

多溴联苯醚气相色谱相对保留时间的 定量结构-活性关系

吴志渊, 薛秀玲, 邱其俊

(华侨大学 化工学院, 福建 厦门 361021)

摘要: 运用 Gaussian 03W 对 209 种多溴联苯醚(PBDEs)在 B3LYP/6-31G* 水平上进行结构优化. 应用偏最小二乘法(PLS)建立 PBDEs 的相对色谱保留时间(RRT)与分子结构参数的定量结构与活性关系(QSAR)模型, 并对 83 种未知的 PBDEs 的 RRT 进行预测. 实验结果表明:模型的累计交叉有效判别系数 Q_{cum}^2 为 0.931, 拟合相关系数平方 $R_{(cum)}^2$ 为 0.960, 预测值与实验值的残差范围为 $-0.083 \sim 0.168$, 模型具有较强的预测性; 分子总能量、次低占有轨道能量、电子空间广度、最低空轨道能量等量子化学参数对模型的贡献较大, 其变量投影性指标值(VIP)分别为 1.858, 1.741, 1.719, 1.712.

关键词: 多溴联苯醚; 定量构效关系; 相对色谱保留时间; 偏最小二乘法

中图分类号: O 621.2

文献标志码: A

多溴联苯醚(PBDEs)是一组溴原子数不同的联苯醚混合物, 有 209 种同系物. 因其阻燃率高、热稳定性好, 常被作为溴系阻燃剂, 广泛应用于化工、电器电子设备、家具等产品中^[1-3]. 目前, PBDEs 已在各种基质, 如沉积物、空气、水、哺乳动物、人血浆和母乳中被检出, 引起人们广泛的关注^[4-5]. PBDEs 的分析方法主要为气相色谱法和气相色谱-质谱法联用. 相对色谱保留时间(RRT)是色谱定性非常重要的热力学参数. 在一定温度下, RRT 为常数, 与色谱柱长度及内径等无关, 由化合物和固定相之间的弱作用力决定. PBDEs 属弱极性分子, 主要作用力表现为色散力. 影响色散力的主要结构因素是分子大小和空间形状. 分子的体积越大, 其变形性越大, 相应瞬间偶极越强, 其与固定相之间的色散力越大^[6], 即 RRT 值越大. 色散力主要由溶质分子中原子的净电荷、分子偶极矩、分子前线轨道能量等结构参数决定^[7]. 目前, 已有众多学者对 PBDEs 的分子结构与其 RRT 值的关系进行研究^[8-11]. 本文拟采用密度泛函理论算法中的 B3LYP 方法, 运用 Gaussian 03W 及偏最小二乘法(PLS)建立 PBDEs 与其 RRT 的分子结构参数的定量结构与活性关系(QSAR), 并对 126 种已知 PBDEs 和 83 种未知 PBDEs 的 RRT 值进行预测.

1 材料与方法

1.1 RRT 文献值的选取

209 种 PBDEs 的 RRT 数据, 如表 1 所示. 表 1 中:126 种 PBDEs 的 RRT 实验值取自 Peter 等^[8]的实验工作; 其他 83 种为待测 RRT 值的 PBDEs.

1.2 量子化学参数选取

采用 Hyper Chem 软件构图, 应用量子化学软件包 Gaussian 03W 在 B3LYP/6-31* G(d)理论水平下对 209 种 PBDEs 分子进行无对称性限制几何全优化, 获得建模参数. 以 RRT 为因变量, 选择考察了 22 个量子化学参数在内的 23 个自变量:次高占有轨道能量(E_{NHOMO});最高占有轨道能量(E_{HOMO});最低空轨道能量(E_{LUMO});次低空轨道能量(E_{NLUMO});电子空间广度(R_e);分子偶极矩(μ);分子总能量(E_T);

1,1'号碳原子与氧原子的键长($R_{C_1-O}, R_{O-C_{1'}}$);原子的带电量($Q_{C_1}, Q_{C_2}, Q_{C_3}, Q_{C_4}, Q_{C_5}, Q_{C_6}, Q_O, Q_{C_{1'}}, Q_{C_{2'}}, Q_{C_{3'}}, Q_{C_{4'}}, Q_{C_{5'}}, Q_{C_{6'}}$).此外,还考察了 $E_{LUMO} - E_{HOMO}$ 前线轨道能量组合.

1.3 模型的优化建立

应用 Simca-P(version 11.5)进行 PLS 分析建模,采用外部样本预测检验法对模型进行检验,即将 126 个已知 RRT 的 PBDEs 样本数按 5 : 1 分为模型训练组(105 个)和模型检验组(21 个).采用偏最小二乘法进行回归分析,采用截尾的方式选用前 h 个成分建立回归模型, h 通过交叉有效性判别 Q^2_h 来确定.当 $Q^2 > 0.097\ 5$,该主成分有意义;当累计交叉有效性判别系数 $Q^2_{cum} > 0.5$,模型预测可靠性较好.综合采用 Q^2_{cum} 与拟合相关系数平方 R^2_{cum} 来评价模型的优劣,在建模过程中剔除对建模无贡献作用的变量,以提高 QSAR 模型的预测能力和拟合效果. PBDEs 的 RRT 实验值(RRT_{exp})和预测值(RRT_{th}),如表 1 所示.表 1 中: * 为模型训练组的样本; # 为模型检验组的样本;未标符号的为待预测样本;残差为实验值与预测值之差.

表 1 PBDEs 的 RRT 实验值和预测值
Tab.1 Experimental and predicted values of the RRT of PBDEs

编号	化合物	取代基位置	RRT_{exp}	RRT_{th}	残差
1*	BDE-1	2	0.095	-0.058	0.153
2#	BDE-2	3	0.097	-0.069	0.166
3*	BDE-3	4	0.099	-0.069	0.168
4*	BDE-4	2,2'	0.133	0.088	0.045
5	BDE-5	2,3	—	0.090	—
6*	BDE-6	2,3'	0.133	0.098	0.035
7#	BDE-7	2,4	0.133	0.060	0.073
8*	BDE-8	2,4'	0.139	0.106	0.033
9*	BDE-9	2,5	0.129	0.071	0.058
10*	BDE-10	2,6	0.123	0.051	0.072
11*	BDE-11	3,3'	0.137	0.137	0.000
12*	BDE-12	3,4	0.142	0.074	0.068
13*	BDE-13	3,4'	0.142	0.143	-0.001
14#	BDE-14	3,5	0.130	0.190	-0.060
15*	BDE-15	4,4'	0.147	0.088	0.059
16*	BDE-16	2,2',3	0.214	0.227	-0.013
17#	BDE-17	2,2',4	0.202	0.195	0.007
18*	BDE-18	2,2',5	0.191	0.210	-0.019
19*	BDE-19	2,2',6	0.187	0.203	-0.016
20*	BDE-20	2,3,3'	0.221	0.241	-0.020
21	BDE-21	2,3,4	—	0.227	—
22*	BDE-22	2,3,4'	0.231	0.249	-0.018
23	BDE-23	2,3,5	—	0.230	—
24	BDE-24	2,3,6	—	0.203	—
25*	BDE-25	2,3',4	0.204	0.204	0
26#	BDE-26	2,3',5	0.195	0.220	-0.025
27*	BDE-27	2,3',6	0.184	0.188	-0.004
28*	BDE-28	2,4,4'	0.214	0.209	0.005
29*	BDE-29	2,4,5	0.197	0.170	0.027
30*	BDE-30	2,4,6	0.174	0.162	0.012
31#	BDE-31	2,4',5	0.205	0.224	-0.019
32*	BDE-32	2,4',6	0.195	0.196	-0.001
33*	BDE-33	2,3',4'	0.214	0.239	-0.025
34*	BDE-34	2,3',5'	0.192	0.236	-0.044
35*	BDE-35	3,3',4	0.221	0.226	-0.005

续表

Continue table

编号	化合物	取代基位置	RRT _{exp}	RRT _{th}	残差
36 [*]	BDE-36	3,3',5	0.199	0.254	−0.055
37 [*]	BDE-37	3,4,4'	0.232	0.230	0.002
38 [*]	BDE-38	3,4,5	0.217	0.232	−0.015
39 [*]	BDE-39	3,4',5	0.208	0.257	−0.049
40 [*]	BDE-40	2,2',3,3'	0.355	0.354	0.001
41	BDE-41	2,2',3,4	—	0.342	—
42 [#]	BDE-42	2,2',3,4'	0.329	0.384	−0.055
43	BDE-43	2,2',3,5	—	0.347	—
44	BDE-44	2,2',3,5'	—	0.361	—
45	BDE-45	2,2',3,6	—	0.331	—
46 [*]	BDE-46	2,2',3,6'	0.299	0.302	−0.003
47 [*]	BDE-47	2,2',4,4'	0.313	0.348	−0.035
48 [*]	BDE-48	2,2',4,5	0.298	0.300	−0.002
49 [*]	BDE-49	2,2',4,5'	0.294	0.323	−0.029
50 [*]	BDE-50	2,2',4,6	0.272	0.295	−0.023
51 [*]	BDE-51	2,2',4,6'	0.289	0.316	−0.027
52	BDE-52	2,2',5,5'	—	0.331	—
53 [*]	BDE-53	2,2',5,6	0.264	0.282	−0.018
54	BDE-54	2,2',6,6'	—	1.036	—
55 [*]	BDE-55	2,3,3',4	0.341	0.361	−0.020
56	BDE-56	2,3,3',4'	—	0.378	—
57	BDE-57	2,3,3',5	—	0.361	—
58 [*]	BDE-58	2,3,3',5'	0.321	0.320	0.001
59	BDE-59	2,3,3',6	—	0.337	—
60	BDE-60	2,3,4,4'	—	0.369	—
61	BDE-61	2,3,4,5	—	0.369	—
62 [*]	BDE-62	2,3,4,6	0.287	0.336	−0.049
63	BDE-63	2,3,4',5	—	0.364	—
64	BDE-64	2,3,4',6	—	0.348	—
65	BDE-65	2,3,5,6	—	0.346	—
66 [#]	BDE-66	2,3',4,4'	0.328	0.314	0.014
67 [*]	BDE-67	2,3',4,5	0.303	0.288	0.015
68 [*]	BDE-68	2,3',4,5'	0.294	0.277	0.017
69 [*]	BDE-69	2,3',4,6	0.268	0.303	−0.035
70	BDE-70	2,3',4',5	—	0.351	—
71 [*]	BDE-71	2,3',4',6	0.299	0.307	−0.008
72 [*]	BDE-72	2,3',5,5'	0.281	0.342	−0.061
73 [*]	BDE-73	2,3',5,6	0.266	0.281	−0.015
74 [#]	BDE-74	2,4,4',5	0.319	0.288	0.031
75 [*]	BDE-75	2,4,4',6	0.290	0.309	−0.019
76 [*]	BDE-76	2,3',4,5'	0.322	0.392	−0.070
77 [*]	BDE-77	3,3',4,4'	0.355	0.363	−0.008
78 [*]	BDE-78	3,3',4,5	0.334	0.367	−0.033
79 [#]	BDE-79	3,3',4,5'	0.321	0.352	−0.031
80 [*]	BDE-80	3,3',5,5'	0.289	0.372	−0.083
81 [*]	BDE-81	3,4,4',5	0.350	0.341	0.009
82	BDE-82	2,2',3,3',4	—	0.461	—
83	BDE-83	2,2',3,3',5	—	0.472	—

续表

Continue table

编号	化合物	取代基位置	RRT _{exp}	RRT _{th}	残差
84	BDE-84	2,2',3,3',6	—	0.447	—
85 [*]	BDE-85	2,2',3,4,4'	0.486	0.454	0.032
86 [*]	BDE-86	2,2',3,4,5	0.462	0.487	−0.025
87 [*]	BDE-87	2,2',3,4,5'	0.460	0.457	0.003
88 [*]	BDE-88	2,2',3,4,6	0.423	0.470	−0.047
89	BDE-89	2,2',3,4,6'	—	0.453	—
90	BDE-90	2,2',3,4',5	—	0.495	—
91	BDE-91	2,2',3,4',6	—	0.465	—
92	BDE-92	2,2',3,5,5'	—	0.446	—
93	BDE-93	2,2',3,5,6	—	0.482	—
94	BDE-94	2,2',3,5,6'	—	0.463	—
95	BDE-95	2,2',3,5',6	—	0.393	—
96	BDE-96	2,2',3,6,6'	—	0.418	—
97 [#]	BDE-97	2,2',3,4',5'	0.457	0.499	−0.042
98 [*]	BDE-98	2,2',3,4',6'	0.414	0.538	−0.124
99 [*]	BDE-99	2,2',4,4',5	0.433	0.455	−0.022
100 [*]	BDE-100	2,2',4,4',6	0.405	0.423	−0.018
101 [#]	BDE-101	2,2',4,5,5'	0.410	0.418	−0.008
102 [*]	BDE-102	2,2',4,5,6'	0.396	0.404	−0.008
103 [*]	BDE-103	2,2',4,5',6	0.369	0.392	−0.023
104 [*]	BDE-104	2,2',4,6,6'	0.369	0.378	−0.009
105 [*]	BDE-105	2,3,3',4,4'	0.506	0.477	0.029
106 [*]	BDE-106	2,3,3',4,5	0.469	0.480	−0.011
107	BDE-107	2,3,3',4',5	—	0.489	—
108 [*]	BDE-108	2,3,3',4,5'	0.461	0.470	−0.009
109 [*]	BDE-109	2,3,3',4,6	0.417	0.447	−0.030
110	BDE-110	2,3,3',4',6	—	0.471	—
111	BDE-111	2,3,3',5,5'	—	0.474	—
112	BDE-112	2,3,3',5,6	—	0.487	—
113	BDE-113	2,3,3',5',6	—	0.432	—
114 [*]	BDE-114	2,3,4,4',5	0.491	0.508	−0.017
115 [*]	BDE-115	2,3,4,4',6	0.442	0.480	−0.038
116 [*]	BDE-116	2,3,4,5,6	0.444	0.477	−0.033
117	BDE-117	2,3,4',5,6	—	0.491	—
118 [#]	BDE-118	2,3',4,4',5	0.457	0.435	0.022
119 [*]	BDE-119	2,3',4,4',6	0.414	0.422	−0.008
120 [*]	BDE-120	2,3',4,5,5'	0.414	0.419	−0.005
121 [*]	BDE-121	2,3',4,5',6	0.371	0.423	−0.052
122	BDE-122	2,3,3',4',5'	—	0.451	—
123 [*]	BDE-123	2,3',4,4',5'	0.462	0.469	−0.007
124 [*]	BDE-124	2,3',4',5,5'	0.443	0.480	−0.037
125 [#]	BDE-125	2,3',4',5',6	0.424	0.407	0.017
126 [*]	BDE-126	3,3',4,4',5	0.495	0.486	0.009
127 [*]	BDE-127	3,3',4,5,5'	0.454	0.469	−0.015
128 [*]	BDE-128	2,2',3,3',4,4'	0.677	0.594	0.083
129	BDE-129	2,2',3,3',4,5	—	0.602	—
130	BDE-130	2,2',3,3',4,5'	—	0.576	—
131 [#]	BDE-131	2,2',3,3',4,6	0.586	0.577	0.009

续表

Continue table

编号	化合物	取代基位置	RRT _{exp}	RRT _{th}	残差
132	BDE-132	2,2',3,3',4,6'	—	0.571	—
133	BDE-133	2,2',3,3',5,5'	—	0.590	—
134	BDE-134	2,2',3,3',5,6	—	0.602	—
135	BDE-135	2,2',3,3',5,6'	—	0.589	—
136	BDE-136	2,2',3,3',6,6'	—	0.545	—
137	BDE-137	2,2',3,4,4',5	—	0.573	—
138*	BDE-138	2,2',3,4,4',5'	0.617	0.579	0.038
139*	BDE-139	2,2',3,4,4',6	0.577	0.611	−0.034
140*	BDE-140	2,2',3,4,4',6'	0.588	0.593	−0.005
141*	BDE-141	2,2',3,4,5,5'	0.585	0.594	−0.009
142*	BDE-142	2,2',3,4,5,6	0.598	0.613	−0.015
143	BDE-143	2,2',3,4,5,6'	—	0.569	—
144*	BDE-144	2,2',3,4,5',6	0.531	0.562	−0.031
145	BDE-145	2,2',3,4,6,6'	—	0.545	—
146	BDE-146	2,2',3,4,5,5'	—	0.596	—
147	BDE-147	2,2',3,4,5,6	—	0.609	—
148	BDE-148	2,2',3,4,5,6'	—	0.610	—
149	BDE-149	2,2',3,4,5',6	—	0.545	—
150	BDE-150	2,2',3,4,6,6'	—	0.563	—
151	BDE-151	2,2',3,5,5',6	—	0.576	—
152	BDE-152	2,2',3,5,6,6'	—	0.564	—
153*	BDE-153	2,2',4,4',5,5'	0.560	0.542	0.018
154*	BDE-154	2,2',4,4',5,6'	0.517	0.503	0.014
155*	BDE-155	2,2',4,4',6,6'	0.496	0.514	−0.018
156 [#]	BDE-156	2,3,3',4,4',5	0.640	0.622	0.018
157	BDE-157	2,3,3',4,4',5'	—	0.588	—
158*	BDE-158	2,3,3',4,4',6	0.587	0.597	−0.010
159*	BDE-159	2,3,3',4,5,5'	0.590	0.602	−0.012
160*	BDE-160	2,3,3',4,5,6	0.590	0.620	−0.030
161*	BDE-161	2,3,3',4,5',6	0.535	0.572	−0.037
162	BDE-162	2,3,3',4',5,5'	—	0.602	—
163	BDE-163	2,3,3',4',5,6	—	0.605	—
164	BDE-164	2,3,3',4',5',6	—	0.542	—
165	BDE-165	2,3,3',5,5',6	—	0.559	—
166*	BDE-166	2,3,4,4',5,6	0.621	0.622	−0.001
167 [#]	BDE-167	2,3,4,4',5,5'	0.596	0.545	0.051
168*	BDE-168	2,3,4,4',5',6	0.548	0.496	0.052
169	BDE-169	3,3,4,4',5,5'	—	0.583	—
170	BDE-170	2,2',3,3',4,4',5	—	0.722	—
171	BDE-171	2,2',3,3',4,4',6	—	0.702	—
172	BDE-172	2,2',3,3',4,5,5'	—	0.703	—
173*	BDE-173	2,2',3,3',4,5,6	0.763	0.735	0.028
174	BDE-174	2,2',3,3',4,5,6'	—	0.679	—
175	BDE-175	2,2',3,3',4,5',6	—	0.678	—
176	BDE-176	2,2',3,3',4,6,6'	—	0.654	—
177	BDE-177	2,2',3,3',4,5',6'	—	0.712	—
178	BDE-178	2,2',3,3',5,5',6	—	0.683	—
179	BDE-179	2,2',3,3',5,6,6'	—	0.664	—

续表

Continue table

编号	化合物	取代基位置	RRT _{exp}	RRT _{th}	残差
180	BDE-180	2,2',3,4,4',5,5'	—	0.709	—
181 [#]	BDE-181	2,2',3,4,4',5,6	0.754	0.741	0.013
182 [*]	BDE-182	2,2',3,4,4',5,6'	0.697	0.697	0.000
183 [*]	BDE-183	2,2',3,4,4',5',6	0.687	0.705	−0.018
184 [*]	BDE-184	2,2',3,4,4',6,6'	0.666	0.652	0.014
185 [*]	BDE-185	2,2',3,4,5,5',6	0.702	0.664	0.038
186	BDE-186	2,2',3,4,5,6,6'	—	0.681	—
187	BDE-187	2,2',3,4',5,5',6	—	0.648	—
188	BDE-188	2,2',3,4',5,6,6'	—	0.685	—
189	BDE-189	2,3,3',4,4',5,5'	—	0.706	—
190 [#]	BDE-190	2,3,3',4,4',5,6	0.763	0.741	0.022
191 [*]	BDE-191	2,3,3',4,4',5',6	0.721	0.706	0.015
192 [*]	BDE-192	2,3,3',4,5,5',6	0.707	0.704	0.003
193	BDE-193	2,3,3',4',5,5',6	—	0.675	—
194	BDE-194	2,2',3,3',4,4',5,5'	—	0.819	—
195	BDE-195	2,2',3,3',4,4',5,6	—	0.765	—
196	BDE-196	2,2',3,3',4,4',5,6'	—	0.833	—
197	BDE-197	2,2',3,3',4,4',6,6'	—	0.786	—
198 [*]	BDE-198	2,2',3,3',4,5,5',6	0.853	0.813	0.040
199	BDE-199	2,2',3,3',4,5,5',6'	—	0.793	—
200	BDE-200	2,2',3,3',4,5,6,6'	—	0.794	—
201	BDE-201	2,2',3,3',4,5',6,6'	—	0.758	—
202	BDE-202	2,2',3,3',5,5',6,6'	—	0.780	—
203 [#]	BDE-203	2,2',3,4,4',5,5',6	0.855	0.853	0.002
204 [*]	BDE-204	2,2',3,4,4',5,6,6'	0.834	0.806	0.028
205 [*]	BDE-205	2,2',3,4,4',5,5',6	0.891	0.811	0.080
206 [*]	BDE-206	2,2',3,3',4,4',5,5',6	1.027	0.960	0.067
207 [#]	BDE-207	2,2',3,3',4,4',5,6,6'	1.001	0.911	0.090
208 [*]	BDE-208	2,2',3,3',4,5,5',6,6'	0.988	0.933	0.055
209 [*]	BDE-209	2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'	1.171	1.015	0.156

2 结果与分析

2.1 模型的建立

模型拟合参数,如表 2 所示.表 2 中:实验样本与有效成分的比例为 5 : 1,105 个样本选取第 3 个有效成分,即 h_3 .由表 2 可知:该模型的 Q^2_{cum} 为 0.931,远大于 0.5,包含了 48.7% 自变量 $R^2_{X(cum)}$ 的变异信息,对因变量 $R^2_{Y(cum)}$ 的解释能力高达 96.0%;模型的均方根误差 RMSEE 为 0.044(RMSEE 越接近 0,模型的准确性越高),说明模型具有较好的预测准确性.

表 2 模型拟合参数

Tab. 2 Fitting results of the model

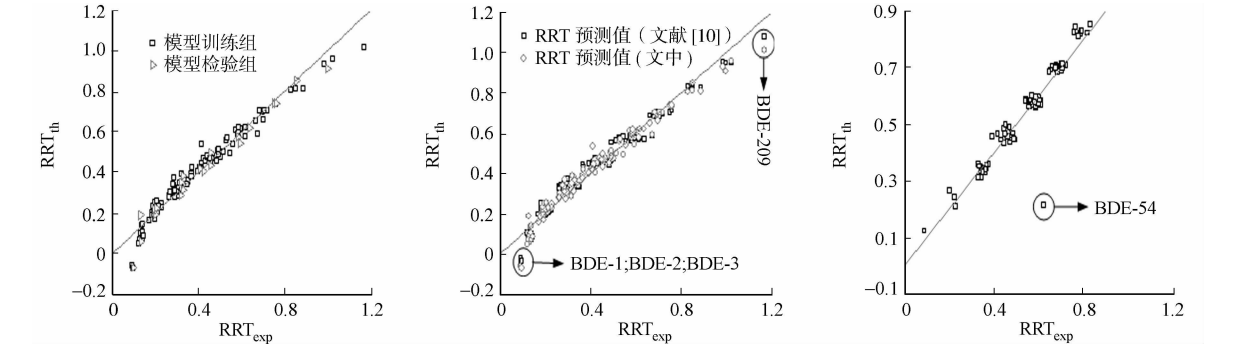
有效成分	R^2_X	$R^2_{X(cum)}$	R^2_Y	$R^2_{Y(cum)}$	Eig	Q^2	Q^2_{cum}
h_1	0.294	0.294	0.924	0.924	6.760	0.906	0.906
h_2	0.123	0.416	0.025	0.949	2.820	0.222	0.927
h_3	0.071	0.487	0.011	0.960	1.620	0.047	0.931

2.2 模型的验证

将模型检验组带入模型,实验值与预测值的残差范围为−0.060~0.166,说明所建模型预测能力较强.将 126 个已知样本的自变量带入模型,比较其预测值与实验值,结果如表 1,图 1(a)所示.

由表 1,图 1(a)可知:126 种 PBDEs 的 RRT 实验值(RRT_{exp})与预测值(RRT_{th})均分布在直线 $y=x$ 的两侧,溴取代数为 2~9 时,残差范围为-0.083~0.090,预测值与实验值的相关性较好.但一溴和十溴取代的 PBDEs,例如,BDE-1,BDE-2,BDE-3 和 BDE-209 的预测值与实验值偏离较大,残差范围为 0.153~0.168.文献[10]研究表明:一溴和十溴取代的 PBDEs 的预测值与实验值的残差较大(0.093~0.134),如图 1(b)所示.这可能是模型所含一溴和十溴的样本个数较少(3 个和 1 个),从而影响模型的预测结果^[12].

将 83 种未知的 PBDEs 的量子化学参数带入文中模型进行预测,其与文献[10]的对比结果,如表 1,图 1(c)所示.由图 1(c)可知:除 BDE-54 的预测值偏差较大,两种模型对 82 种 PBDEs 的 RRT 预测值相关性较好,相关系数 R^2 为 0.970. BDE-54 为 2,2',6,6' 位 Br 对称取代的 PBDEs,由于溴的取代可能会使 PBDEs 分子平面发生扭转,2,2' 或 6,6' 位处于两个苯环平面的中间,该位置是否被溴原子取代对 PBDEs 分子的平面结构影响较大,从而影响 BDE-54 的色谱行为,可能导致两种模型预测结果具有一定的偏差. BDE-54 准确的 RRT 值还有待进一步的实验验证.



(a) 已知 RRT 实验值与预测值 (b) 两种模型对已知 RRT 的比较 (c) 两种模型对未知 RRT 的比较
图 1 PBDEs 的 RRT 预测与验证

Fig. 1 Predicted and verified values of the RRT of PBDEs

2.3 RRT 影响因素的分析

以 RRT 为因变量建立的模型,如表 3 所示.表 3 列出了该模型的自变量(x)在方程中对应的系数(a)及相应的变量投影性指标值(VIP).所得回归模型为

$$Y(RRT) = a_1 \cdot x_1 + a_2 \cdot x_2 + a_3 \cdot x_3 + \cdots + C. \tag{1}$$

式(1)中: x 对应表 3 中的自变量; a 为各自变量对应的系数; C 为常数.

表 3 自变量在模型方程中的系数及其 VIP 值

Tab. 3 Variable importance in projection and variable coefficient in the model equation

x	VIP	a	x	VIP	a
E_T	1.857 830	$-9.081\ 470 \times 10^{-6}$	C_2	0.650 209	0.208 530 0
E_{NLUMO}	1.741 350	-2.548 990	C_5	0.598 301	0.082 650 1
R_e	1.719 330	$8.031\ 990 \times 10^{-6}$	C_4	0.564 856	0.088 051 1
E_{LUMO}	1.711 810	-2.064 410	C_{10}	0.561 315	0.102 581 0
E_{HOMO}	1.471 220	-2.422 940	C_{11}	0.535 524	0.148 919 0
$E_{LUMO} - E_{HOMO}$	1.365 100	-3.023 240	C_1	0.499 320	0.092 220 6
E_{NHOMO}	0.978 575	-0.426 086	$R_{(6,7)}$	0.416 409	1.121 500 0
O_7	0.931 453	2.194 400	C_8	0.410 945	-0.055 371 7
C_3	0.748 659	-0.047 351	C_6	0.356 116	0.057 346 0
C_{13}	0.732 720	0.123 097	$R_{(7,8)}$	0.346 004	-1.936 510 0
C_9	0.721 568	0.171 257	C_{12}	0.315 795	0.136 394 0
u	0.720 462	0.005 507	常数	—	2.294 360 0

在 PLS 建模中,VIP 是一个反应自变量重要性相对大小的参数,自变量的 VIP 值越大,该自变量对因变量的影响越大.由表 3 可知: E_T , E_{NLUMO} , R_e , E_{LUMO} 的 VIP 值分别为 1.858,1.741,1.719,1.712,远高于其他自变量的 VIP 值,说明这 4 个自变量对 PBDEs 的 RRT 有着重要的控制作用.

在色谱分配过程中,溶质在流动相和固定相间的分配,是溶质分子和两个相中分子间的作用力所致,会影响其 RRT 值. 这些作用力包括偶极间定向作用,诱导,氢键和电子对供体-电子对受体作用等.

E_T 在一定程度上可以反映分子的体积,体积越大,越趋向于弱极性的有机相中^[13],在有机相中的停留时间越长,其 RRT 值越大. 一溴取代至十溴取代的 PBDEs 的 E_T (平均值)分别为 $-3\ 109, -5\ 680, -8\ 251, -10\ 822, -13\ 394, -15\ 965, -18\ 536, -21\ 107, -23\ 678, -26\ 249\ \text{eV} \cdot \text{mol}^{-1}$, 其 RRT(平均值)分别为 $0.097, 0.135, 0.205, 0.307, 0.437, 0.581, 0.718, 0.858, 1.005, 1.171$. 由此可知:随着溴取代数的增多, E_T 越低,分子体积越大,溶质同固定相的作用力增大, RRT 呈上升趋势.

R_e 是算式 $\int r^2 \rho(r) d(3r)$ 中算符 ρ 的特征值,在同系物中可用于表征不同分子间分子体积的大小关系. 分子体积越大,分子与分子间的非反应性色散作用越强,从而导致其在色谱固定相中的保留时间延长^[10],即 RRT 增大. 由表 1 可知:PBDEs 的同分异构体中,溴在醚键的邻位取代(即取代位置为 $2, 2', 6$ 或 $6'$)时,其相应的 RRT 较小,且邻位取代数越多,其 R_e , RRT 越小. 如二溴取代同系物中 BDE-10($2, 6$), BDE-4($2, 2'$), BDE-11($2, 3'$), BDE-13($3, 4'$)的 R_e 分别约为 $5\ 017, 5\ 306, 9\ 754, 10\ 848$, RRT 分别约为 $0.123, 0.133, 0.137, 0.142$. Sierra 等^[12]用 46 种 PBDEs 的邻位(*o*-)、间位(*m*-)、对位(*p*-)的取代基及偶极距(μ)和分子量的自然对数($\ln MW$)等分子描述符建立其 RRT 的模型,其结果表明:同系物中邻位取代数越多,其 RRT 越小. 曾小兰等^[14]的研究表明:PBDEs 同类物中溴在醚键的邻位取代,会引起 2 个苯环之间的扭转,减弱它们的共平面性,引起不同 PBDEs 分子的体积差异,即所谓的“邻位效应”. 这说明 PBDEs 的同分异构体中,Br 的邻位取代数越多,分子的体积越小,其变形性越大,相应瞬间偶极越强,其与固定相之间的色散力越弱,其 RRT 越小.

氢键是由价键和静电的贡献组成. E_{HOMO} 反映分子与其他分子作用时给出电子的能力, E_{LUMO} 反映分子在形成氢键时给出质子或接受电子的能力, E_{NLUMO} 反映分子进一步接受电子形成氢键的能力. E_{LUMO} 越低时, PBDEs 通过色谱柱时氢键和电荷转移的作用越大, RRT 值越大^[15]. 分子的色散力随分子间的距离增大而减小, $E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$ 与分子的半径有关,其值越大,分子间的距离越大,色散力越小^[13], RRT 越小. BDE-54 为 $2, 2', 6, 6'$ 取代,其 E_{LUMO} 值($-0.153\ 71$)最小,远远小于其他 208 种 PBDEs 的 E_{LUMO} 值(最小为 $-0.080\ 52$),其形成氢键的能力最强,即分子之间有很强的氢键作用. 因此, RRT 值(1.036)较大.

表 2 中: $E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$, R_e , E_{HOMO} 的系数为负, E_T , E_{NLUMO} , E_{LUMO} 的系数为正,说明 PBDEs 同系物随着 E_T , E_{NLUMO} , E_{LUMO} 的增大,或随着 $E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$, R_e , E_{HOMO} 的减小, PBDEs 的 RRT 随之增大.

3 结束语

文中所建模型的累计交叉有效判别系数 Q_{cum}^2 为 0.931 , 拟合相关系数平方 $R_{Y(\text{cum})}^2$ 为 0.960 , 具有较强的预测能力. 研究发现, E_T , E_{NLUMO} , E_{LUMO} , R_e 对 PBDEs 的 RRT 有着重要的影响. 随着 E_T 的减小, R_e 的增大, 分子的体积也随之增大, 分子与分子间的非反应性色散作用越强, RRT 也越大; E_{NLUMO} , E_{LUMO} 越低, 分子在形成氢键时接受电子的能力越强, 色散力越强, 故 RRT 越大.

参考文献:

- [1] HITES R A. Polybrominated diphenyl ethers in the environment and in people: A meta-analysis of concentrations [J]. Environmental Science and Technology, 2004, 38(4): 945-956.
- [2] 刘艺凯, 唐建辉, 潘晓辉, 等. 环境中多溴联苯醚分析方法的研究进展 [J]. 环境化学, 2012, 31(12): 1908-1915.
- [3] RAHMAN F, LANGFORD K H, SCRIMSHAW M D, et al. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants [J]. Science of Total Environment, 2001, 275(1/2/3): 1-17.
- [4] DODDER N G, STRAMDBER B, HITES R A, et al. Concentrations and spatial variations of polybrominated diphenyl ethers and several organochlorine compounds in fishes from the Northeastern United States [J]. Environ Sci Technol, 2002, 36(2): 146-151.
- [5] PALM A, COUSINS I T, MACKAY D, et al. Assessing the environmental fate of chemicals of emerging concern: A case study of the polybrominated diphenyl ethers [J]. Environ Pollut, 2002, 117(2): 195-213.

- [6] 金浩,王星皓,杨芬,等. 多溴联苯醚理化性质的定量构效关系[J]. 化工学报,2014,65(3):797-804.
- [7] 宋远志,张维光,尹起范,等. 酚类化合物在反相高效液相色谱中保留行为的理论分析[J]. 化学物理学报,2005,18(3):362-366.
- [8] PETER K,ADRIAN C,JACOB D B,et al. Retention-time database of 126 polybrominated diphenyl ether congeners and two bromkal technical mixtures on seven capillary gas chromatographic columns[J]. Chromatography A,2005,1065(2):239-249.
- [9] 王连生,韩朔葵. 有机物定量结构-活性相关[M]. 北京:中国环境科学出版社,1993:15-22.
- [10] 许惠英,张建英,王艳花,等. 多溴联苯醚定量结构-性质关系的分子表面静电势应用研究[J]. 环境科学,2008,29(2):398-408.
- [11] JIAO Long,XUE Zhi-wei,WANG Gang-feng,et al. QSPR study on the relative retention time of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) by using molecular distance-edge vector index[J]. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems,2014,137(15):91-96.
- [12] SIERRA R,MICHAEL G I. Predicting gas chromatographic retention times for the 209 polybrominated diphenyl ether congeners[J]. Journal of Chromatography A,2003,1016(2):235-248.
- [13] 李小林,荆国华,周作明,等. 多环芳烃沸点和辛醇/水分配系数的 QSPR 研究[J]. 计算机与应用化学,2010,27(4):528-531.
- [14] 曾小兰,柳红霞,刘红艳. 多氯联苯醚的结构参数和热力学性质的密度泛函理论研究[J]. 化学学报,2007,65(17):1797-1806.
- [15] 柳红霞. 部分有机污染物的定量结构色谱保留关系研究[D]. 桂林:桂林工学院,2007:71.

Quantitative Structure-Activity Relationships on Gas Chromatographic Relative Retention Time of Polybrominated Diphenyl Ethers

WU Zhi-yuan, XUE Xiu-ling, QIU Qi-jun

(College of Chemical Engineering, Huaqiao University, Xiamen 361021, China)

Abstract: In this paper, the molecular structure of all 209 polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) was optimized by using Gaussian 03W software at the B3LYP/6-31G^{*} level. Then quantitative structure-activity relationship (QSAR) between relative retention time (RRT) of PBDEs and the molecular structure parameters were correlated by partial least squares (PLS). The RRT of the 83 unknown PBDEs was also predicted. The results showed that the cross validation (Q_{cum}^2) and correlation coefficient of fitting ($R_{Y(cum)}^2$) of the optimized model RRT were 0.931 and 0.960 respectively. Residual range of predicted and experimental values was between -0.083 to 0.168, which indicates that the model has a strong predictive ability. Furthermore, there existed high correlation between molecular total energy, next lowest unoccupied molecular orbital, electronic spatial extent, lowest unoccupied molecular orbital and RRT of PBDEs, and their variable importance in projection (VIP) was 1.858, 1.741, 1.719 and 1.712 respectively, which took greater contribution to the model.

Keywords: polybrominated diphenyl ethers; quantitative structure-activity relationship; relative retention time; partial least square

(责任编辑:钱筠 英文审校:刘源岗)