

4-氯-2-氟-3-甲氧基苯硼酸的急性毒性研究

李焕焕, 盖永健, 高青, 赵杰

辽宁省职业病防治院, 辽宁 沈阳 110005

摘要: **目的** 探讨 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯硼酸的急性经口毒性、急性经皮毒性、急性皮肤刺激和急性眼刺激性。**方法** 按照《化学品测试方法》(国家环境保护总局, 2004 年) 开展急性经口毒性试验、急性经皮毒性试验、急性皮肤刺激试验和急性眼刺激性试验。**结果** ①急性经口毒性试验: 雌性大鼠急性经口 LD_{50} 为 369mg/kg, 95%可信区间为 227mg/kg~599mg/kg; 雄性大鼠急性经口 LD_{50} 为 233mg/kg, 95%可信区间为 160mg/kg ~399mg/kg。对死亡大鼠解剖见肺脏充血。②急性经皮毒性试验: 大鼠急性经皮 LD_{50} >2500mg/kg。③急性皮肤刺激试验: 对大耳白兔染毒后各观察时点皮肤刺激反应总积分平均值和皮肤刺激反应时点最高积分均值均为 0 分。④急性眼刺激性试验: 对大耳白兔眼刺激试验分级为 5 级。**结论** 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯硼酸对雌雄性大鼠急性经口毒性分别属“低毒”、“中毒”。靶器官可能是肺脏; 对大鼠急性经皮毒性属“实际无毒”; 对大耳白兔皮肤不产生刺激性, 但可对眼睛产生中等刺激性。

关键词: 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯硼酸; 急性毒性; 评价

Study on acute oral toxicity, acute dermal toxicity, acute dermal irritation and acute eye irritation of 4-chloro-2-fluoro-3-methoxybenzeneboronic acid

Li Huan - huan, GAI Yong - jian, GAO Qing

Liaoning Prevention and Treatment Institute for Occupational Diseases ,Shenyang 110005 , Liaoning , China)

Abstract: Objective To study acute oral toxicity, acute dermal toxicity, acute dermal irritation and acute eye irritation of 4-chlorine -2- fluoro -3- methoxybenzeneboronic acid. **Methods** The tests were conducted in compliance with The Guidelines for the Testing of Chemicals. **Results** ①Acute oral toxicity test: LD_{50} in female rats was 369mg/kg, confidence interval in 95% was 227mg/kg ~ 599mg/kg; LD_{50} in male rats was 233mg/kg, confidence interval in 95% was 160mg/kg ~ 399mg/kg. Pulmonary congestion may be seen by anatomy on the dead rats. ②Acute dermal toxicity test: LD_{50} in rats was more than 2500mg/kg. ③Acute dermal irritation test: Both mean values of the total integral and the highest integral in sometime for dermal irritation were “0” in each observation point, after albino rabbits exposed to acute dermal irritation. ④Acute eye irritation test: The grade classification of eye irritation test for albino rabbits was level 5. **Conclusions** Acute oral toxicity of 4- chloro -2- fluoro -3- methoxybenzeneboronic acid for

作者简介: 李焕焕(1980-), 女(汉族), 黑龙江省密山人, 本科, 主管医师, 主要从事工业毒理和职业卫生工作; 邮寄地址: 沈阳市和平区砂阳路246号, 邮编: 110005; E-mail:huanhuan921301@163.com
电话: 13840229016。

female and male rats belongs to "low toxicity"、"moderate toxicity", respectively .Target organ may be lung;Acute dermal toxicity for rats is " non-toxic "; It is non dermal irritant to albino rabbits, but may be medium ocular irritant.

Key words: 4- chlorine -2- fluoro -3- methoxybenzeneboronic acid; Acute toxicity ; Assessment

4-氯-2-氟-3-甲氧基苯硼酸系某公司生产的新产品，目前还没有相关的毒性资料，其类似衍生物毒性报道也少见。为适应化学品管理需要，填补该化学物毒性资料的空白，对4-氯-2-氟-3-甲氧基苯硼酸进行了急性经口毒性试验、急性经皮毒性试验、急性皮肤刺激性试验及急性眼刺激性试验。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 受试样品

4-氯-2-氟-3-甲氧基苯硼酸由某公司提供，生产批号：LT-PBA 12004。受试物为白色粉状固体，无味，纯度>99%。试验时，将受试物研细并过100目筛。

1.1.2 受试动物

SPF级SD大鼠50只，体重 (186.7 ± 5.7) g，雌雄各半；日本大耳白兔8只，体重 (2.3 ± 0.1) g，雌性，均由辽宁长生生物技术有限公司提供（生产许可证号：SCXK（辽）2010-0001）。实验动物饲养在屏障系统中（实验动物使用许可证号：SYXK（辽）2011-0005），在检疫室适应性观察6天。实验室温度 $20^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度40%~60%，人工照明，12h明/12h暗。

1.2 实验方法

按照《化学品测试方法》（国家环境保护总局，2004年）^[1]进行。

1.2.1 急性经口毒性试验

试验前大鼠隔夜禁食。染毒当日称体重，将大鼠随机分成4组，每组10只，雌、雄各半。以蒸馏水为赋形剂，按2ml/kg bw的灌胃容积，对应性地分别给予四组动物1.00%、2.15%、4.64%、10.0%浓度的4-氯-2-氟-3-甲氧基苯硼酸混悬液一次性经口灌胃染毒，各组动物染毒剂量分别为100mg/kg、215mg/kg、464mg/kg、1000mg/kg。灌胃后继续禁食3h。观察14d。每日仔细观察动物中毒反应及死亡情况。对试验期间死亡和观察期结束时存活的动物大体解剖。采用霍恩氏法测定LD₅₀。

1.2.2 急性经皮毒性试验

SD大鼠10只，雌雄各半。试验前24h将大鼠背部5.5cm×5.5cm范围的被毛剃除。采用一次最大剂量法（剂量为2500mg/kg）进行试验。以蒸馏水为赋形剂，配制24%浓度的混悬液，按1.04ml/100g

bw的染毒容积直接涂于脱毛区皮肤，用纱布和胶带固定24h。每日观察动物中毒反应及死亡情况。对试验期间死亡和观察期结束时存活的动物大体解剖。

1.2.3 急性皮肤刺激性试验

大耳白兔4只。试验前24h将动物脊柱两侧3cm×3cm范围的被毛剃除。将0.5g受试物用蒸馏水充分湿润后直接涂于右侧剃毛区，用纱布覆盖，固定。4h后用温水清除残留受试物。对照皮肤除不涂布受试样品外做同步处理。于除去受试物后24、48、72h，观察皮肤反应，查“皮肤刺激反应评分”表，记录反应评分。

1.2.4 急性眼刺激性试验

大耳白兔4只。将0.1g受试物直接涂敷于右眼结膜囊内，不冲洗眼睛。左眼作为对照。于染毒后1h、24h、48h、72h和第4天、第7天检查角膜、虹膜、结合膜损伤情况，查“眼睛损伤的评分标准”表，分别进行评分。

2 结果

2.1 急性经口毒性试验

4-氯-2-氟-3-甲氧基苯硼酸染毒后，100mg/kg组大鼠未见明显的中毒症状，其余剂量组大鼠分别于染毒后20min至3h先后出现行动迟缓、呆卧少动、对刺激反应迟钝等表现，4~5h死亡。对死亡大鼠进行大体解剖检查，仅见肺脏充血。观察期结束时，对存活的大鼠进行大体解剖检查，主要脏器未见明显异常。查霍恩氏表，雌性大鼠急性经口LD₅₀为369mg/kg，95%可信区间为227mg/kg~599mg/kg；雄性大鼠急性经口LD₅₀为233mg/kg，95%可信区间为160mg/kg~399mg/kg。依据试验标准^[2]，评价4-氯-2-氟-3-甲氧基苯硼酸的急性经口毒性对雌性大鼠属“低毒”，对雄性大鼠属“中毒”。见表1。

表1 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯硼酸大鼠急性经口毒性试验结果

动物	染毒剂量	动物数	死亡数	死亡率	1d		7d		14d		LD ₅₀
性别	(mg/kg)	(只)	(只)	(%)	存活动物数(只)	平均体重($\bar{x} \pm s$, g)	存活动物数(只)	平均体重($\bar{x} \pm s$, g)	存活动物数(只)	平均体重($\bar{x} \pm s$, g)	(mg/kg)
雌	100	5	0	0	5	179.0±7.2	5	213.7±12.4	5	233.8±13.2	369
	215	5	1	20	5	174.7±4.2	4	216.4±5.6	4	237.6±10.1	
	464	5	3	60	5	176.9±9.5	2	224.6±8.3	2	240.0±0.4	
	1000	5	5	100	5	175.8±2.1	0	—	0	—	
雄	100	5	0	0	5	194.6±3.5	5	262.4±14.3	5	314.2±22.1	233
	215	5	2	40	5	197.2±7.9	3	276.5±17.7	3	336.0±30.3	
	464	5	5	100	5	199.2±4.9	0	—	0	—	
	1000	5	5	100	5	196.0±6.0	0	—	0	—	

2.2 急性经皮毒性试验

4-氯-2-氟-3-甲氧基苯硼酸染毒后，大鼠的一般表现和行为均未见明显异常，体重自然增长，解剖未见明显异常。依据试验标准^[2]，评价4-氯-2-氟-3-甲氧基苯硼酸的急性经皮毒性属“实际无毒”。见表2。

表 2 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯硼酸大鼠急性经皮毒性试验结果

动物性别	染毒剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	死亡数 (只)	动物平均体重 $\bar{x} \pm s$, g)			LD ₅₀ (mg/kg)
				0d	7d	14d	
雌	2500	5	0	210.7±2.9	227.8±10.7	261.4±12.7	>2500
雄	2500	5	0	231.4±5.7	285.3±15.9	359.4±24.9	>2500

2.3 急性皮肤刺激试验

给予大耳白兔 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯硼酸皮肤直接涂敷，去除受试物后 60min、24h、48h 和 72h 均未见皮肤红斑和水肿等损伤，各观察时点皮肤刺激反应评分均为 0 分。依据试验标准^[2]，4-氯-2-氟-3-甲氧基苯硼酸对皮肤为“实际无刺激性”。试验期间，大耳白兔均未出现任何中毒反应。

2.4 急性眼刺激性试验

给予大耳白兔 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯硼酸直接涂敷于结膜囊内，染毒后 1h，手持裂隙灯观察角膜出现半透膜浑浊，受损的角膜面积大于 3/4，虹膜和结膜出现充血、肿胀，24h 出现少量结膜分泌物，第 7 天 1 只动物眼睛恢复正常，其余动物除角膜外，虹膜、结膜均恢复正常，第 14 天所有动物眼睛均恢复正常。依据试验标准^[1-2]，评价 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯硼酸的急性眼刺激性为 5 级，属“中等刺激性”。见表 3。试验期间，大耳白兔未出现任何中毒反应和其他损伤。

表 3 4-氯-2-氟-3-甲氧基苯硼酸急性眼刺激性试验结果

动物编号	眼刺激积分						
	1h	24h	48h	72h	4d	7d	14d
1	51	55	51	29	29	5	0
2	55	55	51	31	29	5	0
3	53	53	51	29	27	0	0
4	51	55	51	25	25	5	0
总积分	210	218	204	114	110	15	0
平均积分	52.5	54.5	51.0	28.5	27.5	3.8	0

3 讨论

4-氯-2-氟-3-甲氧基苯硼酸属于芳基硼酸类化合物。芳基硼酸是具有单芳环或多芳环的硼酸化合物，是重要的有机合成中间体，广泛用于药物的合成与修饰以及不对称催化剂的合成，在糖类传感器、物质分离纯化、药物控释系统方面也有非常重要的应用，近年来在液晶显示材料和农药等领域的应用也越来越广泛^[3-6]。

本次急性经口毒性试验显示，4-氯-2-氟-3-甲氧基苯硼酸的急性经口毒性对雌性大鼠属“低毒”，与文献报道的芳基硼酸属于低毒类一致^[7-8]，但对雄性大鼠属“中毒”，提示雄性对该物质可能更敏感，仍有可能对人体造成急性中毒伤害。解剖仅见肺脏充血，提示其靶器官可能为肺脏；由于该受试物为粉状固体，微溶于水，预测其经皮毒性很低，本次急性经皮毒性试验采用最大限量法，结果亦未引起动物死亡，因此，其急性经皮毒性属“实际无毒”，不易经皮肤吸收。

为避免受试物颗粒对皮肤、眼睛划伤而影响试验结果，急性皮肤刺激试验和急性眼刺激性试验中，将该受试物研磨过100目筛后再进行染毒，结果显示对大耳白兔皮肤不产生刺激性，但可对眼睛产生中等刺激性。因此在现场作业时，应注意防护，如不慎进入眼内，仍应用大量清水冲洗。

本次研究提供了4-氯-2-氟-3-甲氧基苯硼酸的急性毒性的基础资料，但其长期毒性和其他方面的毒性资料还有待于进一步的补充完善。

参考文献

- [1]国家环境保护总局. 化学品测试方法. 北京: 中国环境科学出版社, 2004.
- [2]国家环境保护总局. HJ/T 154-2004 新化学物质危害评估导则[S]. 北京: 中国环境科学出版社, 2004 .
- [3]钟为慧, 叶海伟, 刘振玉, 等. 含氟苯硼酸的合成及应用研究进展[J]. 有机化学, 2009, 29(5):665-671.
- [4]徐丹, 褚良银. 苯硼酸及其衍生物在医药与化工领域的应用研究进展[J]. 化工进展, 2006, 25(9):1045-1048.
- [5]周博. 新型4-苯胺喹唑啉类分子靶向抗癌药物的制备及其微胶囊化研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2012.
- [6]赵昊昱. 5-氟-2-甲氧基苯硼酸的合成[J]. 化学试剂, 2013, 35(2): 178-182.
- [7]王璐璐. 通过 SUZUKI 偶联反应合成均三嗪类化合物[D]. 大连: 大连理工大学, 2012.
- [8]董传华. 芳基硼酸碘化反应的研究[D]. 洛阳: 河南科技大学, 2012.