

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра общей и неорганической химии
наименование кафедры

Ароматические амины как загрязнители окружающей среды,
предсказание их свойств

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента (ки) 4 курса 441 группы

направления (специальности) 20.03.01 «Техносферная безопасность»
код и наименование направления (специальности)

Институт химии

наименование факультета, института, колледжа

Яковенко Юлии Андреевны

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

проф., д.х.н., доцент

должность, уч. степень, уч. звание

Зу 24.06.19
подпись, дата

Н.А. Бурмистрова

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

д.х.н., проф.

должность, уч. степень, уч. звание

Черк 27.06.19
подпись, дата

Д.Г. Черкасов

инициалы, фамилия

Саратов 2019 г.

Введение

Актуальность работы. В настоящее время объекты окружающей среды загрязнены различными органическими соединениями антропогенного и природного происхождения, многие из которых проявляют высокую токсичность. Они характеризуются устойчивостью к химическому и биологическому разложению, а также способностью к накоплению в живых организмах [1]. Одними из загрязняющих окружающую среду соединений являются ароматические амины (АА).

АА широко используются в различных областях науки и техники. Основными источниками поступления АА в атмосферу и природные воды являются выбросы промышленных предприятий из-за нарушения технологических процессов и аварий, сбросы сточных вод химических предприятий, выбросы автотранспорта, а также продукты восстановления нитроароматических взрывчатых веществ, пестицидов, азосоединений и агрохимикатов [2,3].

По степени воздействия АА на окружающую среду и здоровье человека их относят к группе приоритетных загрязнителей окружающей среды, содержание которых в атмосфере, водах различных типов и рабочей зоне регламентировано [2]. В тоже время, сведения о биологической активности АА, их воздействии на здоровье человека и состоянии окружающей среды являются не полными, например, в ряде случаев отсутствуют значения уровней предельно допустимых концентрации и полулетальных доз.

Использование статистических методов позволяет на основании химического строения успешно моделировать и в дальнейшем прогнозировать различные свойства химических соединений [4].

Целью данной работы является предсказание некоторых свойств ароматических аминов (предельно допустимых концентраций в рабочей зоне – ПДК_{р.з.} и полулетальных доз – ЛД₅₀) характеризующих их биологическую активность методом структурных дескрипторов.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- 1) Проанализировать биологическую активность АА и их влияние на здоровье человека и окружающую среду;
- 2) Изучить метод структурных дескрипторов и его возможности при построении моделей «структура-свойство»;
- 3) Построить и оценить качество моделей взаимосвязей «структура АА-ПДК_{р.з.}» и «структура АА-ЛД₅₀» с использованием отдельных групповых фрагментов и субструктурных молекулярных фрагментов;
- 4) Использовать полученные модели для прогнозирования неизвестных свойств АА.

Практическая значимость. Статистический метод построения моделей взаимосвязей «структура-свойство» позволяет на основании химического строения прогнозировать различные физико-химические свойства веществ. Применение этого метода сокращает время и затраты экспериментальных процедур по синтезу и тестированию свойств новых соединений.

Научная новизна данной работы заключается в построении и применении моделей взаимосвязей «структура АА-ПДК_{р.з.}» и «структура АА-ЛД₅₀» для 6 АА, для которых данные свойства не известны.

Структура и объем работы. Выпускная квалификационная работа состоит из введения, списка сокращений, литературного обзора, экспериментальной части, заключения и списка используемых источников. Работа изложена на 45 страницах, содержит 8 таблиц и 9 иллюстраций.

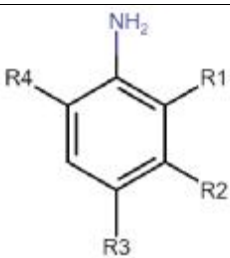
Основное содержание работы

В первой главе представлен литературный обзор, в котором рассматриваются физико-химические свойства АА и их применение в промышленности, сведения о токсическом и канцерогенном воздействии АА на здоровье человека, и способы контроля содержания АА в объектах окружающей среды. Также рассматривается метод построения моделей «структура-свойство» с применением структурных дескрипторов для прогнозирования различных свойств химических соединений на основании химического строения [5].

Во второй главе описаны объекты и предметы исследования, методы исследования и полученные результаты.

Для построения моделей «структура АА-ПДК_{р.з.}» и «структура АА-ЛД₅₀» были выбраны 26 соединений производных анилина с различными вариантами замещения, приведенные в таблице 1. Значения ПДК_{р.з.} АА соответствуют требованиям ГН 2.2.5.686-98 [6], ЛД₅₀ – реестру токсических воздействий химических веществ [7] и приведены в таблице 2.

Таблица 1 – Структуры изученных ароматических аминов

Структурная формула	№	R1	R2	R3	R4
1	2	3	4	5	6
	1	NO ₂	H	NO ₂	H
	2	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
	3	H	H	O-CH ₃	O-CH ₃
	4	Cl	H	Cl	H
	5	CH ₃	H	H	CH ₃
	6	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃
	7	H	Cl	Cl	H
	8	H	H	NO ₂	H
	9	H	H	Cl	H

	10	H	CH ₃	H	H
--	----	---	-----------------	---	---

Продолжение таблицы 1

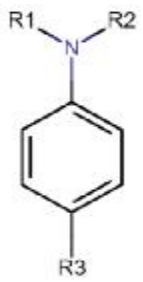
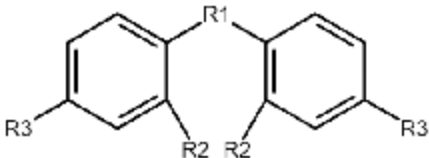
1	2	3	4	5	6
	11	H	Cl	H	H
	12	H	H	H	O-CH ₃
	13	H	H	H	CH ₃
	14	H	H	CH ₃	H
	15	NH ₂	H	H	H
	16	H	NH ₂	H	H
	17	H	H	NH ₂	H
	18	H	H	H	H
	19	CH ₃	C ₆ H ₅	H	-
	20	CH ₃	CH ₃	H	-
	21	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	-
	22	C ₆ H ₅	H	NH ₂	-
	23	CH ₃	H	H	-
	24	CH ₂	NH ₂	H	-
	25	CH ₂	H	NH ₂	-
	26	O	H	NH ₂	-

Таблица 2 – Экспериментальные значения ПДК_{п.з.} и ЛД₅₀ ароматических аминов

№	ПДК _{п.з.} , мг/м ³	ЛД ₅₀ , мг/кг	№	ПДК _{п.з.} , мг/м ³	ЛД ₅₀ , мг/кг
1	0,3	-	14	1	520
2	1	590	15	0,5	366
3	4	1000	16	0,1	68
4	0,5	740	17	0,05	100
5	3	707	18	0,1	250
6	5	930	19	-	-
7	0,5	740	20	0,2	590
8	0,1	810	21	-	1600
9	0,3	100	22	-	244
10	1,1	740	23	0,4	-
11	0,05	334	24	1	-

12	1	1400	25	1	264
13	1	330	26	5	685

Метод структурных дескрипторов заключается в построении статистической модели F, которая связывает дескрипторы X с его свойствами Y с использованием анализа множественной линейной регрессии (МЛР) [8].

Метод был осуществлен с использованием двух подходов. Первый подход основан на кодировании структуры в виде отдельных групповых фрагментов – бензольных колец и функциональных групп (реализация метода в Microsoft Excel). Второй подход основан на кодировании структуры в виде субструктурных молекулярных фрагментов двух классов (реализация метода в ISIDA/QSPR [9]). Первый класс включал в себя дескрипторы на основе атом-центрированных фрагментов. Второй – на основе связь-центрированных фрагментов. Используя соединения обучающей выборки строили функциональную зависимость между значениями свойства и набором дескрипторов, кодирующих определённую информацию о структуре молекулы. Также была проведена оценка вкладов фрагментов в изучаемые свойства. Прогнозирующую способность модели оценивали с помощью соединений тестовой выборки.

МЛР с использованием отдельных групповых фрагментов. На рисунке 1 представлены вклады отдельных групповых фрагментов обучающей выборки (n=20), выбранных для кодирования структуры AA, определенные методом МЛР для предсказания ПДК_{р.з.} и ЛД₅₀ и рассчитанных в Microsoft Excel. Данные показывают различные вклады отдельных групповых фрагментов при предсказании свойств.

На рисунке 2 представлено сравнение рассчитанных и экспериментальных значений свойств проверочной выборки в координатах ПДК_{р.з.} расч. – ПДК_{р.з.} эксп. и ЛД₅₀ расч. – ЛД₅₀ эксп., которое показывает их существенное отличие и свидетельствует о недостаточном качестве регрессионной модели: R^2 (ПДК_{р.з.}) = 0,75; R^2 (ЛД₅₀) = 0,68.

МЛР с использованием субструктурных молекулярных фрагментов. Соотношения наиболее значимых вкладов субструктурных молекулярных

фрагментов, рассчитанных в ISIDA/QSPR, представлены на рисунке 3. Корреляционные диаграммы экспериментальных и расчетных значений ПДК_{р.з.} и ЛД₅₀, соответствующие рисунку 4, как для обучающих, так и для проверочных наборов показывают высокое качество регрессионной модели: 1) обучающая выборка: R^2 (ПДК_{р.з.}) = 0,89; R^2 (ЛД₅₀) = 0,89; 2) проверочная выборка: R^2 (ПДК_{р.з.}) = 0,88; R^2 (ЛД₅₀) = 0,87.

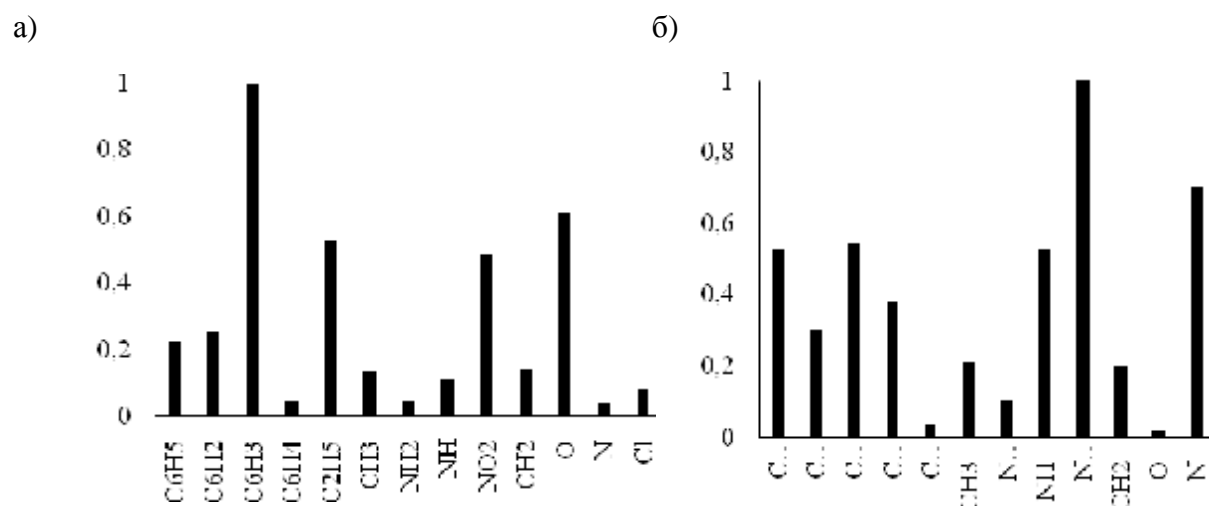


Рисунок 1 – Коэффициенты уравнения МЛР для расчета: а) ПДК_{р.з.}; б) ЛД₅₀

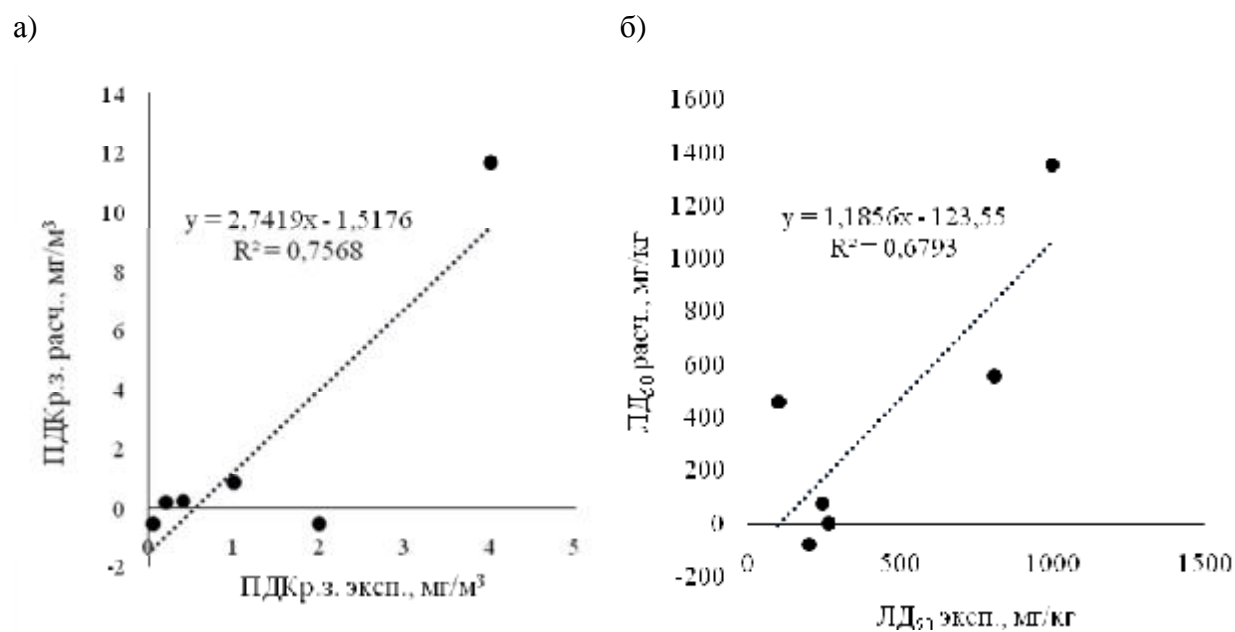
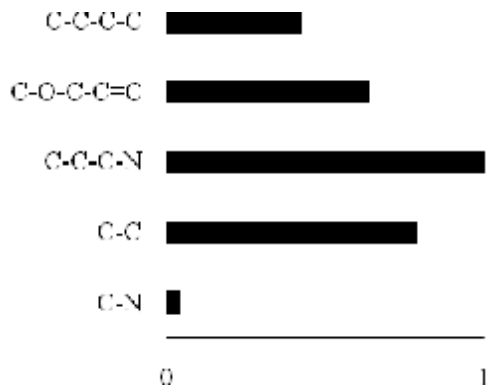


Рисунок 2 – Корреляционная диаграмма экспериментальных и расчетных значений АА: а) ПДК_{р.з.}; б) ЛД₅₀

а)



б)

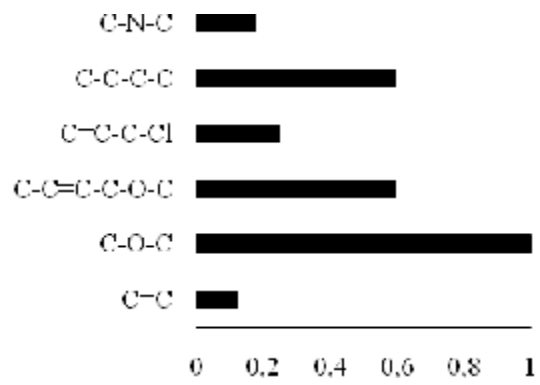
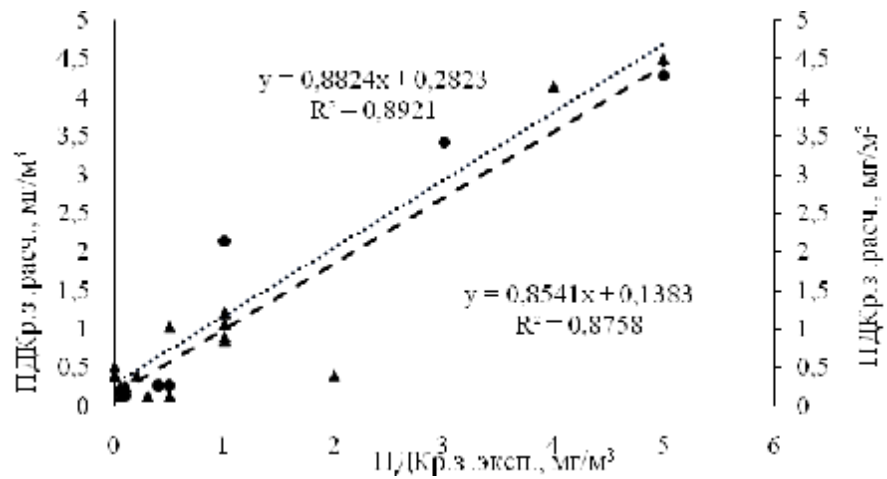


Рисунок 3 – Коэффициенты уравнения МЛР для расчета: а) ПДК_{р.з.}; б) ЛД₅₀

а)



б)

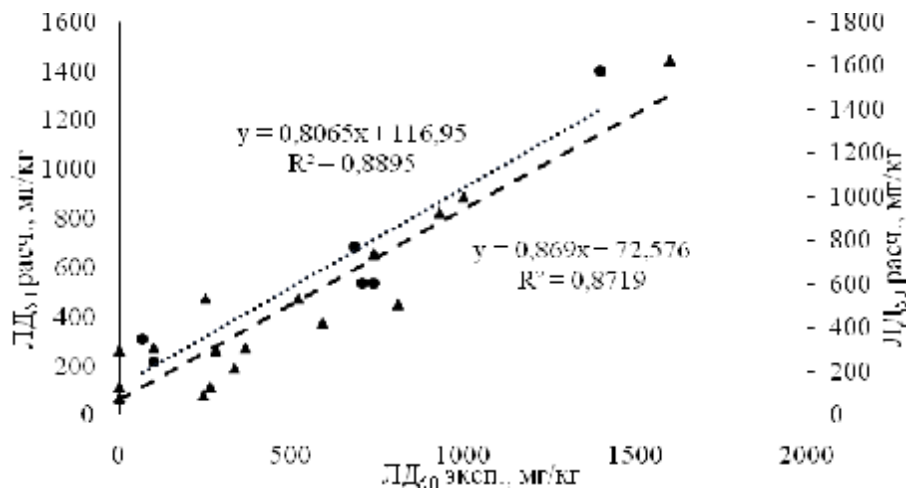


Рисунок 4 – Корреляционная диаграмма экспериментальных и расчетных

значений АА: а) ПДК_{р.з.}; б) ЛД₅₀

Достаточно высокое качество МЛР модели, полученное с использованием субструктурных молекулярных фрагментов, позволяет применять ее для предсказания свойств новых соединений. Нами проведена оценка ПДК_{р.з.} и ЛД₅₀, а также присвоены классы опасности для 6 АА, для которых данные свойства неизвестны (таблица 3).

Таблица 3 – Значения рассчитанных свойств ароматических аминов

№	ПДК _{р.з.} расч., мг/м ³	Класс опасности	№	ЛД ₅₀ расч., мг/кг	Класс опасности
19	0,51	2	1	84,78	2
21	0,41	2	19	72,89	2
21	0,39	2	23	300,57	3
			24	132,44	2

Заключение

1. Проведен анализ литературы, посвященный применению в промышленности АА и их воздействию на здоровье человека и объекты окружающей среды. Изучена биологическая активность и пути биотрансформации АА в организме человека, определяющие их токсичное и канцерогенное действие. Рассмотрен статистический метод прогнозирования физико-химических свойств веществ «структура – свойство», который является альтернативой проведению экспериментов.

2. Изучена возможность реализации метода структурных дескрипторов с применением отдельных групповых фрагментов и субструктурных молекулярных фрагментов для построения МЛР моделей «структура – свойство» и предсказания значений ПДК_{р.з.} и ЛД₅₀ для АА с неизвестными свойствами. Проведена валидация моделей по тестовому набору данных и показано низкое качество модели при использовании отдельных групповых фрагментов (R^2 (ПДК_{р.з.}) = 0,75; R^2 (ЛД₅₀) = 0,68) и высокое при использовании субструктурных молекулярных фрагментов (R^2 (ПДК_{р.з.}) = 0,88; R^2 (ЛД₅₀) = 0,87).

3. Модель, полученная с использованием субструктурных молекулярных фрагментов применена для предсказания значений ПДК_{р.з.} и ЛД₅₀ для 6 АА. Согласно ГОСТу 12.1.007-76 по рассчитанным значениям ПДК_{р.з.} данные АА могут быть отнесены ко 2 классу опасности: метилдифениламин, трифениламин и 4-аминодифениламин. По рассчитанным значениям ЛД₅₀ ко 2 классу – 2,4 -динитроанилин, метилдифениламин, 2,2-метилендианилин и к 3 классу – N-метиланилин. Это ставит задачу необходимости осуществления контроля содержания АА в объектах окружающей среды.

Список используемых источников

1. Poste, A. E. Amines and amine-related compounds in surface waters: A review of sources, concentrations and aquatic toxicity / A. E. Poste, M. Grung, R. F. Wright // Science of The Total Environment. – 2014. – p. 274-279.
2. Нгуен, К.З. Методы определения ароматических аминов в окружающей среде / Геоэкология – 2011. – 190-198 с.
3. Travis, E. S. The Chemistry of Anilines. Part 1 / E. S. Travis, G. M. Vojcik, S. W. Slayden // Jerusalem: Hebrew University press. – 2007. – p. 1180.
4. Иваненков, Я.А. Моделирование биологической активности низкомолекулярных органических соединений с применением компьютерных методов анализа мультипараметрических данных: автореф. дис. канд. биол. наук / Я.А. Иваненков – Уфа, 2010. – 15-17 с.
5. Баскин, И.И. Введение в хемоинформатику: учеб. пособие. Ч. 3. Моделирование «структура-свойство» / И.И. Баскин, Т.И. Маджидов, А.А. Варнек. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2015. – 304 с.
6. ГН 2.2.5.686–98 Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Гигиенические нормативы // Помощь по ГОСТам [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gosthelp.ru/text/GN22568698Predelnodopusti.html>. (дата обращения 13.10.2018). – Загл. с экрана. – Яз. рус.
7. Национальный институт охраны труда и здоровья человека – Реестр токсических воздействий химических веществ. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cdc.gov/niosh/> (дата обращения 05.04.2019). – Загл. с экрана. – Яз. англ.
8. Aiken, L. S. Multiple Linear Regression / L. S. Aiken, S. G. West, S. C. Pitts, A. N. Baraldi // Handbook of Psychology – 2012. – Vol.2 – p. 511-542.
9. Solov'ev V.P., Varnek A.A. ISIDA (In silico design and data analysis) program. 2008-2013 [Электронный ресурс]. URL: <http://infochim.u-strasbg.fr/spip.php?rubrique5> or <http://vpsolovev.ru/programs/> (дата обращения 16.03.2019). – Загл. с экрана. – Яз. англ.

