

蒽和5-甲基蒽终致癌物 模型化合物的量子化学计算

张大仁

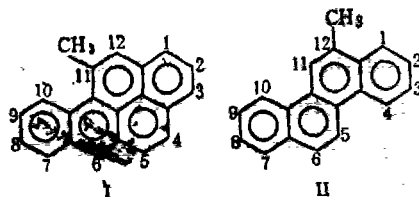
(中国科学院生态环境中心)

摘 要

蒽和5-甲基蒽的代谢终致癌物(二醇环氧化物)的模型化合物的量子化学从头计算表明,由于弯区甲基的影响,使5-甲基蒽的二醇环氧化物的偶极矩和最低空轨道系数有利于环氧环发生亲核反应,同时其环氧电子密度的增加有利于 H^+ 催化发生作用。这些都促进了5-甲基蒽二醇环氧化物与DNA的反应,从而增加了5-甲基蒽的致癌性。

一、引 言

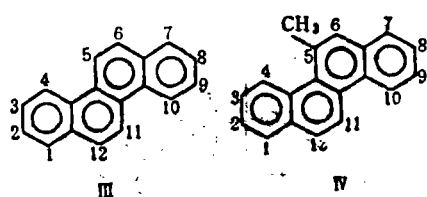
多环芳烃和它的取代衍生物在致癌活性方面可能有很大差别,湾区非角环位上的甲基取代能大大增加致癌性,如11-甲基苯并(a)芘(I)比苯并(a)芘的致癌性大大增强^[1],而迫位甲基取代常常减弱致癌性,如12-甲基蒽(II)没有致癌活性^[2]。我们曾经以蒽和5-甲基蒽为例,从多环芳烃化合物本身,研究了弯区甲基效应(待发表),得出弯区甲基有利于多环芳烃代谢历程的第一步,即有利于被亲电氧化生成环氧化合物。由于多环芳烃致癌过程的复杂性,仅从这一步来考虑是不够的,而且根据湾区理论的观点^[3],决



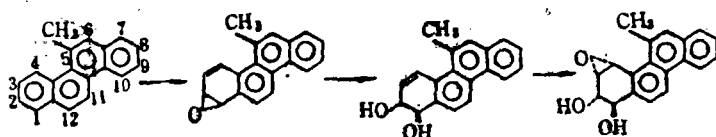
定致癌性最重要的一步是终致癌物与DNA的反应性,即形成正碳离子与DNA的键合能力。尽管湾区理论还只是一种假说,结论也不能完全与事实相符,但它是从代谢实验中总结出来的理论,还是有一定的可靠性,因此很多研究多环芳烃致癌机理的工作都是涉及终致癌物,即多环芳烃二醇环氧化合物^[4,5]。本文目的是用量子化学从头计算方法研究蒽和5-甲基蒽的二醇环氧化合物,以期通过这种终致癌剂与DNA的反应性,来解释弯区甲基增加致癌性的原因。

计 算 方 法

蒽(III)和5-甲基蒽(IV)代谢的终致癌剂均为反式二醇环氧化合物(平伏键构



型), 即反式-1,2-二羟基-3,4-环氧-1,2,3,4-四氢蒎和反式-1,2-二羟基-3,4-环氧-1,2,3,4-四氢5-甲基蒎, 以5-甲基蒎为例, 其步骤如下^[6]:



由于终致癌物分子比较复杂, 计算需要大量的存储空间和机时, 因此我们计算的是简单一些模型化合物, 即只考虑湾区三个环的二醇环氧化物。分子的几何参数, 对角环二醇环氧化物部分, 采用苯并(a)蒎二醇环氧化物相应部分的衍射数据^[7], 其他部分保持母体化合物的几何构型, 它们也是来自衍射数据^[8,9]。计算所用程序为 Gaussian 80, 选择的基组为极小基组STO-3G。

结果和讨论

在目前, 由于各种困难, 二醇环氧化物的X射线结构测定还极少, 因此如前所述, 我们采用的是近似的分子几何构型, 这必然会产生误差, 但对于比较蒎和5-甲基蒎这样类似的化合物还是有意义的。图1列出了两种模型化合物湾区和角环部分的净电荷和键级。

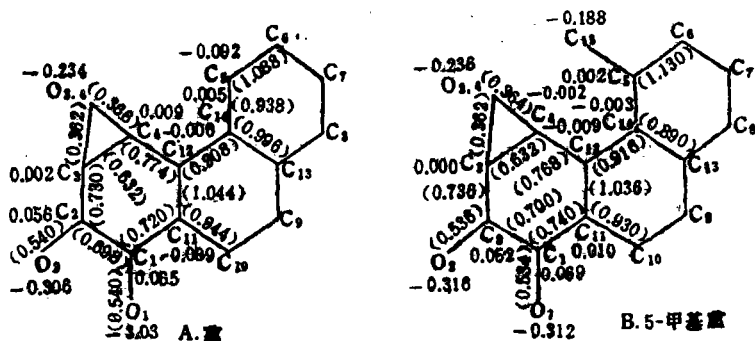


图1 蒎和5-甲基蒎的二醇环氧化物模型化合物的原子净电荷和键级
(括号中数字为键级)。

对于环氧环, 两种化合物的键级都较低, 特别是C—O键, 这说明这些键较弱, 易于发生反应, 这与已知的环氧环比较活泼的事实是一致的。但5-甲基二醇环氧化物的C₄—O₃键级比蒎二醇环氧化物的还要略低一点, 这使得这些化合物在与DNA等生物大分子作用时, 前者容易打开与DNA发生键合。但这种键级差别很小, 不可能是导致5-甲基蒎有极强致癌性的主要原因。键的强弱不是多环芳烃二醇环氧化物致癌性大小的根本原因, 这早已为实验所证明。因顺式二醇环氧化物能形成氢键(图2), 环氧环的C—O键大大

减弱,在自发水解反应时,其速率远大于反式^[10],但顺式的致癌性比反式低得多^[11],这就表明单纯键的强弱不能说明致癌性。

对于电子密度,由各原子的净电荷可以看出,5-甲基蒽二醇环氧物的角环部分的电子密度总的要高于蒽二醇环氧物的。对于环氧环,也可清楚看出是这样,特别是 C_4 的原子净电荷,5-甲基蒽的明显地负于蒽的二醇环氧化物,即前者电子密度明显高于后者,这从原子的集居数也可以看出这一点(表1)。由于终致癌物与DNA反应是亲核反应,即与DNA的亲核部分发生反应,电子密度大似乎与致癌性强相矛盾,其实这种反应过程是复杂的,根据实验事实完全可以解释这种现象。实验已经证明,反式5-甲基蒽二醇环氧化物及其他多环芳烃二醇环氧化物,其致癌过程是酸催化的^[12],即有 H^+ 存在时,才显示出强致癌性,如果在没有 H^+ 存在下,其致癌性很弱,没有顺式二醇环氧化物

高。这就证明当反式二醇环氧化物与DNA作用时,只有当 H^+ 存在时,环氧环打开形成正碳离子,进而与DNA亲核部分——鸟嘌呤的 N_2 键合才是快速的。 H^+ 的这种催化作用,当然是在有负电荷的中心容易起作用。对于环氧环,除氧原子外,只有5-甲基蒽二醇环氧化物的 C_4 带负电荷,因此对于活泼的环氧环,在酸催化下, $C_4-O_{3,4}$ 键易于打开而形成正碳离子,进而与DNA键合就不难理解了。另外,5-甲基蒽二醇环氧化物角环部分的电子密度大,易于吸引 H^+ 到这个体系中,因而有利于催化反应。这些都明表,5-甲基蒽二醇环氧化物的致癌性要高于蒽二醇环氧化物。

从偶极矩来看,蒽二醇环氧化物的数值要大于5-甲基蒽二醇环氧化物(表2),但是其方向不是正好把亲核基团拉向环氧环的附近,而5-甲基蒽二醇环氧化物则正是这样(图3)。图3表示出的是分子平面的方向,考虑到Y轴分量,那末5-甲基蒽二醇环氧化物的偶

表2 蒽和5-甲基蒽二醇环氧化物的偶极矩 (Debye)

化 合 物	X轴	Y轴	Z轴	总偶极矩
蒽二醇环氧化物	0.7440	-0.9706	2.0313	2.3711
5-甲基蒽二醇环氧化物	1.8951	-0.1304	0.4092	1.9432

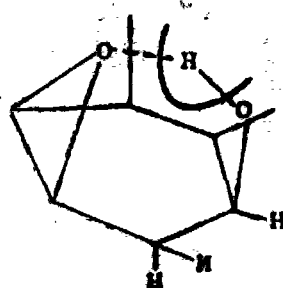


图2 顺式二醇环氧化物异构体的氢键形式

表1 C_3, C_4 和 $O_{3,4}$ 的原子集居数

化 合 物 \ 原 子 集 居 数	C_3	C_4	$O_{3,4}$
蒽二醇环氧化物	5.998	5.990	7.934
5-甲基蒽二醇环氧化物	6.000	6.002	7.938

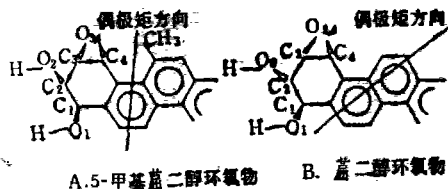


图3 偶极矩方向图

极矩稍偏向分子平面下,这正好与环氧环偏向分子平面下相一致。这样,当带有亲核基团的大分子离5-甲基蒽二醇环氧化物较远时,后者可看成一个偶极子,它会以静电引力与亲核基团互相吸引,使亲核基团靠近环氧环的 $C_4-O_{3,4}$ 键,因而有利于与环氧环发生反应。由于DNA等生物分子,是很大的分子,二醇环氧化物的每个原子的净电荷对吸引DNA等不起什么作用,而只能是整个分子的电性质与DNA等发生作用,偶极矩就是整个分

子的集体性质, 因此, 对这样两种分子的相互靠近是有意义的。

二醇环氧化物与 DNA 作用是亲核反应, 从前线轨道的理论来看, 最低空轨道的系数绝对值越大, 就越容易起反应。表 3 列出了二种化合物的最低空轨道在 C_4 和 $O_{3,4}$ 原子的价轨道上的系数, 其价轨道系数的平方和, 5-甲基蒾二醇环氧化物明显大于蒾二醇环氧化物, 这使得前者容易接受电子而与亲核基团发生反应。

表 3 最低空轨道系数

化合物	原子 轨道	C_4					$O_{3,4}$				
		2S	2P _x	2P _y	2P _z	$\Sigma C(L_j)^2$ *	2S	2P _x	2P _y	2P _z	$\Sigma C(L_j)^2$ *
5-甲基蒾 二醇环氧化物	系数	0.00184	0.03754	0.08507	0.02792	0.00943	0.03951	-0.14653	0.08357	0.06744	0.03456
蒾二醇环氧化物	系数	-0.00950	0.02277	0.07712	-0.01335	0.00565	0.03558	0.14282	0.08388	-0.01430	0.02890

*L表示最低空轨道, 故 $\Sigma C(L_j)^2$ 表示价轨道的系数平方和。

另外, 这里似乎有一个与事实相矛盾的现象, 就是无论蒾本身的还是5-甲基蒾的二醇环氧化物, 当与DNA作用时, 均是打开 $C_4-O_{3,4}$ 键, 但计算结果表明此键比 $C_3-O_{3,4}$ 键要强一点, 这与几何参数所表明的长短是一致的。X-射线数据表明, $C_4-O_{3,4}$ 键长为 1.446(15) Å, 而 $C_3-O_{3,4}$ 键长为 1.460(15) Å, 如果考虑括号中表示误差的数字, 则一般可认为键长基本相同。但严格地讲, 这些键长数值仍然表明 $C_4-O_{3,4}$ 键强一点, 只是差别很小。如前面所述, 对于终致癌物与DNA或其他生物大分子的反应, 这样小的键强差别将不起什么作用。由于反应在 H^+ 催化下进行, 必须有利于与 H^+ 发生作用才能促进反应, 这就是要电子密度大, 而前面已经证明, 5-甲基蒾二醇环氧化物的 C_4 和 $O_{3,4}$ 原子正适合于此。总之, 这里的矛盾并不真正存在。

综合以上分析, 二醇环氧化物与 DNA 等生物大分子的反应过程是复杂的, 可以设想大致是这样一种过程: DNA 等的亲核端与二醇环氧化物通过偶极矩等互相静电吸引, 使后者嵌入DNA等大分子, 起催化作用的 H^+ 在体系内被吸引到各负电中心, 特别是与活泼的环氧部分可能生成中间体, 并使环氧环打开, 形成正碳离子化合物, 而这种化合物与亲核端能够发生键合而导致癌过程的完成。基于前面的分析, 这样就不是从正碳离子化合物本身的稳定性, 而是从二醇环氧化物与 DNA 的反应过程, 解释了5-甲基蒾的强致癌性。

我们这里计算的模型化合物是与菲相同的三环结构, 但采用的是蒾和5-甲基蒾的实验几何参数, 因此用以说明了这两种化合物的致癌性的差别。但其结果对带湾区的多环芳烃具有一般性, 这也就说明了菲及其他多环芳烃的湾区甲基取代衍生物致癌性增强的原因。

结 论

由蒾和5-甲基蒾二醇环氧化物的模型化合物的量子化学从头计算得出:

(1) 5-甲基蒾二醇环氧化物的偶极矩和最低空轨道系数有利于环氧环与生物大分子的亲核基团发生反应, 生成键合物。

(2) 5-甲基蒽二醇环氧化物角环部分的电子密度要大一些, 这似乎不利于与亲核试剂发生反应, 但实际上二醇环氧化物与DNA反应是在 H^+ 催化下完成的, 原子的净电荷或集居数所表明的5-甲基蒽二醇环氧化物的电子密度大, 就容易使 H^+ 催化发生作用。

(3) 5-甲基蒽二醇环氧化物的环氧环, 其 C_4-O_3 键级要比蒽二醇环氧化物的弱一点, 一般地讲, 这有利于反应发生, 但对于这两种化合物的致癌性的影响这不是重要的作用。

总之, 5-甲基蒽二醇环氧化物比蒽二醇环氧化物更易于与DNA发生反应, 这样从终致癌剂的电子性质及其与DNA的反应过程解释了5-甲基蒽强致癌性的原因。

致谢: 作者感谢徐晓白教授在工作中给予的指导和支持。

参 考 文 献

- [1] Iyer R P et al., 1980. Comparative Tumor-initiating Activity of Methylated Benzo(a)pyrene Derivatives in Mouse Skin, *Cancer Res.*, 40:1073
- [2] Hecht S S et al., 1974. Chrysene and Methylchrysenes, *J. Natl. Cancer Inst.*, 52:1121
- [3] Jerina D M, Lehr R E, 1977. Microsomes and Drug Oxidations (Ed. Ullrich V et al.) Pergamon Press, New York, 709
- [4] 白迺彬, 曲绍清, 1982. 分子科学学报, 2:97
- [5] 陈凯先, 吴吉安, 嵇汝运, 1983. 分子科学与化学研究, 3:1
- [6] Hodgson R M et al., 1983. Metabolic Activation of Chrysene by Hamster Embryo Cells. *Carcinogenesis*, 4:1153
- [7] Neidle S et al., 1980. Molecular Structure of $(\pm)$ 7 α , 8 β -Dihydroxy-9 β , 10 β -epoxy-7,8,9,10-tetrahydro-benzo(a)pyrene; an X-ray Crystallographic Study. *Carcinogenesis*, 1:249
- [8] Burns D M et al., 1960. Refinement of the Structure of Chrysene. *Proc. Roy. Soc. London Ser. A*, 257:491
- [9] Kashino S et al., 1984. Structure of 5-Methylchrysene. *Acta Cryst.*, 40:536
- [10] Schumaket R R et al., 1977. Changes of Mechanisms and Product Distributions in the Hydrolysis of Benzo(a)pyrene-7,8-diol-9,10-epoxide Metabolites Induced by Changes in PH. *J. Am. Chem. Soc.*, 99(16):536
- [11] Melikian A A et al., 1985. Rates of Hydrolysis and Extents of DNA Binding of 5-Methylchrysene Dihydrodiol Epoxides. *Cancer Res.*, 45(5):1990
- [12] Geacintov N E et al., 1984. Mechanisms of Reaction of Benzo(a)pyrene-7,8-diol-9,10-epoxide with DNA in Aqueous Solutions. *Biophys. Chem.*, 20:121

1987年4月1日收到。

QUANTUM CHEMISTRY COMPUTATIONS FOR MODEL MOLECULES OF THE ULTIMATE CARCINOGENS OF CHRYSENE AND 5-METHYLCHRYSENE

Zhang Daren

(Research Center for Eco-Environmental Sciences, Academia Sinica)

ABSTRACT

The model molecules of metabolic ultimate carcinogens (diol-epoxides) of chrysene and 5-methylchrysene were calculated with *ab initio* method. The results showed that due to the effect of a bay region methyl group, the dipole moment and coefficient of the LUMO for diol-epoxide of 5-methylchrysene are more favourable to the reaction of the epoxy group with a nucleophilic site of DNA. Moreover, an increase in electron density of epoxy ring promotes the effect of H^+ catalysis. Accordingly, the carcinogenicity of 5-methylchrysene is enhanced.