水中噁唑烷酮类抗生素利奈唑酮的光化学行为

杨凯^{①②}, 葛林科^{②*}, 那广水^②, 姚子伟^②, 赵元凤^①

① 大连海洋大学海洋科技与环境学院, 大连 116023;

② 国家海洋环境监测中心, 国家海洋局近岸海域生态环境重点实验室, 大连 116023

* 联系人, E-mail: lkge@nmemc.gov.cn

2012-02-07 收稿, 2012-03-13 接受

国家自然科学基金(21007013)和近岸海域生态环境重点实验室开放基金(201007)资助

摘要 光化学降解是表层水体中抗生素类污染物的重要消减方式. 研究了水中代表性噁唑烷酮类抗生素利奈唑酮的光降解动力学、影响因素与转化产物. 模拟日光($\lambda > 290$ nm)照射下, 利奈唑酮的光解遵循准一级反应动力学, 纯水中表观光解量子产率为 0.834 ± 0.054 ; 与纯水中相比, 淡水、海水中光解较慢, 这归因于水中常见溶解性物质的影响. pH, Cl^- 和海水盐度对光解动力学无显著影响 ($P > 0.05$), 但腐殖酸、 NO_3^- 和 Fe(III) 通过光掩蔽等效应显著抑制其光降解. 猝灭实验表明, 模拟日光和 UV-vis ($\lambda > 200$ nm) 照射下, 利奈唑酮发生了直接光解及 $^1\text{O}_2$ 参与的自敏化光解, 表现为光解速率常数与初始浓度呈负相关. 两种光源照射下, 主要光解产物和途径均有差别, UV-vis 光照下主要发生了脱氟和光致水解, 而在模拟日光照射下发生了吗啉环脱氢等反应.

关键词

利奈唑酮
光降解
影响因素
反应类型
产物

随着医药品及个人护理用品(PPCPs)的大量生产、使用和排放, PPCPs 在环境中不断被监测到, 其中抗生素的检出数量和检出率($\sim 1/4$)较高^[1-3]. 抗生素类化合物是环境中广泛“持续存在”的一类“假”持久性新兴污染物^[1-4]. 持续存在的抗生素已被证实能够诱发环境菌群的抗药性, 从而导致其特殊的生态毒理效应^[5,6]. 因此, 抗生素的环境行为及生态效应受到广泛关注.

通常, 抗生素类污染物由于分子极性大、亲水性强, 主要存在于水环境中. 表层水体中, 光化学降解是抗生素的重要消减途径^[7]. 此外, 光解还可强烈影响此类污染物的生态毒理效应^[8-11]. 因此, 揭示抗生素的光降解动力学、反应类型、产物和途径, 对于理解此类污染物的环境光化学归趋和生态风险具有重要意义. 前人已经研究了磺胺类^[12,13]、四环素类^[14]、氟喹诺酮类^[11,15]等抗生素的环境光化学行为, 但其光解过程的微观机理鲜有报道, Chen 研究组^[16,17]成功运用量子化学方法揭示了污染物的光转化微观机

理, 该方法或可用于深入研究抗生素的光解机理. 此外, 某些类别抗生素(如噁唑烷酮类抗菌药)的环境光化学研究还仍是空白.

噁唑烷酮类抗生素是近年来合成的高效抗菌药, 其中利奈唑酮(Linezolid)是该类抗生素的代表性物质. 利奈唑酮代谢不完全, 作为污染物很可能存在于环境水体中. 挪威在环境样品(如污水、污泥等)中已监测到利奈唑酮的存在^[18]. 此类抗生素光化学行为的研究目前仅局限于药品光稳定性方面^[19], 如光照下, 利奈唑酮在水和甲醇中均发生了光致脱氟, 量子产率分别为 0.25 和 0.03. 值得注意的是, 此类抗生素的光解可能引起光化学遗传毒性^[19]. 因此, 考虑到光解对表层水体中有机污染物归趋的重要意义, 有必要深入研究此类抗生素的环境光化学行为. 本文以利奈唑酮为模型化合物, 考察在纯水和自然水中的光降解动力学, 研究了重要水环境因子对光解动力学的影响, 进而判断其光化学反应类型, 探索和比较了不同光源下的光降解产物和途径.

英文引用格式: Yang K, Ge L K, Na G S, et al. Aqueous photochemical behavior of oxazolidinone antibiotic linezolid (in Chinese). Chin Sci Bull (Chin Ver), 2012, 57: 2469–2474, doi: 10.1360/972012-68

1 材料与方法

(i) 实验材料. 利奈唑酮(纯度 99.1%)购买自南京康满林化工实业有限公司; 腐殖酸钠盐(Humic acid sodium salt, 简称 HASS, CAS 号 68131-04-4)购于 Sigma-Aldrich 公司(Milwaukee, WI, USA); 对硝基苯甲醚(纯度 97%)购于美国 Alfa Aesar 公司; 吡啶(纯度>99%), 购于日本 TCI. 乙腈、异丙醇为色谱纯, 其他试剂均为分析纯. 纯水由 Millipore-Milli Q 系统制备. 海水和淡水分别取自大连棒槌岛黄海海域和大连西山水库, 水样过 0.22 μm 滤膜.

(ii) 光解实验. 采用旋转式光化学反应仪进行光解实验, 光源及相应的反应试管为: UV-vis ($\lambda>200\text{ nm}$)光源, 300 W 汞灯+石英试管, 在反应溶液中心处的光强(200~420 nm)为 1.941 mW/cm^2 ; 模拟日光 ($\lambda>290\text{ nm}$)光源, 500 W 氙灯+Pyrex 试管, 光强(290~420 nm)为 0.326 mW/cm^2 . 在模拟日光照射下, 考察了利奈唑酮(初始浓度 $C_0=5\text{ }\mu\text{mol}/\text{L}$)在纯水、淡水、海水中的光降解动力学. 以对硝基苯甲醚/吡啶(PNA/pyr)作为化学露光计, 测定利奈唑酮的光解量子产率(Φ)^[6,20]. 在利奈唑酮纯水溶液中分别添加磷酸盐(0.067 mol/L)、海水盐成分(0.5 mol/L NaCl, 0.064 mol/L MgCl_2 和 0.028 mol/L Na_2SO_4)^[21], NaCl, HASS, NaNO_3 和 $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, 以考察 pH, 海水盐度和水中常见溶解性物质对光解动力学的影响.

为揭示利奈唑酮的光化学反应机理, 在 UV-vis 和模拟日光光源照射下进行光照实验, 考察了 C_0 对光解动力学的影响. 并且, 向光解溶液中分别添加异丙醇和 NaN_3 , 以初步判断 $\cdot\text{OH}$ 和 $^1\text{O}_2$ 是否参与光解反应. 异丙醇是 $\cdot\text{OH}$ 的猝灭剂, NaN_3 是 $^1\text{O}_2$ 和 $\cdot\text{OH}$ 的猝灭剂^[22,23]. 使用 LC-MS/MS 对两种光源照射下利奈唑酮($C_0=300\text{ }\mu\text{mol}/\text{L}$)的光解产物进行了分离和鉴定.

光解动力学研究中, 每组实验重复 3 次并设置暗对照. 同时, 在暗室室温条件下, 分别在 0, 5, 10, 30 和 50 d 取样, 考察了纯水、淡水、海水中利奈唑酮($C_0=5\text{ }\mu\text{mol}/\text{L}$)的降解情况.

(iii) 样品分析. 模型化合物的浓度采用 Waters UPLC 分析. 色谱柱为 BEH C18 柱(2.1 mm $\times$ 50 mm, 1.7 μm), 柱温 25 $^\circ\text{C}$, 流动相为 10%乙腈-超纯水溶液和乙腈(85:15, v:v), 流速 0.2 mL/min, 检测波长 251 nm, 进样量 10 μL . 利奈唑酮保留时间为 1.8 min. LC-MS/MS 分析采用 Finnigan TSQ Quantum Discovery

MAX 三重四极杆质谱分析仪(Thermo Electron, USA), 电离源为 ESI, 监测模式为正离子, 其他仪器条件与文献[15]相同. 质谱图采用 ACD/Labs 软件进行辅助解析.

2 结果与讨论

2.1 纯水和自然水中利奈唑酮的光解动力学

室温暗室条件下, 利奈唑酮在纯水、淡水和海水中 50 d 的降解率均小于 1.82%. 根据前人对化合物水解稳定性的定义^[24], 可以推断利奈唑酮在这 3 种水体中均是不易水解的.

模拟日光($\lambda>290\text{ nm}$)照射下, 利奈唑酮($C_0=5\text{ }\mu\text{mol}/\text{L}$)在纯水、海水和淡水中均发生了光降解. 通过检验 $\ln(C/C_0)-t$ 的线性关系, $R^2>0.95$, 可知其光解服从准一级反应动力学(图 1). 化学露光计体系中 PNA 降解的准一级速率常数为 $(4.86\pm0.13)\times10^{-2}\text{ h}^{-1}$ ($\pm$ 值表示 95%的置信区间, $n=3$), 由此计算了纯水中利奈唑酮($C_0=5\text{ }\mu\text{mol}/\text{L}$)光解反应表观量子产率 $\Phi=0.834\pm0.054$.

比较了纯水和自然水中利奈唑酮光解动力学的差异. 在纯水、海水和淡水中利奈唑酮的光解半减期($t_{1/2}$)依次增大, 分别为 15.07 ± 0.51 , 16.17 ± 0.57 和 $21.73\pm0.62\text{ h}$, 这表明 pH 或水中溶解性物质等环境因子可能对其光解产生了影响. 为检验这一推论, 进一步考察了 pH 和水中常见溶解性物质对光解动力学的影响.

2.2 主要水环境因子对光解动力学的影响

pH 和水中常见溶解性物质对光解动力学的影响

图1 模拟日光照射下, 纯水、海水和淡水中利奈唑酮($C_0=5\text{ }\mu\text{mol}/\text{L}$)的光降解
误差线为一倍标准偏差

如图 2 所示, 可知在模拟日光照射下, pH, Cl^- 和海水盐度对光解动力学无显著影响($P>0.05$). 腐殖酸钠(HASS), NO_3^- 和 Fe(III) 显著抑制利奈唑酮的光降解, 并且随添加量的增加, 抑制作用增强(图 2).

根据光化学基本原理, 可以探讨水环境因子对模型化合物光降解的影响机制^[15]. 利奈唑酮结构式中不含易解离的基团, 所以其光解不受溶液 pH 的影响. 通过 UV-vis 全波长扫描, 在 $\lambda=290\sim 310\text{ nm}$ 范围内, 水中主要溶解性物质(5 mg/L HASS, 10 $\mu\text{mol/L}$ Fe(III) , 40 $\mu\text{mol/L}$ NO_3^-)和利奈唑酮的吸收光谱相互重叠, 并且前者吸光作用较强, 因此可以通过光掩蔽效应抑制利奈唑酮的光解. 此外, HASS 还可以捕获活性氧物种(ROS, 如 $\cdot\text{OH}$ 和 $^1\text{O}_2$)^[25,26], 或抑制利奈唑酮可能发生的自敏化光解. 结合淡水和海水主要溶解性物质含量^[27], 可知上述因素对光解的作用可以较充分地解释纯水和自然水中光解动力学的差异.

2.3 纯水中利奈唑酮的光反应类型与主要产物

UV-vis ($\lambda>200\text{ nm}$) 光照下, 纯水中利奈唑酮($C_0=5\text{ }\mu\text{mol/L}$)的光降解也遵循准一级反应动力学($t_{1/2}=1.41\pm 0.03\text{ min}$). 但通过考察 C_0 (1~15 $\mu\text{mol/L}$) 对光解动力学的影响, 发现 UV-vis 和模拟日光照射下, 利奈唑酮的光解速率常数(k)与 C_0 均呈负相关(图 3). 鉴于环境水体中有机污染物的水平趋近于 0 ($C_0\rightarrow 0$)^[14], 由此根据 Leifer 方法^[28], 计算得到北纬 45° 近表面水体中利奈唑酮($C_0\rightarrow 0$)的直接光解半减期 $t_{1/2}=5.66$ (仲夏)~70.63 h (仲冬).

据前人报道, 某些 PPCPs(如防晒剂 PBSA^[16], 抗

图 2 模拟日光照射下, 主要水环境因子对利奈唑酮($C_0=5\text{ }\mu\text{mol/L}$)光解动力学的影响
误差线表示 95% 的置信区间, $n=3$

图 3 UV-vis(a)和模拟日光(b)照射下, 初始浓度(C_0)对利奈唑酮光解的影响

图 4 UV-vis(a)和模拟日光(b)照射下, 异丙醇和 NaN_3 对利奈唑酮($C_0=5\text{ }\mu\text{mol/L}$)光解动力学的影响

生素四环素^[14]、恩诺沙星^[11]和甲矾霉素^[7])的光解动力学受 C_0 的影响, 这是因为抗生素可以发生 ROS 参与的自敏化光解. 鉴于此, 采用猝灭实验检验了利奈唑酮是否能进行自敏化光解. 如图 4 所示, 添加异丙

醇($\cdot\text{OH}$ 猝灭剂)没有显著影响利奈唑酮的光解动力学($P>0.05$), 而 NaN_3 ($^1\text{O}_2$ 和 $\cdot\text{OH}$ 猝灭剂)明显抑制了模型化合物的光解($P<0.05$). 由此可以推断, UV-vis 和模拟日光照射下, 纯水中利奈唑酮不仅进行了直接光解, 而且发生了 $^1\text{O}_2$ 参与的自敏化光氧化反应; 光解反应中没有 $\cdot\text{OH}$ 的参与. 根据文献[29], 计算得到在利奈唑酮的 UV-vis 及模拟日光光解过程中, $^1\text{O}_2$ 参与的自敏化光解贡献率分别为 28.7% 和 4.7%.

根据总离子流(图 5)和对应的质谱图, 鉴定了两种光源照射下的光降解产物. UV-vis 和模拟日光照射下, 纯水中利奈唑酮的光降解生成了 6 种主要的产物. 根据它们的质谱信息, 并结合母体化合物的分子结构, 推断得到产物分子结构, 从而推测了其光化学转化途径(图 6). 由图 6 可知, 两种光源照射下, 发生了脱氟、脱氢、光致水解、光氧化等光化学反应. 在

UV-vis 光照下, 利奈唑酮脱氟生成了最主要的光解产物 I ($t_{\text{R}}=35.60$ min), 光致水解生成了产物 III ($t_{\text{R}}=22.83$ min), 而在模拟日光照射下未检测到这两种产物. 模拟日光照射下吗啉环脱氢生成了产物 I', 而该产物在 UV-vis 光照下未检测到, 这可能是由于 UV-vis 光子能量和光强较大, 该产物易于吸收光发生光解, 从而积累较少. 对于抗生素类污染物, 由于光源或光强的差别, 光解产物会有所不同^[7,9,30]. 没有推出产物 II ($t_{\text{R}}=29.40$ min)的结构, 但根据偶氮原则, 其分子中应含有偶数 4 个 N, 因此可能是光致聚合的产物.

3 结论

在 UV-vis ($\lambda>200$ nm)和模拟日光($\lambda>290$ nm)光照下, 纯水中利奈唑酮均发生了直接光解和 $^1\text{O}_2$ 参

图 5 UV-vis(a)和模拟日光(b)照射下利奈唑酮光解溶液的总离子流图

图 6 UV-vis 和模拟日光照射下纯水中利奈唑酮的光解产物与途径

与的自敏化光解,其表观反应遵循准一级反应动力学.模拟日光照射下,纯水中光解量子产率为 0.834 ± 0.054 ,腐殖酸钠、 NO_3^- 和 Fe(III) 显著抑制了利奈唑酮的光降解,但海水盐度、 Cl^- 和溶液 pH 无显著影响.这些常见水环境因子对光解的效应可以较充

分地解释纯水和自然水中利奈唑酮光解动力学的差异($k_{\text{纯水}} > k_{\text{海水}} > k_{\text{淡水}}$).两种光源照射下,主要光解产物和光解途径均有差别,UV-vis 光照下主要发生了脱氟和光致水解,而在模拟日光照射下发生了吗啉环脱氢等反应.

参考文献

- 1 Kummerer K. Antibiotics in the aquatic environment—A review. Part I. *Chemosphere*, 2009, 75: 417–434
- 2 Schwarzenbach R P, Escher B I, Fenner K, et al. The challenge of micropollutants in aquatic systems. *Science*, 2006, 313: 1072–1077
- 3 Segura P A, Francois M, Gagnon C, et al. Review of the occurrence of anti-infectives in contaminated wastewaters and natural and drinking waters. *Environ Health Perspect*, 2009, 117: 675–684
- 4 葛林科, 张思玉, 谢晴, 等. 抗生素在水环境中的光化学行为. *中国科学: 化学*, 2010, 40: 124–135
- 5 贾媛, 胡建英, 孙建仙, 等. 环境中的医药品与个人护理品. *化学进展*, 2009, 21: 389–399
- 6 Edlund B L, Arnold W A, McNeill K. Aquatic photochemistry of nitrofurantoin antibiotics. *Environ Sci Technol*, 2006, 40: 5422–5427
- 7 Ge L K, Chen J W, Qiao X L, et al. Light-source-dependent effects of main water constituents on photodegradation of phenicol antibiotics: Mechanism and kinetics. *Environ Sci Technol*, 2009, 43: 3101–3107
- 8 Latch D E, Packer J L, Stender B L, et al. Aqueous photochemistry of triclosan: Formation of 2,4-dichlorophenol, 2,8-dichlorodibenzo-*p*-dioxin, and oligomerization products. *Environ Sci Technol*, 2005, 24: 517–525
- 9 Jiao S J, Zheng S R, Yin D Q, et al. Aqueous photolysis of tetracycline and toxicity of photolytic products to luminescent bacteria. *Chemosphere*, 2008, 73: 377–382
- 10 Jung J, Kim Y, Kim J, et al. Environmental levels of ultraviolet light potentiate the toxicity of sulfonamide antibiotics in *Daphnia magna*. *Ecotoxicology*, 2008, 17: 37–45
- 11 Li Y, Niu J F, Wang W L. Photolysis of enrofloxacin in aqueous systems under simulated sunlight irradiation: Kinetics, mechanism and toxicity of photolysis products. *Chemosphere*, 2011, 85: 892–897
- 12 Boreen A L, Arnold W A, McNeill K. Photochemical fate of sulfa drugs in the aquatic environment: Sulfa drugs containing five-membered heterocyclic groups. *Environ Sci Technol*, 2004, 38: 3933–3940
- 13 Boreen A L, Arnold W A, McNeill K. Triplet-sensitized photodegradation of sulfa drugs containing six-membered heterocyclic groups: Identification of an SO_2 extrusion photoproduct. *Environ Sci Technol*, 2005, 39: 3630–3638
- 14 Werner J J, Arnold W A, McNeill K. Water hardness as a photochemical parameter: Tetracycline photolysis as a function of calcium concentration, magnesium concentration, and pH. *Environ Sci Technol*, 2006, 40: 7236–7241
- 15 Ge L K, Chen J W, Wei X X, et al. Aquatic photochemistry of fluoroquinolone antibiotics: Kinetics, pathways, and multivariate effects of main water constituents. *Environ Sci Technol*, 2010, 44: 2400–2405
- 16 Zhang S Y, Chen J W, Qiao X L, et al. Quantum chemical investigation and experimental verification on the aquatic photochemistry of the sunscreen 2-phenylbenzimidazole-5-sulfonic acid. *Environ Sci Technol*, 2010, 44: 7484–7490
- 17 Zhou J, Chen J W, Liang C H, et al. Quantum chemical investigation on the mechanism and kinetics of PBDE photooxidation by $\cdot\text{OH}$: A case study for BDE-15. *Environ Sci Technol*, 2011, 45: 4839–4845
- 18 Vasskog T. Occurrence of selected antidepressants in the Norwegian environment. Doctor Dissertation. Norway: University of Tromsø, 2008. 14–15
- 19 Fasani E, Tilocca F, Albin A. Photochemistry of oxazolidinone antibacterial drugs. *Photochem Photobiol*, 2009, 85: 879–885
- 20 Dulln D, Mill T. Development and evaluation of sunlight actinometers. *Environ Sci Technol*, 1982, 16: 815–820
- 21 张正斌, 刘莲生. 海洋物理化学. 北京: 科学出版社, 1989
- 22 Buxton G V, Greenstock C L, Helman W P, et al. Critical review of rate constants for reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals ($\cdot\text{OH}/\cdot\text{O}^-$) in aqueous solution. *J Phys Chem Ref Data*, 1988, 17: 513–886
- 23 Miolo G, Viola G, Vedaldi D, et al. *In vitro* phototoxic properties of new 6-desfluoro and 6-fluoro-8-methylquinolones. *Toxicol In Vitro*, 2002, 16: 683–693
- 24 Cunningham V L, Constable D J C, Hannah R E. Environmental risk assessment of paroxetine. *Environ Sci Technol*, 2004, 38: 3351–3359
- 25 Fisher J M, Reese J G, Pellechia P J, et al. Role of Fe(III) , phosphate, dissolved organic matter, and nitrate during the photodegradation of domoic acid in the marine environment. *Environ Sci Technol*, 2006, 40: 2200–2205

- 26 Lam M W, Tantuco K, Mabury S A. PhotoFate: A new approach in accounting for the contribution of indirect photolysis of pesticides and pharmaceuticals in surface waters. *Environ Sci Technol*, 2003, 37: 899–907
- 27 葛林科. 水中溶解性物质对氯霉素类和氟喹诺酮类抗生素光降解的影响. 博士学位论文. 大连: 大连理工大学, 2009. 56–70
- 28 Leifer A. *The Kinetics of Environmental Aquatic Photochemistry: Theory and Practice*. Washington DC: American Chemical Society, 1988. 257–264
- 29 葛林科, 陈景文, 张思玉, 等. 水中氟喹诺酮类抗生素加替沙星的光降解. *科学通报*, 2010, 55: 996–1001
- 30 Oka H, Ikai Y, Kawamura N. Photodecomposition products of tetracycline in aqueous solution. *J Agric Food Chem*, 1989, 37: 226–231

Aqueous photochemical behavior of oxazolidinone antibiotic linezolid

YANG Kai^{1,2}, GE LinKe², NA GuangShui², YAO ZiWei² & ZHAO YuanFeng¹

¹ College of Ocean Technology and Environment, Dalian Ocean University, Dalian 116023, China;

² Key Laboratory for Ecological Environment in Coastal Areas (SOA), National Marine Environmental Monitoring Center, Dalian 116023, China

Photochemical degradation is a central factor in determining the fate of antibiotic micropollutants in surface waters. In this study, the photodegradation kinetics, influencing factors and transformation products of linezolid, a representative oxazolidinone antibiotic, were investigated. Under simulated sunlight irradiation ($\lambda > 290$ nm), the photodegradation followed the pseudo-first-order kinetics with an apparent quantum yield of 0.834 ± 0.054 in pure water. The rates of linezolid photodegradation were slower in freshwater or seawater than in pure water, which was attributed to the effects of the ubiquitous aqueous dissolved matter on the photodegradation. pH, Cl^- and seawater salinity did not affect the photodegradation kinetics ($P > 0.05$), while humic acid, NO_3^- and Fe(III) acted mainly as radiation filters and inhibited the photodegradation ($P \leq 0.05$). Under simulated sunlight as well as UV-vis ($\lambda > 200$ nm) irradiation, scavenging experiments revealed that linezolid underwent direct photolysis and self-sensitized photodegradation via $^1\text{O}_2$, which resulted in a negative correlation between the photolysis rate constants and the initial concentrations. The main photodegradation products and pathways varied under irradiation of different light sources. Linezolid mainly underwent defluorination and photoinduced hydrolysis under UV-vis irradiation, whereas morpholine-dehydrogen was primary under simulated sunlight.

linezolid, photodegradation, influencing factors, reactive types, photoproducts

doi: 10.1360/972012-68