

蒽和5-甲基蒽的 ab initio 计算*

张大仁

(中国科学院生态环境研究中心, 北京)

摘 要

湾区非角环上的甲基取代能大大增加多环芳烃的致癌性,量子化学的从头计算(ab initio)指出,5-甲基蒽C1—C2键的电子性质有利于在此键发生亲电反应,电子密度分布图说明5-甲基蒽在C1—C2键周围的电子密度明显大于蒽相应部分的电子密度,这也利于亲电试剂的进攻,因而在代谢过程中,5-甲基蒽容易在此位置发生亲电氧化形成环氧化物,进而形成终致癌剂,这就使5-甲基蒽的致癌性比蒽大大增强。

关键词: 蒽; 致癌性; 终致癌剂; 角环; 湾区; 从头计算。

一、引 言

多环芳烃是环境中广泛存在的一类潜在致癌物,人们对这类化合物进行了大量的研究. 硝基和甲基取代的多环芳烃也是一类广泛存在的潜在致癌物^[1], 并已受到普遍重视^[2]. 但不是所有的甲基取代衍生物都是致癌剂, 而湾区非角环上的甲基取代却能大大增强致癌性^[1, 3, 4]. 如蒽本身是弱致癌的^[5], 而5-甲基蒽是与苯并(a)芘同一水平的强致癌剂^[1, 6]. 对于多环芳烃致癌机理的量子化学计算研究, 一直有不少人在进行, 国内也有人用半经验的 CNDO^[7] 和从头算法^[8] 研究了苯并(a)芘二醇环氧化物的构象效应. 我们用量子化学从头计算方法研究了湾区甲基效应, 对蒽和5-甲基蒽进行了计算, 并给出了湾区角环部分的电子密度分布图, 从而解释了5-甲基蒽强致癌性的原因.

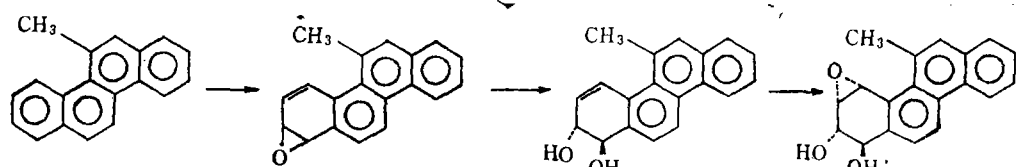
二、计算方法

我们采用的程序是 Gaussian 80 从头计算程序, 选择极小基组 STO-3G 进行计算. 电子密度计算采用自编程序. 蒽的几何参数取自 X-ray 数据^[9], 5-甲基蒽也取自 X-ray 衍射数据^[10], 但由于此化合物的晶体非对称单元中含有有序和无序两种分子, 我们只选取有序分子的几何参数进行了计算.

三、结果和讨论

实验证明, 无论是蒽还是5-甲基蒽, 其代谢过程是基本相同的, 都是生成终致癌剂(二醇环氧化物)^[6, 11, 12], 即分别代谢为反式-1, 2-二羟基-3, 4-环氧-1, 2, 3, 4-四氢蒽和反式-1, 2-二羟基-3, 4-环氧-1, 2, 3, 4-四氢5-甲基蒽. 以5-甲基蒽为例, 其步骤如下:

* 国家自然科学基金资助课题



由此可知, 对于多环芳烃本身, 如我们所考虑的蒎和5-甲基蒎, 关键是1、2位要容易发生亲电氧化生成环氧化物. 因此我们将从电子密度和数值结果来讨论蒎和5-甲基蒎此位置的反应性.

1. 电子密度分布

亲电反应显然与电子密度有直接关系, 因此我们用所得分子轨道进行了电子密度分布的计算. 由于该计算是极其费时的, 我们只计算了湾区角环部分(5-甲基蒎是带甲基的湾区中的角环)的电子密度.

图1和图2为分子平面角环部分的电子密度等值线图. 单位为原子单位, 即每立方玻尔(a_0^3)的电子数. 由一些精确计算的简单分子的电子分布来推想, 我们的数值是偏低的. 在计算中我们发现在原子中心及其附近电子密度反而过高, 这很可能是由于在从头计算中, $2s$ 轨道用 $1s$ 形式的轨道组合而成, 因而在原子中心($r=0$), 以 $2s$ 轨道为基的部分对电子密度的贡献就不为零, 而是如 $1s$ 轨道那样, 在此点有最大值, 在此点的最近邻的值也偏大. 这样, 由于我们仅采用 STO-3G 基组, 没有对此有所校正, 使得离开原子中心的其它空间点的电子密度相应的就偏低一些. 如果采用扩展基组, 这个问题可以得到部分的改正, 但计算量就大大增加. 很多文献都指出, 对于比较相似体系的电子密度, 用极小基组仍然是有意义的.

由图1、图2可以看出, 两个角环电子密度分布最大不同的地方是 C1—C2 键. 从键级的数值结果看, 两种化合物 C1—C2 键的强度是相同的, 但电子密度与计算的键级并不完全一致. 由电子密度图得知 5-甲基蒎在此键区域电子密度大, 容易受到亲电氧的进攻, 因此在代谢过程中容易氧化成环氧化物.

对于考查 π 电子分布, 我们求得垂直于分子平面的电子密度分布, 就能基本了解 π 电子的分布(虽然 σ 电子在此平面也有分布, 但作为我们所考虑的体系的相互比较, 还是足够说明问题的). 计算沿 C1—C2 键垂直于分子平面的电子密度分布示于图 3.

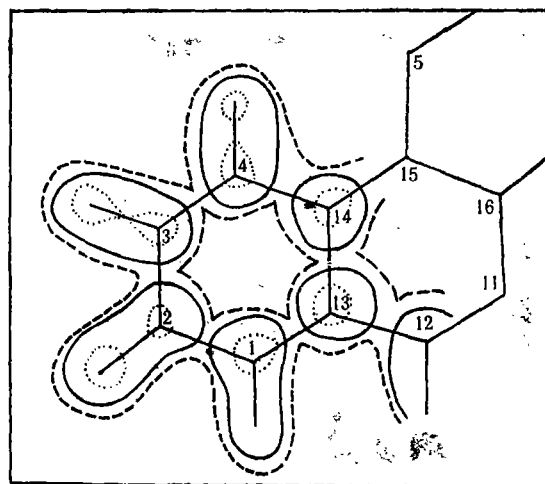


图1 蒎的角环部分电子密度等值线图
图中数字为原子编号, 密度值: ---为0.10, -为0.15,为0.25

Fig.1 Contour plot of electron densities of the angular ring of chryse-5-methyl (figures indicate serial number of the atoms)

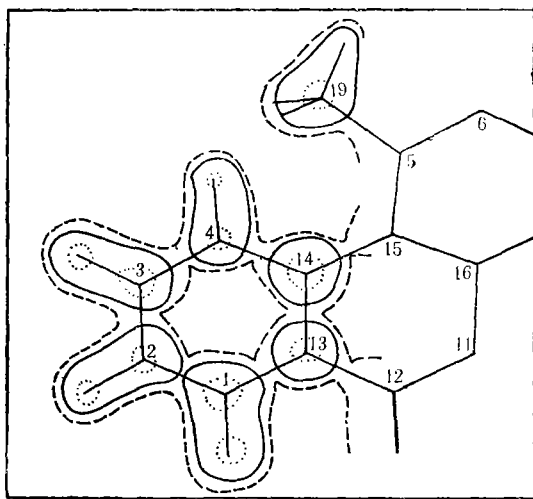


图2 5-甲基蒽的与甲基在同一湾区的角环部分的电子密度等值线图
Fig. 2 Contour plot of electron densities of the angular ring (in bay region with methyl) of 5-methylchrysene

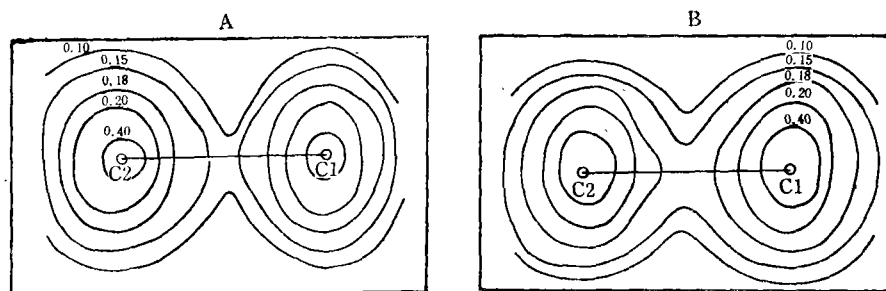


图3 沿 C1—C2 键的电子密度分布图

A、蒽 B、5-甲基蒽

Fig. 3 Electron density maps along C1,C2 bond in the plane perpendicular to molecular plane

A) chrysene, B) 5-methylchrysene

图3更加清楚地表明, 5-甲基蒽在C1—C2键的电子密度明显地高于蒽. 这样, 从 π 电子角度更加说明了5-甲基蒽容易在C1—C2键发生亲电氧化.

对于其它位置取代的甲基蒽也会使电子密度增加, 但增加明显的位置可能各不相同, 这需要由实验得到的分子结构进行计算才能确定. 另外, 有的甲基取代化合物阻止生成终致癌剂, 因此这些化合物即使容易代谢为二醇化合物, 也不可能有强的致癌性.

2. 数值结果

图4列出了蒽和5-甲基蒽的键级(即重叠集居数的2倍)和原子净电荷. 由于蒽是对称分子, 所以只列出半部份的数据. 由图4可以看出, 对于蒽和5-甲基蒽, C1—C2键都很强, 且几乎完全相等, 它们是所考虑的角环中最强的键, 这在一定程度上反映了电子密度较大, 从前面的电子密度图也可看出这一点, 因而都有可能在此键发生氧化生成环氧化物.

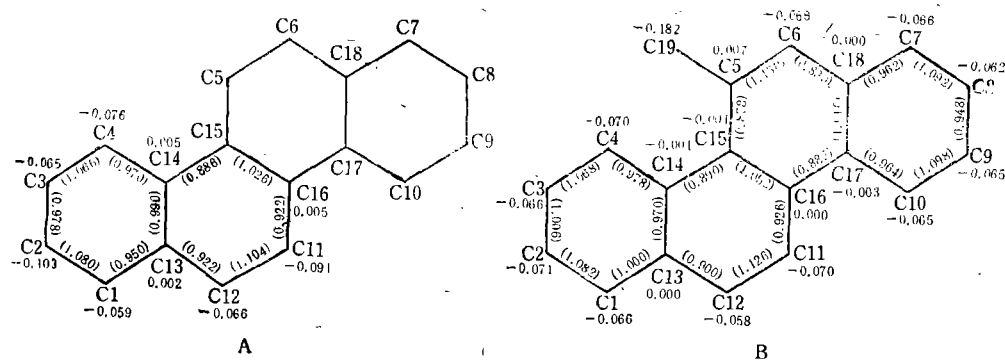


图4 原子净电荷和键级

A. 蒎 B. 5-甲基蒎

括号中数字为键级

Fig. 4 Atomic net charge and bond order (value in parentheses is bond order)

A) chrysenes, B) 5-methylchrysenes

但是, 多环芳烃反应主要是 π 电子起作用. 如果只考虑 π 电子, 由于我们把分子平面取为 $X-Y$ 平面, 那末 P_z 轨道的集居数就反映了 π 电子的分布. 表1列出了 P_z 轨

表1 P_z 轨道的重叠集居数Table 1 Overlap population of P_z orbitals

| 键 | C1—C13 | C1—C2 | C2—C3 | C3—C4 | C4—C14 | C14—C13 |
|-------|--------|-------|-------|-------|--------|---------|
| 蒎 | 0.085 | 0.129 | 0.088 | 0.133 | 0.079 | 0.096 |
| 5-甲基蒎 | 0.091 | 0.127 | 0.099 | 0.133 | 0.093 | 0.091 |

表2 P_z 轨道的轨道集居数Table 2 Orbital population of P_z orbitals

| 原子 | C1 | C2 | C3 | C4 | C14 | C13 |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 蒎 | 0.802 | 0.785 | 0.800 | 0.786 | 0.764 | 0.765 |
| 5-甲基蒎 | 0.790 | 0.786 | 0.774 | 0.789 | 0.764 | 0.766 |

道的重叠集居数, 表2列出了轨道集居数, 这些数值都表明5-甲基蒎的 π 电子趋向于均匀分布, 离域性增加. 这样在受到亲电的氧作用时, 5-甲基蒎的 π 电子容易发生转移而加速反应, 也就是有利于在代谢过程中氧化为环氧化合物.

从最高占有轨道系数也可以判断发生亲电反应的程度, 最高占有轨道系数的绝对值越大, 就越容易发生亲电反应. 对于代谢氧化开始位置C1和C2, 蒎的最高占有轨道在 P_z 轨道上的系数分别为0.252和0.102, 而5-甲基蒎分别为0.264和0.128, 这就说明5-甲基蒎容易在C1—C2被亲电的氧作用.

多环芳烃另一个反应活泼的位置为K区, 即C11—C12, 对蒎和5-甲基蒎, 最高占有轨道在这两个碳原子 P_z 轨道上的系数, 其平方和是完全相等的, 但 P_z 轨道的总集居数, 蒎为0.9972和1.0121, 而5-甲基蒎为0.9936和1.0072, 蒎稍大于5-甲基蒎, 而蒎的原子净电荷明显地负于5-甲基蒎, 这样蒎在代谢过程中就比较容易在K区形成环

氧化合物,从而减少了生成终致癌剂的可能性.当然,由图4可以看出蒽的C2原子的净电荷也明显地负于5-甲基蒽,但 P_z 轨道的总集居数之和是相等的.在多环芳烃的亲电加成反应中,首先应是 π 电子起主要作用,在判断亲电反应活性时, P_z 轨道集居数是一个比净电荷更好的参数,因此,蒽的C1和C2的净电荷更负不是一个决定性的因素.

5-甲基蒽有两个不同的湾区,上面只讨论了带甲基的湾区.不带甲基的湾区角环键级差别大,因而离域性较小;其次,在代谢的开始位置, π 电子集居数和原子净电荷数值都少一点,这是不利于发生氧化反应生成环氧物的.尤其是最高占有轨道系数,对C7和C8(不带甲基的湾区的代谢开始位置) P_z 轨道分别为0.224和0.121,而C1和C2分别为0.264和0.128.可见,带甲基的湾区角环在代谢过程中,具有明显的大于另一湾区的活性,实验也证明了这一点.5-甲基蒽在代谢为终致癌剂时,主要产物为1,2-二醇-3,4-环氧化合物.

总之,数值结果和电子密度分布图都表明,5-甲基蒽在代谢过程中,C1—C2键氧化为环氧化合物比蒽要容易得多.尽管实验上还没有对蒽和5-甲基蒽的代谢过程进行比较,但从蒽和苯并[a]芘的代谢过程的比较研究^[13]可以看出,蒽代谢为1,2-二氢二醇化合物的速率与苯并[a]芘代谢为7,8-二氢二醇化合物的速率之比为35:62.实验已经证明^[14],蒽的终致癌剂与湾区理论不完全相符,也具有较高的活性,只比苯并[a]芘的终致癌剂稍低一点,这不可能是蒽的弱致癌性的唯一根本原因.因此可以认为,蒽致癌性弱的重要原因之一就是代谢为二醇化合物较慢.由此可以推断,容易代谢为二醇化合物(或环氧化物)是5-甲基蒽致癌性达到与苯并[a]芘同一水平的一个重要原因.当然,致癌过程是极其复杂的.这里只讨论代谢的影响,并且只考虑代谢的第一步,对此问题仍需进一步做大量的工作.

四、结 论

1. 由两个互相垂直的平面上的电子密度分布可明显看出,5-甲基蒽在C1—C2之间的电子密度值要高一些,因此甲基的影响使C1—C2键区域电子密度增加,有利于发生亲电氧化生成环氧化物.

2. 5-甲基蒽的最高占有轨道在原子C1和C2的 P_z 轨道上的系数的绝对值明显大于蒽,根据前线轨道理论的观点,甲基的影响将有利于在C1—C2键发生亲电加成.

3. 对于C1—C2键,虽然两种化合物的键级相同,但由于甲基的影响,使电子离域性变大,故5-甲基蒽容易被亲电的氧作用.

4. 5-甲基蒽的两个湾区,带甲基的湾区角环更容易发生代谢氧化.

徐晓白教授在工作中给予指导和支持,北京大学徐小杰同志提供 Gaussian 80 程序,在此一并深表感谢.

参 考 文 献

- [1] Hecht S S *et al.* Polycyclic hydrocarbons and carcinogenesis. Washington D C, American Chemical Society, 1985, 85
- [2] Dipple A. Chemical Carcinogens. Washington D C, American Chemical Society, 1976: 245
- [3] DiGiovanni J *et al.* *Carcinogenesis*, 1983, 4: 403
- [4] Iyer R P *et al.* *Cancer Res*, 1980, 40: 1073
- [5] Sims P *et al.* Polycyclic hydrocarbons and cancer, Vol 3. New York: Academic, 1983: 117
- [6] Hecht S S *et al.* *J Natl Cancer Inst*, 1974, 52: 1121
- [7] 白迺彬等. 分子科学学报, 1982, 2: 97
- [8] 陈凯先等. 分子科学学报, 1983, 8: 1
- [9] Burns D M *et al.* *Proc R Soc London Ser A*, 1960, 257: 491
- [10] Kashino S *et al.* *Acta Cryst*, 1984, C40: 536
- [11] Hodgson R M *et al.* *Carcinogenesis*, 1983, 4: 1153
- [12] Hecht S S *et al.* *Cancer Res*, 1982, 42: 1239
- [13] Vyas K P *et al.* Polynuclear aromatic hydrocarbons. Columbus: Battelle press, 1982: 859
- [14] Harvey R G *et al.* *Carcinogenesis: Fundamental mechanisms and environmental effects*. Holland: D Reidel publishing Company, 1980: 13

1987年1月4日收到

AB INITIO COMPUTATIONS OF CHRYSENE AND 5-METHYLCHRYSENE

Zhang Daren

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

ABSTRACT

The substitution of a methyl group on a nonbenzo bay-region site of a polycyclic aromatic hydrocarbon can greatly enhance its carcinogenic activity. Ab initio computations of chrysene and 5-methylchrysene show that the electron properties of C₁-C₂ bond of 5-methylchrysene are favorable for an electrophilic reaction. Electron density maps indicate that electron density around C₁-C₂ bond of 5-methylchrysene is higher than that of the similar part of chrysene, which also shows that the C₁-C₂ bond of 5-methylchrysene attacked by electrophilic agent more easily. Therefore, 5-methylchrysene is easily oxidized to form an epoxide in C₁-C₂ bond and to form an ultimate carcinogen during metabolism. These effects result in much higher carcinogenicity of 5-methylchrysene than that of chrysene.

Keywords: chrysene; 5-methylchrysene; carcinogenicity; carcinogen; abinitio; angular ring; bay region.