2.0799        | 2.4434        | 17     | +      |        | +      |      |
| 12     | 12—甲基苯并[a]蒽           | 1.8530        | 2.0819        | 1.2905        | 80     | +++    | 35     | ++     |      |
| 13     | 苯并[a]蒽                | 1.8486        | 2.0795        | 2.4387        | 17     | +      | 5      | +      |      |
| 14     | 1, 7—二甲基苯并[a]蒽        | 0.0000        | 2.0910        | 1.2322        | 9      | +      |        | -      |      |
| 15     | 2, 9—二甲基苯并[a]蒽        | 0.0000        | 2.0843        | 2.4513        | 2      | -      |        | -      |      |
| 16     | 2, 10—二甲基苯并[a]蒽       | 0.0000        | 2.0899        | 2.4506        | 2      | -      |        | -      |      |
| 17     | 3, 10—二甲基苯并[a]蒽       | 0.0000        | 2.0777        | 2.4728        | 2      | -      |        | -      |      |
| 18     | 3, 9—二甲基苯并[a]蒽        | 0.0000        | 2.0826        | 2.4503        | 2      | -      |        | -      |      |
| 19     | 4, 10—二甲基苯并[a]蒽       | 0.0000        | 2.1010        | 2.4409        | 2      | -      |        | -      |      |
| 20     | 5, 9—二甲基苯并[a]蒽        | 0.0000        | 1.0888        | 2.4625        | 3      | -      |        | -      |      |
| 21     | 5, 10—二甲基苯并[a]蒽       | 0.0000        | 1.0910        | 2.4526        | 3      | -      |        | -      |      |
| 22     | 5, 12—二甲基苯并[a]蒽       | 0.0000        | 1.0917        | 1.3057        | 3      | -      |        | -      |      |
| 23     | 5, 6—二甲基苯并[a]蒽        | 0.0000        | 0.0000        | 2.4407        | 3      | -      |        | -      |      |
| 24     | 6, 7—二甲基苯并[a]蒽        | 1.8621        | 1.1020        | 1.2292        | 118    | ++++   | 100    | ++++   |      |
| 25     | 6, 12—二甲基苯并[a]蒽       | 1.8671        | 1.0894        | 1.2868        | 118    | ++++   | 105    | ++++   |      |
| 26     | 7, 8—二甲基苯并[a]蒽        | 1.8525        | 2.0905        | 1.2362        | 81     | +++    | 81     | +++    |      |
| 27     | 7, 11—二甲基苯并[a]蒽       | 1.8540        | 2.0958        | 1.2229        | 81     | +++    | 67     | +++    |      |
| 28     | 7, 12—二甲基苯并[a]蒽       | 1.8588        | 2.0863        | 0.0000        | 34     | ++++   | 108    | ++++   |      |
| 29     | 8, 9—二甲基苯并[a]蒽        | 1.8525        | 2.0821        | 2.4510        | 17     | +      | 24     | +      |      |
| 30     | 8, 11—二甲基苯并[a]蒽       | 1.8457        | 2.1157        | 2.4814        | 15     | +      |        | -      |      |
| 31     | 8, 12—二甲基苯并[a]蒽       | 1.8535        | 2.0864        | 1.2866        | 80     | ++++   | 122    | ++++   |      |
| 32     | 9, 10—二甲基苯并[a]蒽       | 1.8512        | 2.0835        | 2.4543        | 17     | +      | 7      | +      |      |
| 33     | 9, 11—二甲基苯并[a]蒽       | 1.8489        | 2.0849        | 2.4548        | 17     | +      |        | +      |      |
| 34     | 1, 7, 12—三甲基苯并[a]蒽    | 0.0000        | 2.0895        | 0.0000        | 4      | -      |        | -      |      |
| 35     | 1, 8, 9—三甲基苯并[a]蒽     | 0.0000        | 2.0817        | 2.4575        | 4      | -      |        | -      |      |
| 36     | 2, 7, 12—三甲基苯并[a]蒽    | 0.0000        | 2.1019        | 0.0000        | 4      | -      |        | -      |      |
| 37     | 3, 7, 12—三甲基苯并[a]蒽    | 0.0000        | 2.0912        | 0.0000        | 4      | -      |        | -      |      |
| 38     | 4, 7, 12—三甲基苯并[a]蒽    | 1.9704        | 2.0804        | 0.0000        | 34     | +++    |        | +++    | [18] |
| 39     | 5, 7, 12—三甲基苯并[a]蒽    | 0.0000        | 1.0872        | 0.0000        | 5      | +      | 10     | +      |      |
| 40     | 6, 7, 12—三甲基苯并[a]蒽    | 1.8683        | 1.1072        | 0.0000        | 49     | +++    | 80     | ++++   |      |
| 41     | 7, 8, 12—三甲基苯并[a]蒽    | 1.8635        | 2.1027        | 0.0000        | 34     | +++    | 65     | +++    |      |
| 42     | 7, 9, 12—三甲基苯并[a]蒽    | 1.8577        | 2.0959        | 0.0000        | 33     | ++     | 32     | +      |      |
| 43     | 7, 10, 12—三甲基苯并[a]蒽   | 1.8575        | 2.0984        | 0.0000        | 33     | +++    | 132    | ++++   |      |
| 44     | 7, 8, 9, 12—四甲基苯并[a]蒽 | 1.8585        | 2.0973        | 0.0000        | 33     | ++     | 32     | +      |      |

续表

| 编号 | 化 合 物 名 称                     | M 区           | K 区           | L 区           | 计算致癌活性 |        | 实验致癌活性 |        | 说明   |
|----|-------------------------------|---------------|---------------|---------------|--------|--------|--------|--------|------|
|    |                               | 超离域能<br>$C_M$ | 超离域能<br>$C_K$ | 超离域能<br>$C_L$ | Iball  | Badger | Iball  | Badger |      |
| 45 | 7,9,10,12,一四甲基苯并[ <i>a</i> ]蒽 | 1.8615        | 2.0975        | 0.0000        | 34     | ++     |        | ++     |      |
| 46 | 蒽                             | 1.8567        | 3.9948        | 0.0000        | 5      | +      | 3      | +      |      |
| 47 | 1——甲基蒽                        | 1.8573        | 4.0033        | 0.0000        | 5      | +      | 4      | +      |      |
| 48 | 2——甲基蒽                        | 1.8575        | 3.9997        | 0.0000        | 5      | +      | 4      | +      |      |
| 49 | 3——甲基蒽                        | 1.8574        | 4.0049        | 0.0000        | 5      | +      | 4      | +      |      |
| 50 | 4——甲基蒽                        | 1.8574        | 3.9986        | 0.0000        | 5      | +      | 2      | +      |      |
| 51 | 5——甲基蒽                        | 1.8577        | 3.0813        | 0.0000        | 15     | +      | 40     | ++     |      |
| 52 | 6——甲基蒽                        | 1.8595        | 3.0035        | 0.0000        | 16     | +      |        | +      |      |
| 53 | 1, 6——二甲基蒽                    | 0.0000        | 3.0084        | 0.0000        | 2      | -      |        | -      |      |
| 54 | 2, 3——二甲基蒽                    | 1.8585        | 4.0091        | 0.0000        | 5      | +      |        | +      |      |
| 55 | 4, 10——二甲基蒽                   | 0.0000        | 4.0016        | 0.0000        | 1      | -      |        | -      |      |
| 56 | 5, 6——二甲基蒽                    | 1.8658        | 2.0096        | 0.0000        | 36     | ++     | 9      | +      |      |
| 57 | 苯并[ <i>c</i> ]菲               | 1.8529        | 3.9414        | 0.0000        | 5      | +      | 4      | +      |      |
| 58 | 1——甲基苯并[ <i>c</i> ]菲          | 1.8645        | 3.9842        | 0.0000        | 5      | +      |        | +      |      |
| 59 | 2——甲基苯并[ <i>c</i> ]菲          | 1.8582        | 3.9582        | 0.0000        | 5      | +      | 4      | +      |      |
| 60 | 3——甲基苯并[ <i>c</i> ]菲          | 1.8777        | 3.9582        | 0.0000        | 5      | +      | 2      | +      |      |
| 61 | 4——甲基苯并[ <i>c</i> ]菲          | 1.8546        | 3.9497        | 0.0000        | 5      | +      | 3      | +      |      |
| 62 | 5——甲基苯并[ <i>c</i> ]菲          | 1.8546        | 3.9986        | 0.0000        | 16     | +      | 20     | +      |      |
| 63 | 6——甲基苯并[ <i>c</i> ]菲          | 1.8618        | 3.0174        | 0.0000        | 16     | +      | 12     | +      |      |
| 64 | 苯并[ <i>a</i> ]苌               | 1.9465        | 2.1408        | 0.0000        | 43     | ++++   | 72     | ++++   |      |
| 65 | 2——甲基苯并[ <i>a</i> ]苌          | 1.9453        | 2.1410        | 0.0000        | 42     | +++    | 119    | +++    |      |
| 66 | 3——甲基苯并[ <i>a</i> ]苌          | 1.9496        | 2.1519        | 0.0000        | 43     | +++    |        | +++    |      |
| 67 | 4——甲基苯并[ <i>a</i> ]苌          | 1.9487        | 1.1196        | 0.0000        | 62     | +++    | 22     | +      |      |
| 68 | 5——甲基苯并[ <i>a</i> ]苌          | 1.9443        | 1.1201        | 0.0000        | 61     | +++    | 106    | +++    |      |
| 69 | 6——甲基苯并[ <i>a</i> ]苌          | 0.0000        | 2.1565        | 0.0000        | 4      | +      | 25     | +      |      |
| 70 | 7——甲基苯并[ <i>a</i> ]苌          | 1.9466        | 2.1443        | 0.0000        | 43     | +++    |        | +++    | [18] |
| 71 | 8——甲基苯并[ <i>a</i> ]苌          | 0.0000        | 2.1403        | 0.0000        | 4      | -      |        | -      |      |
| 72 | 9——甲基苯并[ <i>a</i> ]苌          | 0.0000        | 2.1441        | 0.0000        | 4      | -      |        | -      |      |
| 73 | 10——甲基苯并[ <i>a</i> ]苌         | 0.0000        | 2.1400        | 0.0000        | 4      | -      | 5      | +      |      |
| 74 | 11——甲基苯并[ <i>a</i> ]苌         | 1.9466        | 2.1390        | 0.0000        | 43     | +++    |        | +++    |      |
| 75 | 12——甲基苯并[ <i>a</i> ]苌         | 1.9492        | 1.8512        | 0.0000        | 50     | +++    |        | +++    |      |
| 76 | 1, 2——二甲基苯并[ <i>a</i> ]苌      | 1.9496        | 2.1539        | 0.0000        | 43     | +++    |        | +++    |      |
| 77 | 1, 3——二甲基苯并[ <i>a</i> ]苌      | 1.9540        | 2.1645        | 0.0000        | 43     | +++    |        | +++    |      |
| 78 | 1, 4——二甲基苯并[ <i>a</i> ]苌      | 1.9537        | 1.1382        | 0.0000        | 63     | +++    |        | +++    |      |
| 79 | 1, 6——二甲基苯并[ <i>a</i> ]苌      | 0.0000        | 2.1695        | 0.0000        | 4      | +      |        | +++    |      |
| 80 | 2, 3——二甲基苯并[ <i>a</i> ]苌      | 2.1379        | 2.4401        | 0.0000        | 66     | +++    |        | +++    |      |
| 81 | 3, 6——二甲基苯并[ <i>a</i> ]苌      | 0.0000        | 2.4589        | 0.0000        | 3      | -      |        | +++    |      |
| 82 | 3, 11——二甲基苯并[ <i>a</i> ]苌     | 1.9538        | 2.1531        | 0.0000        | 43     | +++    |        | +++    |      |
| 83 | 4, 5——二甲基苯并[ <i>a</i> ]苌      | 1.9493        | 0.0000        | 0.0000        | 54     | +++    |        | +++    |      |
| 84 | 1, 3, 6——三甲基苯并[ <i>a</i> ]苌   | 0.0000        | 2.1284        | 0.0000        | 4      | +      |        | ++     |      |
| 85 | 二苯并[ <i>a, h</i> ]苌           | 1.9849        | 4.3491        | 0.0000        | 4      | +      |        | +++    |      |
| 86 | 4——甲基二苯并[ <i>a, h</i> ]苌      | 1.9875        | 4.3497        | 0.0000        | 4      | +      |        | ++     |      |
| 87 | 4, 11——二甲基二苯并[ <i>a, h</i> ]苌 | 0.0000        | 4.3516        | 0.0000        | 0.3    | -      |        | -      |      |
| 88 | 7, 14——二甲基二苯并[ <i>a, h</i> ]苌 | 0.0000        | 4.4208        | 0.0000        | 0.3    | -      |        | -      |      |

续表

| 编号  | 化 合 物 名 称               | M 区<br>超离域能<br>$C_M$ | K 区<br>超离域能<br>$C_M$ | L 区<br>超离域能<br>$C_L$ | 计算致癌活性 |     | 实验致癌活性 |     | 说明 |
|-----|-------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------|-----|--------|-----|----|
|     |                         | Iball                | Badger               | Iball                | Badger |     |        |     |    |
| 89  | 7—甲基二苯并[ $a, h$ ]蒽      | 1.9924               | 4.3581               | 0.0000               | 4      | +   |        | ++  |    |
| 90  | 二苯并[ $a, i$ ]蒽          | 1.8482               | 4.1016               | 2.2932               | 3      | -   | 4      | +   |    |
| 91  | 7, 14—二甲基二苯并[ $a, i$ ]蒽 | 1.8546               | 2.0624               | 0.0000               | 34     | ++  | 17     | +   |    |
| 92  | 二苯并[ $a, h$ ]蒽          | 1.8476               | 4.1216               | 2.2914               | 3      | -   | 20     | +   |    |
| 93  | 2—甲基二苯并[ $a, h$ ]蒽      | 1.7705               | 4.1309               | 2.2947               | 2      | -   | 3      | +   |    |
| 94  | 3—甲基二苯并[ $a, h$ ]蒽      | 1.8470               | 4.1241               | 2.2946               | 3      | -   | 2      | +   |    |
| 95  | 6—甲基二苯并[ $a, h$ ]蒽      | 1.8568               | 3.0915               | 2.2915               | 11     | +   | 17     | +   |    |
| 96  | 7—甲基二苯并[ $a, h$ ]蒽      | 1.8510               | 4.1334               | 1.1768               | 9      | +   |        | +++ |    |
| 97  | 7, 14—二甲基二苯并[ $a, h$ ]蒽 | 1.8543               | 4.1450               | 0.0000               | 4      | +   |        | +++ |    |
| 98  | 二苯并[ $a, i$ ]蒽          | 1.9429               | 2.2057               | 0.0000               | 40     | +++ |        | +++ |    |
| 99  | 8—甲基二苯并[ $a, i$ ]蒽      | 1.9506               | 2.2247               | 0.0000               | 41     | +++ |        | +++ |    |
| 100 | 1, 12—二甲基二苯并[ $a, i$ ]蒽 | 0.0000               | 2.2057               | 0.0000               | 4      | -   |        | -   |    |
| 101 | 5, 8—二甲基二苯并[ $a, i$ ]蒽  | 0.0000               | 2.2438               | 0.0000               | 3      | -   |        | -   |    |

$$\ln(K_M/K_K K_L) = A + (\Delta S_M^\ddagger - \Delta S_K^\ddagger - \Delta S_L^\ddagger)/R - (\Delta H_M^\ddagger - \Delta H_K^\ddagger - \Delta H_L^\ddagger)/RT \quad (6)$$

方程(6)的活化焓项,一般认为与形成该化合物的能量有关,我们取其正比于各自的亲电超离域能 $C_M$ ,  $C_K$ ,  $C_L$ 。它们的物理意义是在该区进行氧化代谢的难易程度。

方程(6)的活化熵项,一般取决于稠环芳烃的其他性质,例如:分子形状与大小、溶解度和分配系数等。

Smith指出:分配系数与致癌性能有密切关系,且存在下面这样一个关系式<sup>[29]</sup>:

$$\ln \bar{P} = a + b \sum_i C_i \quad (7)$$

式中 $C_i$ 为原子超离域能,这里的求和是对所有原子进行的。我们只考虑 $C_M$ 、 $C_K$ 、 $C_L$ 。为了验证这一近似的可靠性,我们就文献给出的25个化合物的 $\ln \bar{P}$ ,用 $C_M$ 、 $C_K$ 、 $C_L$ 计算后,将二者进行回归分析,得到的相关系数与文献值基本一致<sup>[29]</sup>,说明这一处理方法是可行的。

我们将(7)式按自然对数展开,作为近似取其前二项则有

$$\bar{P} = a + bC_M + cC_M^2 + dC_K + eC_K^2 + fC_L + gC_L^2 \quad (8)$$

在这些近似的基础上,我们将式(6)的( $K_M/K_K K_L$ )正比于致癌活性Iball指标(实际上是湾区致癌代谢与K区、L区脱毒代谢的综合结果);活化焓项正比于各自的亲电超离域能 $C_M$ 、 $C_K$ 、 $C_L$ ;活化熵项考虑其正比于分配系数 $\bar{P}$ ,则代入(6)式后整理即得:

$$\lg \text{Iball} = A + BC_M + DC_M^2 + EC_K + FC_K^2 + GC_L + HC_L^2 \quad (9)$$

可以看出这正是我们用多元回归分析所得的公式(2)。式(2)各项分子轨道参数,实际上是稠环芳烃甲基衍生物的M区、K区、L区三个部位致癌代谢和脱毒代谢的活化焓与活化熵的综合表现形式,是有其较明确的物理意义的。

公式(2)表明:L区对致癌活性的贡献为负,故当L区发生甲基取代时,致癌活性就增加。但当L区发生甲基取代时,特别是苯并[ $a$ ]蒽12位上发生取代时,甲基的排斥作用对苯角环的电子结构的影响如何,即甲基增活是通过几方面来体现的呢?我们以苯并[ $a$ ]蒽为例,用考虑立体构型的CNDO/2计算方法,对苯并[ $a$ ]蒽、12—甲基苯并[ $a$ ]蒽及其最终

致癌剂顺式、反式湾区二氢二醇环氧化物进行了计算，其结构参数确定如下：

苯并[ $\alpha$ ]蒽采用平面近似，键长、键角均采用标准值。

12-甲基苯并[ $\alpha$ ]蒽，采用Iball的 $x$ 衍射数据<sup>[30]</sup>，由于甲基的排斥作用，苯角环平面与蒽环平面成20°夹角。

苯并[ $\alpha$ ]蒽，12-甲基苯并[ $\alpha$ ]蒽的湾区二氢二醇环氧化物，其蒽环的结构均为平面近似，苯角环构型采用Kikuchi的数据<sup>[31]</sup>，苯角环羟基构型均取伪平伏键型。

CNDO/2计算结果见表2，由表2可看出：

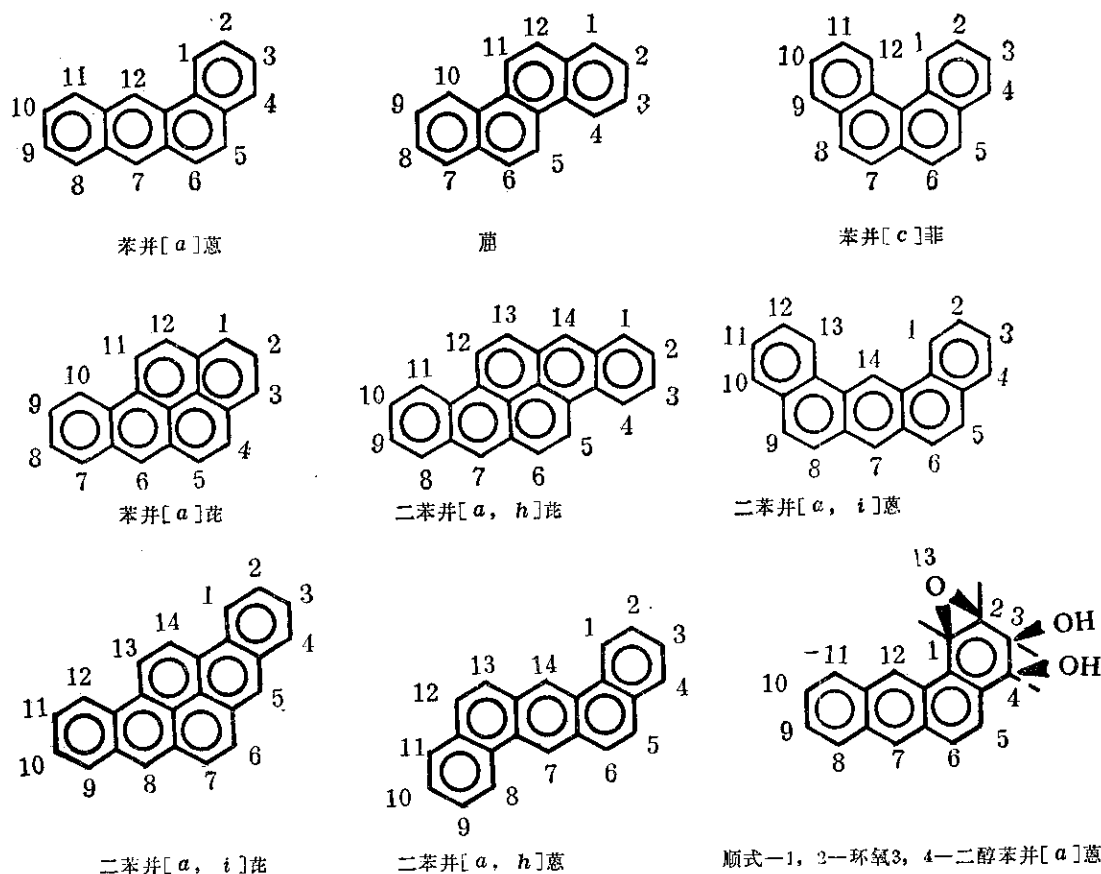


图2 本文所研究的稠环芳烃的结构与原子编号

原子净电荷，甲基化前后确有一些变化，键级也略有变化，但这些变化均不大，特别是对湾区二氢二醇环氧化物这一最终致癌剂，变化更小。这似乎提示我们，稠环芳烃在湾区相邻的 $L$ 区被甲基取代后，由于甲基的排斥作用使苯角环扭出分子平面一个角度，从而使苯角环的电子结构基本保持不变，保护了苯角环的致癌代谢活性。

$\pi$ 电子超离域能的计算结果表明：苯并[ $\alpha$ ]蒽7位的脱毒代谢活性最高，12位次之。当12位甲基化后，脱毒代谢活性最高的7位的超离域能有所下降，即该位置上被氧化代谢形成醌或酚的脱毒代谢能力略有下降，而且12位上原有的脱毒能力，也由于甲基的引入而被完全破坏。这可能是12-甲基苯并[ $\alpha$ ]蒽致癌活性较苯并[ $\alpha$ ]蒽有较大提高的主要原因之一。这一分析与前人的看法是一致的<sup>[14, 17, 32]</sup>。

苯并[ $\alpha$ ]蒽、12—甲基苯并[ $\alpha$ ]蒽及其最终致癌剂的CNDO/2计算结果

表 2

| 分子轨道<br>指 数                           | 原子<br>编 号 | 苯并[ $\alpha$ ]蒽 | 12—甲基<br>苯并[ $\alpha$ ]蒽 | 顺式—1,2—环<br>氧—3,4—二醇<br>苯并[ $\alpha$ ]蒽 | 顺式—1,2—环<br>氧—3,4—二醇<br>—12—甲基苯<br>并[ $\alpha$ ]蒽 | 反式—1,2—环<br>氧—3,4—二醇<br>苯并[ $\alpha$ ]蒽 | 反式—1,2—环<br>氧—3,4—二醇<br>—12—甲基苯<br>并[ $\alpha$ ]蒽 |
|---------------------------------------|-----------|-----------------|--------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 原子<br>净电<br>荷<br>(单位 $10^{-3}$<br>电子) | 1         | -11.97          | -44.4                    | 119.95                                  | 111.81                                            | 123.8                                   | 101.62                                            |
|                                       | 2         | 5.7             | 4.8                      | 92.3                                    | 86.4                                              | 101.7                                   | 99.3                                              |
|                                       | 3         | 5.5             | 2.8                      |                                         |                                                   |                                         |                                                   |
|                                       | 4         | -5.9            | -2.16                    |                                         |                                                   |                                         |                                                   |
|                                       | 8         | -7.9            | -8.1                     | -6.5                                    | -7.7                                              | -9.59                                   | -12.92                                            |
|                                       | 9         | 3.4             | 4.3                      | 2.6                                     | 4.98                                              | 2.8                                     | 4.7                                               |
|                                       | 10        | 4.0             | 1.9                      | 5.6                                     | 2.0                                               | 3.5                                     | 0.16                                              |
|                                       | 11        | -9.3            | -11.3                    | -11.1                                   | -10.9                                             | -8.2                                    | -7.0                                              |
| 键<br><br>级                            | 1—13      |                 |                          | 0.5065                                  | 0.5085                                            | 0.5067                                  | 0.5054                                            |
|                                       | 2—13      |                 |                          | 0.5107                                  | 0.5090                                            | 0.5110                                  | 0.5107                                            |
|                                       | 3—4       | 0.9621          | 0.9613                   |                                         |                                                   |                                         |                                                   |
|                                       | 8—9       | 0.9739          | 0.9734                   | 0.9762                                  | 0.9758                                            | 0.9761                                  | 0.9758                                            |
|                                       | 9—10      | 0.9261          | 0.9268                   | 0.9230                                  | 0.9236                                            | 0.9231                                  | 0.9230                                            |
|                                       | 10—11     | 0.9737          | 0.9725                   | 0.9761                                  | 0.9754                                            | 0.9761                                  | 0.9754                                            |
| 超离域能<br>(单位电荷·<br>电子伏 $^{-1}$ )       | 7         | -53.514         | -53.298                  |                                         |                                                   |                                         |                                                   |
|                                       | 12        | -53.062         |                          |                                         |                                                   |                                         |                                                   |

实验也表明：当 7，12 二个最活泼的脱毒代谢位置均被甲基取代，角环扭出分子平面之后，苯并[ $\alpha$ ]蒽的致癌活性则大幅度的提高(见表 3)。

苯并[ $\alpha$ ]蒽及其甲基衍生物的致癌活性<sup>[7]</sup>

表 3

| 编 号 | 化 合 物                    | 致 癌 活 性 |
|-----|--------------------------|---------|
| 1   | 苯并[ $\alpha$ ]蒽          | +/-     |
| 2   | 12—甲基苯并[ $\alpha$ ]蒽     | ++      |
| 3   | 7—甲基苯并[ $\alpha$ ]蒽      | +++     |
| 4   | 7, 12—二甲基苯并[ $\alpha$ ]蒽 | ++++    |

综上所述，我们认为：

1. 从公式(2)的得出可知，对于稠环芳烃甲基衍生物，甲基取代位置是其致癌活性的主要影响因素，上面计算中参数选取的几点规则充分体现了这一点。这些规则反映了甲基取代位置对致癌性能的影响，主要是对湾区致癌历程的空间减活或增活效应在起作用。

2. 甲基立体增活的实质可能是，一方面由于甲基的引入，破坏与降低了脱毒代谢的过程；另一方面，甲基的引入，对湾区苯角环的致癌代谢活性影响较弱，即使脱毒代谢过程减少，致癌代谢过程不变，这二个过程协同作

3. 如果令公式(2)的  $\text{Log } I_{\text{ball}}=1$ ，则  $I$  就是稠环芳烃甲基衍生物致癌活性的一个新的定量指数，这一公式各项含义表明，这一定量指数直接反映了  $M$  区致癌历程与  $K$  区、 $L$  区脱毒历程的综合作用，且与实验事实有较好的一致性，因此，具有一定的理论和实际意义。

本工作得到陈念胎教授，戴乾圜教授的指导和帮助，在此致谢。

## 参 考 文 献

- [1] A.Pullman and B.Pullman, *Adv.Cancer Res.*, **3**, 117 (1955).
- [2] D.M.Jerina and R.E.Lehr, In: *Microsomes and Drug Oxidations*(ed.V.Ullrich et al.,) pp709-720, Pergamon Press, Oxford, (1977).
- [3] 戴乾國等, 中国科学, **10**, 164 (1979)。
- [4] 戴乾國等, 科学通报, **25** (14), 672 (1980)。
- [5] I.A.Smith, et al., *Int.J.Quant.Chem., Quant.Biol.Symp.*, **5**, 311 (1978)
- [6] G.D.Berger, et al., *Int.J.Quant.Chem., Quant.Biol.Symp.*, **6**, 305 (1979)。
- [7] G.Loew, et al., *Chem.-Biol.Interactions*, **31**, 319 (1980)。
- [8] M.T.Poulisen and G.H.Loew, *Cancer Biochem.Biophys.*, **5**, 81 (1981)。
- [9] B.Tierney, et al., *Chem-Biol.Interactions*, **18**, 179 (1977)。
- [10] R.C.Moschel, et al., *Biochem.Biophys.Res.Comm.*, **76** (4), 1092 (1977)。
- [11] S.S.Hecht, et al., *Cancer Res.*, **38**, 2191 (1978)。
- [12] 曲绍清等, 分子科学学报, **1**, 51 (1981)。
- [13] A.W.Wood, et al., *J.Biol.Chem.*, **251**, 4882 (1976)。
- [14] A.Streitwieser, Jr., *Molecular Orbital Theory for Organic Chemists* Wiley, New York, (1961)。
- [15] 吴吉安等, 药学报, **5**, 238.9, 429 (1980)。
- [16] D.M.Jerina, et al., *Science*, **185**, 573 (1974)。
- [17] R.G.Harvey, et al., *Nature*, **273**, 566 (1978)。
- [18] A.Dipple, In: *Chemical Carcinogens*, (ACS Monograph, 173) ed.C.E.Searle, pp245-341, ACS Washington D.C. (1976)。
- [19] "Survey of Compounds which Have Been Tested for Carcinogenic Activity", 2nd ed, *Public Health Service Publ.* no.149, (1951); 2nd Suppl.1, no.149, (1957)。
- [20] C.Heidelberger, et al., *Cancer Res.*, **22**, 78 (1962)。
- [21] W.F.Dunning and M.R.Curtis, *J.Nat.Cancer Inst.*, **25**, 387 (1960)。
- [22] J.Pataki, et al., *J.Med.Chem.*, **14**, 940 (1971)。
- [23] J.Pataki, et al., *Cancer Res.*, **29**, 506 (1969)。
- [24] C.B.Huggius, et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, **58**, 2253 (1967)。
- [25] S.S.Hecht, et al., *J.Nat.Cancer Inst.*, **53** (4), 1121 (1974)。
- [26] M.M.Coombs, et al., *Cancer Res.*, **36**, 4525 (1976)。
- [27] W.C.Herndon, *Int.J.Quant.Chem., Quant.Biol.Symp.*, **1**, 123 (1974)。
- [28] K.S.Rogers and A.Cammarata, *J.Med.Chem.*, **12**, 692 (1969)。
- [29] I.A.Smith, et al., *Cancer Res.*, **38**, 2968 (1978)。
- [30] J.Iball, *Nature*, **201**, 916 (1964)。
- [31] O.Kikuchi, et al., *Cancer Biochem.Biophys.*, **4** (1), 1 (1979)。
- [32] M.S.Newman, In: *Carcinogenesis* Vol.1, ed.R.I.Freudenthal and P.W.Jones, pp203-207, Reven Press, New York (1976)。