

芳香族醛酮化合物溶解度和分配系数的测定与估算¹⁾

丁言斌 曹加胜 王连生²⁾

(污染控制与资源化国家重点实验室, 南京大学环境科学与工程系, 南京, 210093)

摘 要

本文测定了15种芳香族醛酮化合物的溶解度和正辛醇-水分配系数, 研究了水溶解度及分配系数与分子连接性指数的相关性. 结果表明, 溶解度和分配系数之间以及与分子连接性指数呈较好的线性关系.

关键词: 溶解度, 分配系数, QSAR, 分子连接性指数 (MCLs).

正辛醇-水分配系数 (K_{OW}) 可被定义为平衡状态下某一化学品的正辛醇相浓度与水相浓度之比. 水溶解度 (S_w) 是指在一定温度下, 物质溶解在纯水中的最大数量. K_{OW} 和 S_w 是研究环境中有机污染物迁移、归趋的重要参数^[1,2]. 在众多预测模型中, 分子连接性指数是一种较好的预测方法. 分子连接性指数 (X_p^v) 是由 Kier 和 Hall 等人根据拓扑理论^[3,4], 在 Randic 分支指数基础上提出和发展起来的一种新的拓扑学参数^[5]. 由于该法完全以分子结构为基础, 并且具有计算简便、准确等优点, MCLs 法已被广泛用于预测有机物理化参数 (如 K_{OW} ^[6], S_w ^[7])、环境参数 (如 K_{OC} , BCF) 以及生物毒性.

本文采用预测醛酮化合物的理化参数, 估算其它芳香醛酮的 K_{OW} 和 S_w .

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

THZ-82 型恒温振荡器 (江苏太仓医疗器械厂); 751 紫外分光光度计 (上海分析仪器厂); 80-2 离心沉淀器 (上海手术器械厂); AST-486 PC.

15种芳香族醛酮化合物的分子式见表1.

1.2 水溶解度的测定¹⁾

按 OECD 标准使用摇瓶法测试化学品的溶解度^[8]. 将过量化合物置于装有30ml蒸馏水的磨口锥形瓶中, 每种化合物设三个平行, 放入恒温振荡器, 恒温 ($25 \pm 0.5^\circ\text{C}$) 振荡至平衡, 取样, 离心分离, 测定在水相吸光度, 从而求出溶解度.

1) 国家自然科学基金资助项目 (批准号: 29877012). 2) 通讯联系人.

1.3 分配系数的测定

按 OECD 标准使用摇瓶法测试化学品的分配系数. 准确称取一定量的样品, 用水饱和的正辛醇溶解并定容于 10ml 的容量瓶中. 移取 1.00ml 样品溶液置于 10ml 具塞离心管中, 加入 9.00ml 用正辛醇饱和的蒸馏水, 在 $(25 \pm 0.5^\circ\text{C})$ 恒温振荡 3h, 然后离心分离, 在最大吸收波长处测定水相的吸光度, 根据标准曲线计算其浓度. 平行三份, 并做试剂空白实验, 求出分配系数. 所有数据处理由统计分析程序 Statistical Graphics System (Statistical Graphics Corp.) 完成. 置信度为 95%.

2 结果与讨论

15 种芳香族醛酮化合物的溶解度和分配系数列于表 1.

表 1 化合物的名称和理化参数及预测值

Table 1 Chemical name, the value of experimental and predicted of K_{ow} , S_w and residual for 15 compounds

醛酮化合物	分子量	$\lg S_w^*$	方程(5)	误差	$\lg K_{ow}$	方程(6)	误差
1-(4-氯苯基)乙酮	135.17	-1.98	-1.77	-0.21	2.37	2.08	0.29
1-(4-甲基苯基)乙酮	134.18	-1.75	-1.71	-0.04	2.11	2.00	0.11
1-(4-甲氧基苯基)乙酮	150.18	-1.32	-1.62	0.30	1.42	1.60	-0.18
1-(4-胺基苯基)乙酮	135.17	-1.00	-1.38	0.38	1.24	1.54	-0.30
1-(4-羟基苯基)乙酮	136.15	-1.27	-1.28	0.01	1.45	1.40	0.05
1-(2,4-二氯-5-氟苯基)乙酮	207.03	-2.95	-3.05	0.10	2.82	2.74	0.08
2-溴-1-苯基乙酮	199.05	-2.43	-2.33	-0.10	2.18	2.07	0.11
3,4-二羟基苯甲醛	138.12	-1.34	-1.10	-0.24	1.09	1.18	-0.09
4-羟基-3-甲氧基苯甲醛	152.15	-1.30	-1.50	0.20	1.17	1.38	-0.21
3,4-二甲氧基苯甲醛	166.18	-1.42	-1.37	-0.05	1.20	1.17	0.03
3-羟基苯甲醛	122.12	-1.23	-1.23	0.00	1.29	1.24	0.05
4-羟基苯甲醛	122.12	-1.16	-1.11	-0.05	1.36	1.24	0.12
3-乙氧基-4-羟基苯甲醛	166.18	-1.77	-1.67	-0.10	1.61	1.49	0.11
3-溴-4-羟基苯甲醛	201.02	-2.18	-2.26	0.08	1.83	2.30	-0.47
2,5-二甲氧基苯甲醛	166.18	-2.32	-2.03	-0.29	1.91	1.60	0.31

* S_w expressed in $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$.

K_{ow} 作为一种分子亲脂性或疏水性的量度参数, 在化合物与生物受体相互作用中具有关键作用, 在 Hansch 模型中得到广泛的使用. 在 QSAR 关系中, K_{ow} 主要表征化合物分子向生物体内传输、分配的能力. 可以通过 S_w 和 K_{ow} 的相关关系对 K_{ow} 进行估测.

2.1 S_w 和 K_{ow} 的相关性

将 $\lg S_w$ 和 $\lg K_{ow}$ 进行回归分析, $\lg S_w$ 和 $\lg K_{ow}$ 存在较好的相关性, 其相关方程为:

$$\lg S_w = -0.0564 - 0.9864 \lg K_{ow} \quad (1)$$

$$(n = 15, r = -0.8895, SE = 0.2686)$$

将 $\lg S_w$ 和 $\lg K_{ow}$ 及分子量 (MW) 进行回归分析, 得到另一相关方程:

$$\lg S_w = -0.9151 - 0.7031 \lg K_{ow} - 0.009 MW \quad (2)$$

($n = 15$, $r = 0.9624$, $SE = 0.1415$)

通过方程 (1), 可以看出, S_w 与 K_{ow} 具有较好的相关性, 从方程 (2) 也可以看出, 加入分子量, 可显著提高方程的相关性。

2.2 水溶解度、正辛醇-水分配系数与价分子连接性指数 (X_p^v)^[9] 的相关性

将 $\lg S_w$ 和 $^4X_p^v$ 进行回归分析, 其相关方程为:

$$\lg S_w = 0.4860 - 2.6374 \cdot ^4X_p^v \quad (3)$$

($n = 15$, $r = -0.9095$, $SE = 0.2443$)

将 $\lg K_{ow}$ 和 $^2X_p^v$ 进行回归分析, 其相关方程为:

$$\lg K_{ow} = -0.9804 + 1.1715 \cdot ^2X_p^v \quad (4)$$

($n = 15$, $r = 0.8354$, $SE = 0.2930$)

由方程 (3) 可以看出, $^4X_p^v$ 系数为负, 即 $^4X_p^v$ 增大时, 溶解度降低。这是因为 $^4X_p^v$ 主要表征的是分子的体积大小, 分子体积增大时, 化合物分子难溶于水。由方程 (4) 看到, $^2X_p^v$ 系数为正, 表明分子体积增大时, 疏水性增强。

通常, 有机物的理化性质取决于分子中疏水部分和亲水部分^[10]。对于疏水性物质, 色散作用可以成为控制分子性质的主要因素, 可用简单分子连接性指数表征。但由于 15 种芳香醛酮化合物具有多样的取代基团, 它们的结构变化范围较广。如一些化合物具有氨基、羟基等亲水性基团, 需要考虑非色散作用的贡献, 包括偶极/偶极、静电/偶极、氢键以及电荷转移作用等。因此, 提出非色散力因子 Y 这个参数^[11]:

$$Y = X_{np} - X$$

式中, Y 为非色散力因子, X_{np} 为构造分子的分子连接性指数 (构造分子是指用碳原子代替原分子中的强极性基团中的氮、氧而组成的分子), X 为原子的分子连接性指数。

表 2 化合物的分子连接性指数
Table 2 Molecular connectivity indices for 15 compounds

No. (同表 1)	1	2	3	4	5	6	7	8
$^2X_p^v$	2.4986	2.4232	2.2847	2.1428	2.1031	3.1150	2.4826	1.8660
$^4X_p^v$	0.8103	0.7883	0.8257	0.7178	0.6961	1.3073	1.0244	0.6138
2Y	0.6432	0.6432	0.9651	0.8872	0.9623	0.6601	0.6298	0.9061
No. (同表 1)	9	10	11	12	13	14	15	
$^2X_p^v$	2.0491	2.2371	1.7128	1.7094	2.2780	2.6815	2.3175	
$^4X_p^v$	0.7675	0.8389	0.5981	0.5529	0.8751	0.9922	0.0039	
2Y	0.9188	1.4417	0.6298	0.6297	1.0864	0.6084	1.0051	

引入非色散力因子 Y 进行回归分析, 其相关方程如下:

$$\lg S_w = -0.056 - 2.5795 \cdot ^4X_p^v + 0.588^2 Y \quad (5)$$

($n = 15$, $r = 0.9324$, $SE = 0.2046$)

$$\lg K_{ow} = -0.1098 + 1.0774 \cdot ^2X_p^v + 0.783^2 Y \quad (6)$$

$$(n = 15, r = 0.8925, SE = 0.2317)$$

从方程 (5), (6) 可以看出, 引入 Y 项, 相关效果大大提高. 因此, 非色散力因子 Y 是表达含强极性基团分子的非色散作用的有效参数.

综上所述, 用分子连接性指数预测芳香族醛酮化合物的 S_w 和 K_{ow} 是可行的. 同时引入非色散力因子 Y , 对含强亲水基团化合物的水溶解度和分配系数的预测起重要作用.

参 考 文 献

- [1] 王连生, 有机污染化学. 北京: 科学出版社, 1990, pp3—72
- [2] Hansch C, Dunn W J, Linear Relationships between Lipophilic Character and Biological Activity of Drugs. *J. Pharm. Sci.*, 1972, **61** (1): 1—19
- [3] Kier L M, Hall L H, Molecular Connectivity in Chemistry and Drug Research. Academic Press, New York, 1976
- [4] Kier L M, Hall L H, Molecular Connectivity in structure-Activity Analysis, Academic Press, New York, 1986
- [5] Randic M, On Characterization of Molecular Branching. *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, **97**: 6609
- [6] Murray W J, Hall L H, Molecular Connectivity III: Relationship to Partition Coefficients. *J. Pharm. Sci.*, 1975, **64**: 1978—1981
- [7] Nirmalakhnadan N N, Speece R E, Prediction of Aqueous Solubility of Organic Chemicals Based Molecular Structure 2. Application to PNAs, PCBs, PCDDs. *Environ. Sci. Tech.*, 1989, **23**: 708—713
- [8] OECD. OECD Guideline for Testing of Chemicals. Paris, 1987
- [9] 王连生, 支正良编, 分子连接性与分子结构—活性. 北京: 中国环境科学出版社, 1992
- [10] 戴树桂, 宋仁高, 分子连接性指数法研究. 中国环境科学, 1992, **12**: 333—337
- [11] Bahnick D A, Doucette W J, Use of Molecular Connectivity Indices to Estimate Soil Sorption Coefficients for Organic Chemicals. *Chemosphere*, 1988, **17**: 1703—1715

1998 年 2 月 11 日收到.

DETERMINATION AND ESTIMATION OF WATER SOLUBILITY AND n -OCTANOL/WATER PARTITION COEFFICIENT FOR SUBSTITUTED AROMATIC KETONE AND ALDEHYDE

Ding Yanbin Cao Jiasheng Wang Liansheng

(State Key Laboratory of Pollution Control and Resource Reuse,

Department of Environmental Sciences and Engineering, Nanjing University, Nanjing, 210093)

ABSTRACT

Shake-flask method was used to determine water solubility (S_w) and n -octanol/water partition coefficient (K_{ow}) for 15 substituted aromatic ketone and aldehyde. The result showed that the n -octanol/water partition coefficients were correlated with water solubility. Molecular connectivity indices (MCIs) method has been used to established correlation equations. The estimated value were well fitted with observed.

Keywords: QSAR, wter solubility, n -octanol/water partition coefficient, MCIs.