

СВЯЗЬ МЕЖДУ СТРУКТУРОЙ И ТОКСИЧНОСТЬЮ ХЛОРЗАМЕЩЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В.С. ВОСКАНЯН, Ф.Р. ПЕТРОСЯН

Ереванский государственный экономический институт, 375025

“НП АОЗТ “Наирит”, 375007, Ереван

Хлорзамещенные соединения - токсичность - опасность - связь между структурой и токсичностью

Изучение взаимосвязи химической структуры и токсического действия имеет большое теоретическое и практическое значение, так как оно позволяет предсказать возможные токсические свойства ранее не изученных и вновь синтезируемых веществ, а также прогнозировать различные параметры токсичности, необходимые для гигиенического нормирования.

При этом под химической структурой понимается совокупность физических и химических характеристик веществ [1]. Многочисленными исследованиями установлена коррелятивная связь между физико-химическими показателями химических веществ и их токсическими свойствами [2, 4, 5, 7, 10].

Настоящее исследование посвящено изучению связи между структурой и токсичностью ранее не изученных хлорзамещенных соединений рядов бутана, применяемых в синтезе хлоропреновых каучуков.

Материал и методика. Токсикологические исследования проводили в лаборатории токсикологии НИЦ НПАОЗТ “Наирит” с целью разработки предельно допустимых концентраций (ПДК) в воздухе рабочей зоны и в атмосферном воздухе. Были изучены токсические свойства 9 хлорзамещенных соединений, являющихся целевыми, промежуточными и побочными продуктами синтеза хлоропреновых каучуков: 1-хлорбутадиен 1,3 (Л- хлоропрен, Л-ХП); 2,3-дихлорбутадиен-1,3 (ДХБД); 1,2,3-трихлорбутадиен-1,3 (ТХБД); 1,2,3-трихлорбутен-2 (1,2,3-ТХБ); 1,2,4-трихлорбутен-2 (1,2,4-ТХБ); 2,3,3- трихлорбутен-1 (2,3,3-ТХБ); 2,3,4- трихлорбутен-1 (2,3,4-ТХБ); 1,2,3,3- тетрахлорбутан (ТеХБан); 1,2,3,3,4- пентахлорбутен-1 (ПХБ). В ходе исследований были установлены среднесмертельные концентрации (LK_{50}), пороги однократного интегрального действия (Lim_{ac}), пороги хронического действия (Lim_{ch}), ПДК в воздухе рабочей зоны и на их основе рассчитаны коэффициенты возможности ингаляционного отравления (КВИО), зоны острого, хронического и биологического действий (Z_{oc} , Z_{ch} , Z_{bi}). При этом использованы 810 белых беспородных крыс массой 160-200 г и 270 белых мышей массой 17-20 г.

Физико-химические показатели исследуемых соединений (молекулярная масса, удельная масса, содержание хлора в молекуле, температура кипения, упругость паров, насыщающая концентрация, растворимость в воде, коэффициент распределения масло-вода, показатель преломления) были взяты из справочников. Корреляционный анализ показателей токсичности и физико-химических свойств проводили на ЭВМ ЕС-1046. Цифровой материал подвергали статистической обработке с применением корреляционно-дисперсионного анализа [6].

Результаты и обсуждение. Исследуемые вещества по LK_{50} и ПДК в основном высокотоксичные, реже умеренно токсичные (Л-ХП, ПХБ, ТеХБан) (табл. 1). По КВИО ДХБД является высокоопасным, остальные -

умеренно опасными соединениями, по Z_{ac} -ДХБД, 1,2,3-ТХБ и 2,3,4-ТХБ умеренно опасные, остальные- высокоопасные, по Z_{ch} -1,2,3-ТХБ и 1,2,4-ТХБ высокоопасные, остальные - чрезвычайно опасные, по Z_{bi} -2,3,4-ТХБ и ДХБД чрезвычайно опасные, ТХБД умеренно опасное, остальные высокоопасные соединения.

Таблица 1. Показатели токсичности и опасности хлорзамещенных соединений

№№ п/п	Название веществ	Показатели токсичности					Показатели опасности			
		ЛК ₅₀ , мг/м ³ , крысы	ЛК ₅₀ , мг/м ³ , мыши	Lim _{ac} , мг/м ³	Lim _{ch} , мг/м ³	ПДК _p , мг/м ³	КВНО	Z _{ac}	Z _{ch}	Z _{bi}
1.	Л-ХП	-	-	870	38.3	5.0	-	-	22.8	-
2.	ДХБД	2150	1680	45	1.6	0.1	115.5	37.3	32	1344
3.	ТХБД	445	633	69	5.4	0.1	4.1	6.5	14	82
4.	1,2,3-ТХБ	1595	1103	70	8.4	1.0	10.2	22.7	8.5	190
5.	1,2,4-ТХБ	385	522	34	3.3	0.1	23.2	8.5	10	117
6.	2,3,3-ТХБ	5426	3862	300	15	1.0	2.9	18	20	361
7.	2,3,4-ТХБ	1650	1170	49	0.5	0.1	110	34	100	2340
8.	ПХБ	-	-	2150	15	2.0	-	-	143	-
9.	ТеХБан	-	-	450	30	2.0	-	-	15	-

Примечание: * -насыщающие концентрации этих веществ не вызвали гибель животных, и соответственно отмеченные показатели опасности не могли быть определены.

Известно, что в гомологичных рядах токсичность возрастает с увеличением глубины хлорирования [7]. Судя по ЛК₅₀, это правило хорошо действует среди хлорбутadiens (табл. 1): ТХБД токсичнее ДХБД и Л-ХП. Однако по показателям опасности ТХБД уступает ДХБД.

Среди хлорзамещенных бутенов более глубокохлорированный ПХБ по всем показателям токсичности и опасности уступает трихлорбутенам. Среди самих трихлорбутенов, отличающихся друг от друга лишь местоположением атомов хлора и кратной связи, по ЛК₅₀ 1,2,4-ТХБ в несколько раз токсичнее своих структурных аналогов. Аналогичные парадоксальные явления описаны и в литературе [2, 9].

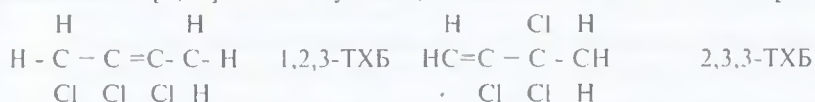
Для выявления причин перечисленных фактов проводили корреляционный анализ показателей токсичности и физико-химических констант. При этом установили хорошую корреляцию показателей токсичности хлорзамещенных бутadiens с их молекулярной массой ($r=0.82-0.86$), содержанием хлора ($r=0.89-0.94$), удельной массой ($r=0.81-0.87$), упругостью паров ($r=0.93-0.97$), насыщающей концентрацией ($r=0.90-0.94$) и растворимостью в воде ($r=0.93-0.98$).

У четырех трихлорбутенов показатели токсичности и опасности хорошо коррелировали с удельной массой ($r=0.69-0.91$), температурой кипения ($r=0.67-0.87$), упругостью паров ($r=0.67-0.99$), коэффициентом распределения масло/вода и показателем преломления ($r=0.71-0.97$).

Однако анализ коррелятивной связи между токсичностью и физико-химическими показателями также не выявляет причину различной степени токсичности четырех трихлорбутенов, имеющих различное местоположение атомов хлора и кратной связи в молекуле. Данные литературы указывают на

важную роль места локализации галогена в молекуле в вопросе токсичности [2,11,12]. Известно также, что молекулы взаимодействуют с другими молекулами в основном своими терминальными группами [3].

Анализ структурных особенностей трихлорбутенов показывает, что у самого токсичного из них 1,2,4-ТХБ атомы хлора расположены у терминальных углеродов и находятся в аллильном положении к кратной связи, что, по литературным данным, также придает соединению высокую реакционную способность [3,11]. В молекуле 1,2,3-ТХБ только один атом хлора находится



в терминальном положении, а остальные два — внутри углеродной цепи, чем фактически можно объяснить его слабую токсичность по сравнению с 1,2,4-ТХБ.

Судя по структуре 2,3,4-ТХБ, у которого атом хлора в терминальной хлорметильной группе в неаллильном положении, он должен быть менее токсичен, чем первые два соединения. Однако по результатам наших исследований он токсичнее даже 1,2,3-ТХБ. Причиной высокой токсичности 2,3,4-ТХБ, видимо, является метаболическая активация его в организме. Показано, что это соединение, как ненасыщенное, метаболизируется энзимным путем. При этом атом хлора, локализованный у второго углерода, мигрирует через двойную связь к первому, образуя на этом конце молекулы вторую активную хлорметильную группу [8].

У наименее токсичного из трихлорбутенов — 2,3,3-ТХБ исходная молекула не содержит терминальных хлорметильных групп, хотя в организме он также подвергается метаболической активации, образуя у первого углерода хлорметильную группу. Однако атом хлора в этой группе оказывается в неаллильном положении, чем и обусловлена меньшая активность этого соединения по сравнению с 1,2,3-ТХБ, в молекуле которого терминальный атом хлора в аллильном положении. Немаловажную роль в малотоксичности 2,3,3-ТХБ играет и то обстоятельство, что в его молекуле в положении 3 имеются два атома хлора, которые являются в биологическом отношении пассивными галогенами [2].

Близкий по структуре с трихлорбутанами ПХБ, имея в молекуле по сравнению с ними на два атома хлора больше, а также две терминальные хлорметильные группы, уступает по всем токсикометрическим показателям трихлорбутенам. Слабую токсичность ПХБ, вероятно, можно объяснить как наличием в его молекуле в положении 3 двух атомов хлора, так и перегруппировкой атомов хлора в терминальное положение при метаболизме и ослаблением реакционной способности хлорметильных терминальных групп.

Слабую токсичность ТеХБан можно объяснить как его насыщенностью

(отсутствием кратной связи в молекуле), так и наличием всего одной хлорметильной терминальной группы, и то в неаллильном положении, а также нахождением в положении 3 двух атомов хлора.

Таким образом, исследуемые хлорзамещенные соединения, имеющие одинаковую длину углеродной цепи, но различную структуру молекул, отличающиеся по насыщенности, глубине хлорирования, местонахождением кратной связи и атомов хлора в молекуле, которые в целом обуславливают различные физико-химические характеристики, проявляют различную биологическую активность (токсичность и опасность). Важное значение в токсичности исследуемых трихлорбутенов имеют наличие и количество терминальных хлорметильных групп, их расположение по отношению к кратной связи (аллильность). Степень насыщенности и глубина хлорирования играют меньшую роль в биологической активности исследуемых хлорзамещающих соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Василенко Н.И., Халепю А.И.* В кн.: Профилактическая токсикология. Сб. учебно-метод. материалов. 1, 126-138, М., 1984.
2. *Гижларян М.С.* Автореф. докт. дисс., Киев, 1985.
3. *Лос К.* Синтетические яды. М., 1963.
4. *Люблина Е.И.* Гиг. тр. и проф. забол., 4, 37-40, 1973.
5. *Лященко В.И., Чекаль В.И.* Гиг. и сан., 1, 58-60, 1987.
6. *Мерков А.М., Поляков Л.Е.* Санитарная статистика Л., 1974.
7. *Филов В.А., Люблина Е.И.* В кн.: Основы общей пром. токсикол., 230-267, Л., 1976.
8. *Шахназарян Г.М.* Автореф. докт. дисс., Ереван, 1980.
9. *Экштат Б.Я., Федянина В.Н., Горбачев Е.М. и др.* В кн.: Сб. науч. тр. Моск. НИИ гигиены им. Ф.Ф.Эрисмана, вып. 23, 1, 50-51, 1977.
10. *Miller T.Z. et al.* J. Toxicol and Environm. Health, 12, 2-3, 245-253, 1983.
11. *Neudecker T. et al.* Biochem. Pharmac., 29, 2611-2617, 1980.
12. *Oettingen W.F.* Hallogenated hydrocarbons of industrial and toxicological importance. New York, 1964.

Поступила 08.VIII.2001