华南师范大学学报(自然科学版)
Journal of South China Normal University(Natural Science Edition)
2018,50(1):21-27
doi:10.6054/j.jscnun.2018011

# 苯二氮䓬类药物地西泮的水相光解转化机制

杨　滨[1,2,3*], R S KOOKANA[1,2], 应光国[1,3]
(1. 华南师范大学环境研究院, 广州 510006; 2. 澳大利亚联邦科学与工业研究组织水土研究所, 阿德莱德 5064, 澳大利亚;
3. 华南师范大学化学与环境学院//环境理论化学教育部重点实验室, 广州 510006)

**摘要:**模拟紫外光解和太阳光解水相典型苯二氮䓬类镇静催眠药物地西泮,对其去除效率、转化产物及毒性进行了研究. 地西泮可以被紫外光(波长 254 nm)有效去除,其紫外光解的光量子产率为$(2.32\pm0.17)\times10^{-3}$ mol/Einstein. 地西泮对模拟太阳光解(波长 300~400 nm)具有较强的稳定性,在光照 90 min 时间内无任何降解. 采用高分辨飞行时间质谱监测到 65 个地西泮紫外光解产物,其中 49 个紫外光解产物在电喷雾离子化正模式下被检出,16 个在负模式下被检出. 根据产物鉴定的结果和光解反应的特性,地西泮在紫外光解作用下可能会发生 8 种途径的转化,反应机制主要包括羟基取代反应、水解反应、脱甲基反应、脱苯基反应、七元杂环开环反应以及环化反应. 通过毒理学模型计算预测,生成的主要紫外光解产物对鱼、水蚤和绿藻等水生生物的毒性增加.

**关键词:**苯二氮䓬类药物; 地西泮; 光化学降解; 产物; 毒性
**中图分类号:**O644.1;X52　　**文献标志码:**A　　**文章编号:**1000-5463(2018)01-0021-07

## Photochemical Transformation of Diazepam in Aqueous Solution

YANG Bin[1,2,3*], R S KOOKANA[1,2], YING Guangguo[1,3]
(1. The Environmental Research Institute, South China Normal University, Guangzhou 510006, China;
2. Commonwealth Scientific and Industrial Research organization Land and Water, Adelaide 5064, Australia; 3. MOE Key Laboratory of Theoretical Chemistry of Environment//School of Chemistry and Environment, South China Normal University, Guangzhou 510006, China)

**Abstract**: The photochemical transformation of diazepam, one of the most known benzodiazepines, has been conducted in aqueous solution to investigate the removal rate, identify the reaction products and evaluate their toxicity. Diazepam can be effectively removed by UV light photolysis at 254 nm, with the quantum yield of $(2.32\pm0.17)\times10^{-3}$ mol/Einstein. Diazepam has been found to be relatively stable in 90 min simulated sunlight irradiation (300-400 nm). 65 products were identified for UV photolysis of diazepam using a high-resolution accurate-mass Triple TOF system. Among them, 49 products were identified in positive electrospray ionization mode, and 16 in the negative electrospray ionization mode. On the basis of the products identification and phototranformation behaviour, 8 plausible reaction pathways were proposed for degradation of diazepam during UV photolysis process. Structural changes to the diazepam molecule included hydroxylation, hydrolyzation, N-demethylation, loss of phenyl group, benzodiazepine ring rearrangement and contraction. Toxicity evaluation using USEPA EPI Suite™ software indicated that the toxicity of the main phototransformation products was increased than that of the parent compound diazepam.
**Key words**: benzodiazepines; diazepam; photolysis; reaction products; toxicity

苯二氮䓬类药物(Benzodiazepines)是 20 世纪 60 年代后问世的一类具有镇静、催眠及抗焦虑等作用的药物,如地西泮(安定)、氯氮䓬(利眠宁)、硝西泮(硝基安定)等几十种. 苯二氮䓬类药物凭借其疗效可靠、选择性高、适应证广、安全范围广、价格低廉等优点,成为医师的普遍经验性用药. 北京石景山医院 2014 年 1—6 月门诊开出的 8 713 张镇静催眠药处方中[1],苯二氮䓬类药物的使用率高达42.3%,

**收稿日期:** 2017-11-28　　《华南师范大学学报(自然科学版)》网址:http://journal.scnu.edu.cn/n
**基金项目:** 国家自然科学基金-广东联合基金项目(U1701242)
* 通讯作者:杨滨,副研究员,Email:bin.yang@ m.scnu.edu.cn.

地西泮、硝西泮、氯硝西泮、劳拉西泮、阿普唑仑的使用量依次递减. 苯二氮䓬类药物在使用后随医疗废水和生活污水进入污水处理厂或直接排放进入水环境. 上海5座污水处理厂进出水中均能检出地西泮,平均质量浓度为9.5 ng/L,在受纳河流12个采样点中检测到地西泮的质量浓度高达24.3 ng/L[2].

苯二氮䓬类药物主要作用于脊椎动物脑内不同部位 $GABA_A$ 受体,对中枢神经系统具有普遍的抑制作用,因此该类药物对水生生物(尤其是鱼类)具有不良生态毒理效应[3-4]. 地西泮在水环境中较低浓度就能够改变斑马鱼的基因转录水平,进而通过干扰神经系统损害斑马鱼的运动能力、视觉能力,并产生抗焦虑的效应[5]. 控制苯二氮䓬类药物的生态健康风险的关键是有效降低、去除或降解水环境中的苯二氮䓬类药物. 而光化学转化是决定有机污染物环境归趋的重要途径[6-7],因此,本文以常用苯二氮䓬类药物地西泮为代表性化合物,研究其在光化学降解下的去除效率、转化产物及毒性,为有效控制水环境中苯二氮䓬类药物的污染问题提供科学依据.

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂

苯二氮䓬类药物地西泮、奥沙西泮、替马西泮和去甲西泮标准品购自 Cerilliant 公司. 2-甲氨基-5-氯二苯甲酮(99%,质量分数,全文同)、2-氨基-5-氯二苯甲酮(98%)、对硝基苯甲醚(97%)和吡啶(99.8%)购自 Sigma-Aldrich 公司. 实验中所用超纯水采用 Milli-Q 水(电阻率≥18.2 MΩ·cm)配制. 有机溶剂均为色谱纯,其他试剂均为分析纯.

### 1.2 光解实验

地西泮的紫外光光解实验采用准平行光紫外线辐射仪(quasi-collimated beam apparatus,图1),模拟太阳光光解实验采用 Atlas Suntest XLS+台式氙灯老化试验箱. 准平行光紫外线辐射仪配置有飞利浦公司30 W 低压汞灯,输出波长主要为254 nm 单频谱紫外线. 其紫外光子积分通量率(UV photon fluence rate)采用 $KI/KIO_3$ 化学光度计法测试,其值为(5.7±0.1) μEinstein/($m^2$·s)[8]. 台式氙灯老化试验箱内置恒温水浴锅,温度可控制在15~25 ℃. 其辐射光谱(300~400 nm)采用 StellarNet Inc 公司 Black CXR-CR-50 光纤光谱仪测定,配置有 F400-UV-VIS-SR 光纤和 CR2-AP 余弦校正器. 台式氙灯老化试验箱的紫外光子积分通量率采用对硝基苯甲醚/吡啶化学光度计法(*p*-Nitroanisole/pyridine actinometry)测定,为60.0±2.5 μEinstein/($m^2$·s)[9].

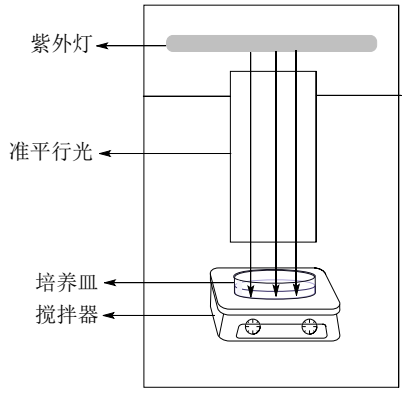


图1 准平行光紫外线辐射仪示意图

Figure 1 Illustration of the quasi-collimated UV irradiation apparatus

光解实验在 pH 为7.0的10 mmol/L 磷酸盐缓冲溶液中进行,反应溶液的体积为25 mL,地西泮初始浓度为1 μmol/L,反应温度控制在(22±1) ℃. 将反应溶液置于准平行光紫外线辐射仪中或者台式氙灯老化试验箱中进行暴露,每隔一定时间取1 mL 样品,采用高效液相色谱法测定残余地西泮的浓度. 此外,实验中地西泮的初始浓度为40 μmol/L,用于光解产物的鉴定.

### 1.3 分析方法

吸光度采用紫外-可见分光光度计(岛津 UV-2600)测定. pH 采用 pH 计(HACH SensIONTM+PH3)测定. 地西泮和对硝基苯甲醚的质量浓度采用液相色谱系统(Agilent 1290 Infinity LC)测定,装配有 Alltech Alltima HP C18 (2.1 mm×250 mm×5 μm)毛细管柱和二级管阵列检测器(DAD). 流动相为乙腈和醋酸水溶液(体积分数为0.1%)的混合液. 梯度洗脱:20%(体积分数,全文同)乙腈 0 min→30%乙腈 2 min→30%乙腈 7 min→90%乙腈 16 min→90%乙腈 18 min→20%乙腈 18.1 min→20%乙腈 20 min,流速 0.6 mL/min,进样量 20 μL,柱温 30 ℃,DAD 检测器波长是250 nm,最低检出限为5 μg/L.

地西泮的光解产物采用质谱系统(AB SCIEX TripleTOF™ 5600)监测,配置有液相色谱系统(Agilent 1290 Infinity LC). 样品分离采用 Alltech Alltima HP C18 (2.1 mm×250 mm×5 μm)毛细管柱,流动相为乙腈和含甲酸(体积分数为0.1%)的醋酸铵水溶液(10 mmol/L)以一定梯度体积分数混合的溶液.

梯度洗脱:10%乙腈 0 min→30%乙腈 3 min→30%乙腈 8 min→90%乙腈 20 min→90%乙腈 23 min→20%乙腈 23.1 min→20%乙腈 25 min,流速 0.6 mL/min,进样量 10 μL. 质谱(MS)采用 DuoSpray™离子源,分别在电喷雾离子化正模式(ESI+)和负模式(ESI-)下运行. 每隔 5 个样品,采用校准系统(Calibrant Delivery System,CDS)对质谱进行调谐校准. 检测过程使用信息依赖型采集(Information dependent acquisition,IDA)算法和高分辨率、高质量精度一级质谱 MS (100~800 Da)与二级质谱 MS/MS(50~800 Da),碰撞能设置为 35 eV. 数据处理采用 PeakView® 软件(V2.2.0.11391),内置有 MasterView™软件模块.

### 1.4　毒性计算

地西泮及其主要光解产物的水生生物毒性采用美国环保署(Estimation Program Interface,EPI) Suite™软件(V4.10)中的 ECOSAR™模块(V1.11)计算[10].

## 2　结果与讨论

### 2.1　光解效率

地西泮是典型的苯二氮䓬类药物,其水相饱和质量浓度为 41 mg/L,在污水处理厂进出水以及河流等水环境中被广泛检出[11-12]. 地西泮的紫外-可见吸收光谱具有强的 UV-C(波长 200~280 nm)吸收峰,以及较弱的 UV-B(波长 280~315 nm)和 UV-A(波长 315~400 nm)吸收峰,因此地西泮在水环境中能发生直接光解作用.

实验考察了地西泮在水溶液中的模拟紫外光光解效果(波长 254 nm)和模拟太阳光光解效果(波长 300~400 nm),结果如图 2 所示.

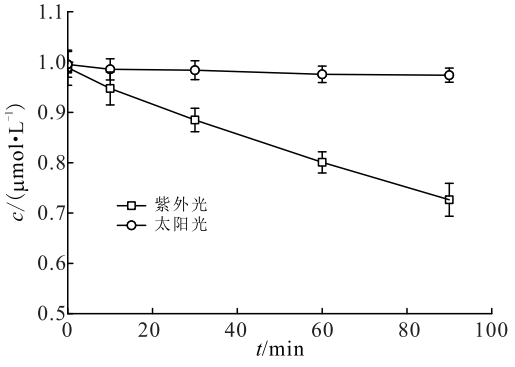


图 2　地西泮在模拟紫外光和太阳光照射下的降解

Figure 2　The degradation of diazepam by simulated UV light and solar light

在紫外光作用下,随着反应时间的延长,地西泮的浓度逐渐降低,但是在太阳光照射下基本保持不变,这与上述紫外-可见吸收光谱的结果一致. WEST 和 ROWLAND 的研究[13]也发现地西泮在太阳光照射下具有较强的稳定性,其在水溶液中的太阳光光解半衰期大于 100 h. 地西泮的紫外光解光量子产率($\varphi$)[14]:

$$\varphi_{254\ \mathrm{nm}}^{\mathrm{dp,app}} = k_{E_{\mathrm{p}}^{0}}^{\mathrm{dp,app}} / (2.303\varepsilon_{254\ \mathrm{nm}}^{\mathrm{app}}), \quad (1)$$

$$k_{E_{\mathrm{p}}^{0}}^{\mathrm{dp,app}} = k^{\mathrm{dp,app}} / E_{\mathrm{p}}^{0}, \quad (2)$$

其中,$E_{\mathrm{p}}^{0}$ 是紫外光子积分通量率,$k$ 是紫外光解的一级动力学速率常数,$\varepsilon$ 是地西泮在 254 nm 处的吸光系数. 上标 dp 是直接光解(Direct Photo-transformation)的英文简写,app 是表观(Apparent)的英文简写. 计算得到 $\varphi = (2.32 \pm 0.17) \times 10^{-3}$ mol/Einstein.

### 2.2　光解产物鉴定与转化途径

地西泮在水溶液中的紫外光光解产物采用高灵敏度、高分辨率质谱系统(AB SCIEX TripleTOF™ 5600)检测. 表 1 列出了地西泮及其降解产物的保留时间 $t$、$m/z$、分子式、化学位移 $\delta$ 误差以及环双键当量(Ring double bond equivalent, $E_{\mathrm{RDB}}$).

在检出的 65 个未知化合物中,49 个化合物在电喷雾离子化正模式下被检出,16 个化合物在电喷雾离子化负模式下被检出. 其中 58 个化合物的化学位移误差值低于 2.0,说明该飞行时间质谱具有较高的准确性. 随紫外光解反应时间的增加所有检出化合物的峰高和峰面积均有变化,表明检出的化合物均为地西泮的光解产物.

地西泮及其紫外光解产物的结构式采用 3 种方式解析:(1)标准品对照;(2)采用 MasterView™软件对 MS/MS 图谱进行匹配;(3)基于文献报道. 通过标准品对照,可以确定图 3 中 P232、P246 和 P301b 分别为 2-氨基-5-氯二苯甲酮、2-甲氨基-5-氯二苯甲酮和奥沙西泮,但是 P287(a 和 b)、P301 (a 和 c)和 P271(a 和 b)确认不是去甲西泮、奥沙西泮和替马西泮. 检出的紫外光解产物中具有较多的同分异构体,例如 P242、P257、P262、P301 等均在不同保留时间被检出. 此外,9 个在电喷雾离子化负模式中检出的产物,例如 P166、P242c、P265、P240、P184、P260a、P299、P287b、P260b,对应于正模式下的产物结构,后文将其放入括号中.

根据产物鉴定的结果和光解反应的机制,地西泮在紫外光解作用下可能会发生 8 种途径的转化(图 3). 此外,对于主要的光解产物(峰面积大于 $10^6$),在图 3 中以黑体的形式标出.

**表1 采用高分辨质谱系统(AB SCIEXTripleTOF™5600)检测出的地西泮及其光解产物**

Table 1 Transformation products of diazepam during UV photolysis process as detected by AB SCIEXTripleTOF™ 5600 system

| 编号 | $S$ | $t$/min | $m/z$ | 分子式 | $\delta$误差 | $E_{RDB}$ | 编号 | $S$ | $t$/ min | $m/z$ | 分子式 | $\delta$误差 | $E_{RDB}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P303a | + | 1.40 | 303.053 1 | $C_{15}H_{11}ClN_2O_3$ | 0.0 | 11 | P259b | + | 7.46 | 259.099 9 | $C_{15}H_{15}ClN_2$ | 2.0 | 9 |
| P273a | + | 1.61 | 273.042 5 | $C_{14}H_9ClN_2O_2$ | 0.0 | 11 | P228 | + | 8.00 | 228.101 4 | $C_{14}H_{13}NO_2$ | 2.2 | 9 |
| P285a | + | 1.71 | 285.086 8 | $C_{15}H_{12}N_2O_4$ | 0.7 | 11 | P257c | + | 9.02 | 257.083 9 | $C_{15}H_{13}ClN_2$ | 0.6 | 10 |
| P168 | + | 2.11 | 168.065 1 | $C_8H_9NO_3$ | 2.3 | 5 | P262a | + | 9.73 | 262.063 9 | $C_{14}H_{12}ClNO_2$ | 0.8 | 9 |
| P259a | + | 2.14 | 259.063 2 | $C_{14}H_{11}ClN_2O$ | 0.2 | 10 | P271b | + | 10.10 | 271.063 7 | $C_{15}H_{11}ClN_2O$ | 2.5 | 11 |
| P253a | + | 2.20 | 253.097 1 | $C_{15}H_{12}N_2O_2$ | 0.2 | 11 | P301b | + | 10.28 | 301.073 8 | $C_{16}H_{13}ClN_2O_2$ | 1.3 | 11 |
| P154 | + | 2.27 | 154.049 5 | $C_7H_7NO_3$ | 2.7 | 5 | P289 | + | 10.51 | 289.074 1 | $C_{15}H_{13}ClN_2O_2$ | 0.9 | 10 |
| P122 | + | 2.41 | 122.059 9 | $C_7H_7NO$ | 0.7 | 5 | P244c | + | 11.50 | 244.052 0 | $C_{14}H_{10}ClNO$ | 1.3 | 10 |
| P213 | + | 2.47 | 213.102 2 | $C_{13}H_{12}N_2O$ | 0.0 | 9 | P274 | + | 11.54 | 274.063 2 | $C_{15}H_{12}ClNO_2$ | 1.0 | 10 |
| P301a | + | 2.54 | 301.073 9 | $C_{16}H_{13}ClN_2O_2$ | 0.2 | 11 | 地西泮 | + | 12.05 | 285.078 4 | $C_{16}H_{13}ClN_2O$ | 1.4 | 11 |
| P255a | + | 2.71 | 255.112 9 | $C_{15}H_{14}N_2O_2$ | 0.5 | 10 | P241 | + | 13.09 | 241.052 6 | $C_{14}H_9ClN_2$ | 0.3 | 11 |
| P237 | + | 2.77 | 237.102 4 | $C_{15}H_{12}N_2O$ | 0.7 | 11 | P301c | + | 13.32 | 301.073 6 | $C_{16}H_{13}ClN_2O_2$ | 0.3 | 11 |
| P195 | + | 3.06 | 195.031 6 | $C_9H_7ClN_2O$ | 1.4 | 7 | P232 | + | 14.17 | 232.052 1 | $C_{13}H_{10}ClNO$ | 1.2 | 9 |
| P229 | + | 3.08 | 229.052 6 | $C_{13}H_9ClN_2$ | 0.4 | 10 | P212 | + | 14.66 | 212.107 0 | $C_{14}H_{13}NO$ | 0.2 | 9 |
| P242a | + | 3.40 | 242.081 1 | $C_{14}H_{11}NO_3$ | 0.3 | 10 | P262b | + | 14.87 | 262.063 0 | $C_{14}H_{12}ClNO_2$ | 0.2 | 9 |
| P257a | + | 3.65 | 257.084 2 | $C_{15}H_{13}ClN_2$ | 0.9 | 10 | P246 | + | 16.15 | 246.068 3 | $C_{14}H_{12}ClNO$ | 2.4 | 9 |
| P214 | + | 3.77 | 214.086 2 | $C_{13}H_{11}NO_2$ | 0.3 | 9 | P259c | + | 17.17 | 259.100 4 | $C_{15}H_{15}ClN_2$ | 0.7 | 9 |
| P244a | + | 3.81 | 244.096 9 | $C_{14}H_{13}NO_3$ | 0.5 | 9 | P258a | - | 1.79 | 258.077 3 | $C_{14}H_{13}NO_4$ | 0.5 | 10 |
| P253b | + | 3.82 | 253.097 3 | $C_{15}H_{12}N_2O_2$ | 0.7 | 11 | P166 | - | 2.11 | 166.051 4 | $C_8H_9NO_3$ | 2.5 | 6 |
| P267 | + | 4.13 | 267.113 0 | $C_{16}H_{14}N_2O_2$ | 0.6 | 11 | P281 | - | 2.77 | 281.093 0 | $C_{16}H_{14}N_2O_3$ | 0.5 | 12 |
| P242b | + | 4.22 | 242.081 1 | $C_{14}H_{11}NO_3$ | 0.3 | 10 | P333 | - | 3.55 | 333.064 3 | $C_{16}H_{15}ClN_2O_4$ | 1.4 | 11 |
| P261 | + | 4.27 | 261.078 8 | $C_{14}H_{13}ClN_2O$ | 0.3 | 9 | P295 | - | 3.67 | 295.072 2 | $C_{16}H_{12}N_2O_4$ | 0.7 | 13 |
| P255b | + | 4.30 | 255.068 6 | $C_{15}H_{11}ClN_2$ | 1.0 | 11 | P242c | - | 3.81 | 242.082 2 | $C_{14}H_{13}NO_3$ | 0.3 | 10 |
| P273b | + | 4.46 | 273.079 3 | $C_{15}H_{13}ClN_2O$ | 1.5 | 10 | P265 | - | 4.13 | 265.098 3 | $C_{16}H_{14}N_2O_2$ | 0.2 | 12 |
| P186 | + | 4.52 | 186.031 3 | $C_8H_8ClNO_2$ | 1.9 | 5 | P240 | - | 4.26 | 240.066 5 | $C_{14}H_{11}NO_3$ | 0.4 | 11 |
| P303b | + | 4.79 | 303.053 4 | $C_{15}H_{11}ClN_2O_3$ | 1.2 | 11 | P184 | - | 4.51 | 184.017 1 | $C_8H_8ClNO_2$ | 0.1 | 6 |
| P257b | + | 4.94 | 257.084 3 | $C_{15}H_{13}ClN_2$ | 1.1 | 10 | P254 | - | 4.64 | 254.081 7 | $C_{15}H_{13}NO_3$ | 2.3 | 11 |
| P196 | + | 5.21 | 196.015 4 | $C_9H_6ClNO_2$ | 2.9 | 7 | P221 | - | 4.90 | 221.071 9 | $C_{14}H_{10}N_2O$ | 0.5 | 12 |
| P271a | + | 6.59 | 271.063 7 | $C_{15}H_{11}ClN_2O$ | 1.6 | 11 | P260a | - | 9.73 | 260.048 6 | $C_{14}H_{12}ClNO_2$ | 0.9 | 10 |
| P244b | + | 6.97 | 244.097 1 | $C_{14}H_{13}NO_3$ | 1.3 | 9 | P299 | - | 10.32 | 299.058 8 | $C_{16}H_{13}ClN_2O_2$ | 1.5 | 12 |
| P287a | + | 7.08 | 287.058 3 | $C_{15}H_{11}ClN_2O_2$ | 0.3 | 11 | P287b | - | 10.51 | 287.058 9 | $C_{15}H_{13}ClN_2O_2$ | 1.5 | 11 |
| P276 | + | 7.34 | 276.042 6 | $C_{14}H_{10}ClNO_3$ | 1.2 | 10 | P258b | - | 12.19 | 258.032 2 | $C_{14}H_{10}ClNO_2$ | 2.0 | 11 |
| P269 | + | 7.39 | 269.092 4 | $C_{15}H_{12}N_2O_3$ | 0.4 | 11 | P260b | - | 14.87 | 260.048 5 | $C_{14}H_{12}ClNO_2$ | 0.3 | 10 |

注:$E_{RDB}$为环双键当量;$t$为保留时间;$S$表示离子源,其值+表示正模式,-表示负模式.

(1)地西泮发生羟基化取代反应[15],生成同分异构体产物P301a、P301b(P299)和P301c. P301a脱氯生成P267(P265),P301c的碳氮双键发生水解反应生成P333. 此外,P301c的氯原子也能够被羟基取代生成P281,P281可能发生氧原子加成反应生成P295.

(2)地西泮的1号氮位发生脱甲基反应生成中间产物I-1,I-1继而发生羟基化取代反应生成P287a,进一步羟基化生成P303a和P303b. I-1断裂氧原子生成P257a、P257b和P257c,进一步羟基化生成P273b. I-1的碳氮双键发生水解反应生成P289(P287b),P289可能发生脱羟基生成P259b和P259c,也可能进一步断裂氧原子生成P255b. 此外,I-1还可能发生分子内氧原子转移反应生成P271a.

(3)I-1脱氯生成P237,P237羟基化生成P253a和P253b,进一步羟基化生成P285a,P237的碳氮双键发生水解反应生成P255a. 此外,I-1的氯原子被羟基取代生成P269.

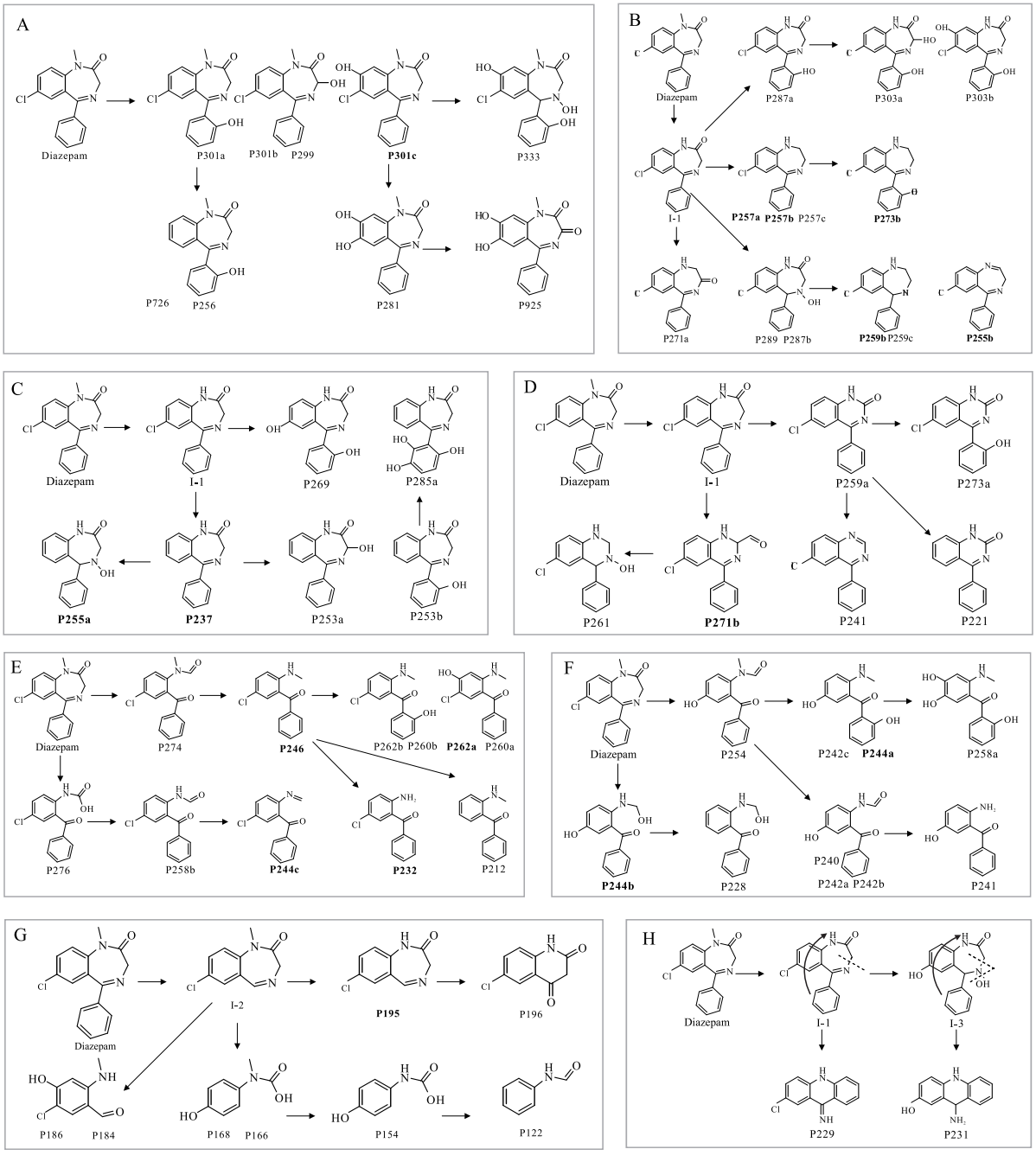


图 3　地西泮在紫外光解过程中的 8 种转化途径

Figure 3　Proposed reaction pathways for the UV photolysis of diazepam

(4)I-1 的七元杂环发生开环,重排生成 P271b,P271b 可能脱除 C=O 基团,并发生碳氮双键水解,生成 P261. 开环后的 I-1 脱除 3 号碳原子生成 P259a,P259a 发生羟基化反应生成 P273a,或者脱除氯原子生成 P221,也可能脱水生成 P241.

(5)地西泮七元杂环中的 C3-N4 键断裂,暴露出来的氮原子被氧化,生成多种类型的二苯甲酮类产物,这类产物在地西泮的氯化消毒过程[16]、光解过程[13]和酸水解过程[17]中均被广泛检出. 因此,地西泮首先开环生成 P274,断裂 C=O 基团生成 P246,P246 发生羟基化反应生成 P262a(P260a)和 P262b(P260b),P246 脱除氯原子生成 P212,或者 P246 的氮原子上脱除甲基生成 P232. 地西泮也可能先发生脱甲基反应,然后开环后生成 P276,P276 脱水生成 P258b,进一步生成 P244c.

(6)与途径(5)基本相似,地西泮光解生成的二苯甲酮类产物上的氯原子均被羟基取代. 地西泮首先生成 P254,P254 脱除 C=O 基团并发生羟基化反应,生成 P244a(P242c),进一步羟基化生成 P258a. P254 发生脱甲基反应,生成 P242a(P240)

和 P242b,进一步脱除 C═O 基团生成 P214. 此外,地西泮也可能发生脱甲基反应和羟基化取代,然后开环生成 P244b,进一步脱去羟基生成 P228.

(7)地西泮在光解作用下直接脱去苯环生成 I-2,I-2 脱甲基生成 P195,可能发生七元环开环重排生成 P196. I-2 的七元环开环断裂 C═O 基团,同时氯原子被羟基取代,生成 P168(P166),P168 脱甲基生成 P154,进一步脱去羟基生成 P122. 此外,I-2 还可能发生开环,同时苯环被羟基化,生成 P186(P184).

(8)地西泮首先生成 2 个中间产物 I-1 和 I-3,进而 2 个中间产物进行七元环开环,然后 1 号氮与苯环中的碳成键[18],环化生成 P299 和 P231.

地西泮在紫外光解过程中的降解效果以及地西泮与产物 P246 总浓度的变化如图 4 所示. 地西泮的初始浓度为 38.3 μmol/L,在紫外光解 12 h 时,地西泮的残留量为14.5%,约 51.5%的地西泮转化为 P246(2-甲氨基-5-氯二苯甲酮),剩余 34.0%的地西泮转化成其他降解产物. 产物 P232(2-氨基-5-氯二苯甲酮)和 P301b(奥沙西泮)的含量低于仪器的检出限.

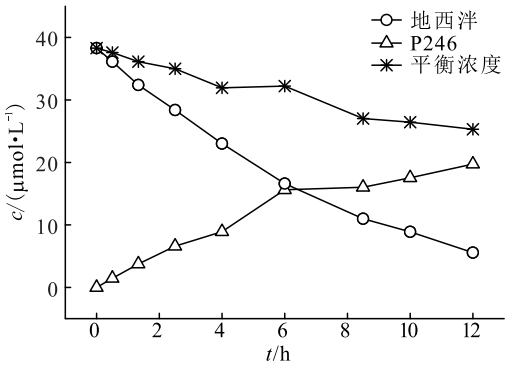


图 4 地西泮的紫外光解效果与总浓度的变化

Figure 4 Removal of diazepam and the formation of the corresponding main transformation product during UV photolysis process

## 2.3 产物毒性

表 2 列出了地西泮主要的 16 个光解产物的水生生物(包括对鱼、水蚤、绿藻)毒性的急性和慢性数据. 绿藻对地西泮比较敏感,其急性毒性的 96 h $EC_{50}$值为 0.98 mg/L,远低于鱼(26.88 mg/L)和水蚤(21.44 mg/L). 但是地西泮对鱼的慢性毒性值在这 3 种水生生物中最低(0.07 mg/L),与急性毒性数据趋势不一致,这可能是由于 ECOSAR™ 软件选用的定量构效关系(QSAR)模型不一致引起的. 在这 16 个主要的光解产物当中,只有 P255a、P237、P195 和 P244b 的急慢性毒性数据远大于地西泮,也就是只有这 4 种产物的毒性相对于地西泮降低. 其他 12 种光解产物的毒性增加,这需要进一步采用实验手段进行验证.

**表 2 地西泮及其主要光解产物的水生生物(鱼、水蚤和绿藻)毒性**

Table 2 Predicted toxicity for fish, daphnid and green algae of diazepam and their photodegradation products mg/L

| 编号 | 鱼 | | 水蚤 | | 绿藻 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 急性毒性 (96 h $EC_{50}$) | 慢性毒性 (ChV) | 急性毒性 (48 h $EC_{50}$) | 慢性毒性 (ChV) | 急性毒性 (96 h $EC_{50}$) | 慢性毒性 (ChV) |
| P255a | 142.15 | 10.63 | 15.61 | 1.18 | 15.15 | 4.74 |
| P237 | 48.48 | 0.10 | 48.05 | 3.13 | 1.60 | 1.66 |
| P195 | 53.69 | 0.10 | 57.81 | 3.35 | 1.71 | 1.64 |
| P257a | 4.26 | 0.51 | 2.88 | 0.46 | 4.41 | 1.70 |
| P244a | 3.06 | 1.44 | 15.77 | 5.53 | 2.24 | 0.35 |
| P255b | 5.52 | 0.65 | 3.69 | 0.57 | 5.37 | 2.02 |
| P273b | 10.74 | 1.23 | 4.72 | 0.90 | 19.98 | 9.29 |
| P257b | 4.26 | 0.51 | 2.88 | 0.46 | 4.41 | 1.70 |
| P244b | 145.31 | 13.23 | 31.95 | 6.09 | 157.39 | 74.60 |
| P259b | 6.63 | 0.24 | 0.92 | 0.09 | 0.56 | 0.21 |
| P262a | 3.90 | 0.48 | 2.19 | 0.42 | 8.80 | 4.06 |
| P271b | 10.46 | 1.40 | 14.37 | 2.23 | 23.59 | 9.16 |
| P244c | 0.61 | 0.02 | 0.81 | 0.06 | 0.68 | 0.33 |
| 地西泮 | 26.88 | 0.07 | 21.44 | 1.91 | 0.98 | 1.24 |
| P301c | 9.15 | 0.41 | 1.34 | 0.28 | 3.27 | 0.74 |
| P232 | 9.77 | 0.23 | 1.82 | 0.25 | 4.84 | 4.03 |
| P246 | 1.99 | 0.25 | 1.39 | 0.24 | 2.42 | 1.01 |

注:ChV 为慢性毒性当量值.

## 3　结论

地西泮具有较强的太阳光稳定性,但是可以被波长为 254 nm 紫外光光解,其光量子产率为$(2.32\pm0.17)\times10^{-3}$ mol/Einstein. 采用高分辨飞行时间质谱监测到 65 个地西泮光解产物,推演出地西泮的 8 种主要光解转化途径. 地西泮在紫外光解作用下主要发生羟基取代反应、水解反应、脱甲基反应、脱苯基反应、七元杂环开环反应以及环化反应. 通过计算毒理学模型预测,生成的主要光解产物的水生生物毒性增加.

**参考文献:**


[1] 王浩然,斌兰,李秀荣. 8713 张门诊镇静催眠药处方用药分析[J].中国医院用药评价与分析,2015,15(9):1215-1218.
WANG H R,BIN L,LI J R. Analysis of utilization of sedative hypnotics in 8713 outpatient prescriptions[J]. Evaluation and analysis of drug-use in hospitals of China,2015,15(9):1215-1218.

[2] WU M H,XIANG J J,QUE C J,et al. Occurrence and fate of psychiatric pharmaceuticals in the urban water system of Shanghai,China [J]. Chemosphere,2015,138:486-493.

[3] FENT K,WESTON A A,CAMINADA D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals [J]. Aquatic Toxicology,2006,76(2):122-159.

[4] BRODIN T,FICK J,JONSSON M,et al. Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations [J]. Science,2013,339(6121):814-815.

[5] OGGIER D M,WEISBROD C J,STOLLER A M,et al. Effects of diazepam on gene expression and link to physiological effects in different life stages in zebrafish *Danio rerio* [J]. Environmental Science & Technology,2010,44(19):7685-7691.

[6] 阮沁沁,彭亮,彭导灵,等. 光催化降解普萘洛尔的机理研究[J]. 华南师范大学学报(自然科学版),2017,49(2):68-72.
RUAN Q Q,PENG L,PENG D L,et al. Study on the mechanism of photocatalytic degradation of propranolol [J]. Journal of South China Normal University (Natural Science Edition),2017,49(2):68-72.

[7] 葛林科,张思玉,谢晴,等. 抗生素在水环境中的光化学行为[J]. 中国科学:化学,2010,40(02):124-135.
GE L K,ZHANG S Y,XIE Q,et al. Progress in studies on aqueous environmental photochemical behavior of antibiotics [J]. Scientia Sinica Chimica,2010,40(2):124-135.

[8] BOLTON J R,STEFAN M I,SHAW P S,et al. Determination of the quantum yields of the potassium ferrioxalate and potassium iodide-iodate actinometers and a method for the calibration of radiometer detectors [J]. Journal of Photochemistry and Photobiology A:Chemistry,2011,222(1):166-169.

[9] YANG B,KOOKANA R S,WILLIAMS M,et al. Removal of carbamazepine in aqueous solutions through solar photolysis of free available chlorine[J]. Water Research,2016,100:413-420.

[10] USEPA. EPI Suite™-Estimation Program Interface [EB/OL]. [2017-11-28]. https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suitetm-estimation-program-interface.

[11] WANG C C,HOU L L,LI J,et al. Occurrence of diazepam and its metabolites in wastewater and surface waters in Beijing [J]. Environmental Science and Pollution Research,2017,24(18):15379-15389.

[12] YUAN S L,JIANG X M,XIA X H,et al. Detection,occurrence and fate of 22 psychiatric pharmaceuticals in psychiatric hospital and municipal wastewater treatment plants in Beijing,China [J]. Chemosphere,2013,90(10):2520-2525.

[13] WEST C E,ROWLAND S J. Aqueous phototransformation of diazepam and related human metabolites under simulated sunlight [J]. Environmental Science & Technology,2012,46(9):4749-4756.

[14] BAHNMÜLLER S,GUNTEN U V,CANONICA S. Degradation rates of benzotriazoles and benzothiazoles under UV-C irradiation and the advanced oxidation process UV/$H_2O_2$[J]. Water Research,2015,74:143-154.

[15] KOSJEK T,PERKO S,ZUPANC M. Environmental occurrence,fate and transformation of benzodiazepines in water treatment [J]. Water Research,2012,46(2):355-368.

[16] CARPINTEIRO I,RODIL R,QUINTANA J B,et al. Reaction of diazepam and related benzodiazepines with chlorine. Kinetics,transformation products and in-silico toxicological assessment[J]. Water Research,2017,120:280-289.

[17] NUDELMAN N S,de WAISBAUM R G. Isolation and structure elucidation of novel products of the acidic degradation of diazepam[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences,1995,84(2):208-211.

[18] SADEE W. Mechanism of metabolic 3-hydroxylation of benzodiazepines. Fragmentation pattern of 1,4-benzodiazepin-2-ones under electron impact[J]. Journal of Medicinal Chemistry,1970,13(3):475-479.


【责任编辑:谭春林　责任校对:谭春林】