

# Modellierung der Lebensdauer und Abbaubarkeit organischer Verbindungen in Luft, Boden und Wasser\*\*

Obmann und Übersetzer: *Gerrit Schüürmann\**

## 1. Einleitung

Die Persistenz kommerzieller Chemikalien in der Umwelt<sup>[1,2]</sup> ist eine der wichtigsten Kenngrößen zur Beurteilung ihres Schicksals und ihrer möglichen Schadeffekte.<sup>[3]</sup> Daher ist es für die Beurteilung des Risikos durch chemische Substanzen von wesentlicher Bedeutung, Abbauprozesse und Abbaupfade experimentell ermitteln oder zuverlässig einschätzen zu können. In der Troposphäre erfolgt der Abbau vor allem durch Reaktion der Verbindung mit dem Hydroxylradikal, in den Kompartimenten Boden und Wasser dagegen durch Bioabbau. Daher war das Hauptziel dieses Berichts die Zusammenstellung und Bewertung qualitativer und quantitativer Modelle zur Abschätzung der Lebensdauer (Verweilzeit) und Abbaubarkeit organischer Verbindungen in Luft, Boden und Wasser. Eine frühere Evaluierungsstudie wurde als Teil des EU-Projekts „Quantitative Structure Activity Relationships for Predicting the Fate and Effects of Che-

micals in the Environment“<sup>[4-6]</sup> durchgeführt. Diese Untersuchung hatte ergeben, dass bis zum Ende des ersten Quartals 1994 etwa 200 Modelle zur Vorhersage von Abbauprozessen in Luft, Boden und Wasser veröffentlicht worden waren. Die große Mehrzahl der Modelle wurde allerdings nur für eine kleine Zahl an Chemikalien, meist Funktionsanaloge, entwickelt.<sup>[\*]</sup> Daher ist ihre Anwendbarkeit recht begrenzt. Für die Methoden zur Abschätzung des Bioabbaus hatte die Analyse ergeben, dass sie nur eingeschränkt nützlich sind, da ihre Vorhersagekraft im Allgemeinen unter 70 % liegt und der zugehörige Anwendungsbereich oder die für das Modell zugelassenen chemischen Strukturklassen unklar oder nicht explizit definiert sind.

In der Vergangenheit wurde die Entwicklung besserer und zuverlässigerer Bioabbau-Modelle vor allem durch das Fehlen standardisierter Datenbanken mit nach einheitlichem Testprotokoll erzielten experimentellen Ergebnissen zum Bioabbau organischer Verbindungen erschwert. Vor einigen Jahren wurden dann zwei Datenbanken mit experimentellen Werten hoher Qualität verfügbar, die BODEG-Datenbank bewerteter und standardisierter Bioabbau-Daten und die MITI-Datenbank, die Ergebnisse eines einzelnen Screening-Tests (Siebungstests) zum schnellen Bioabbau im aeroben wässrigen Medium enthält.<sup>[\*\*]</sup> Dies führte in den letzten fünf Jahren [vor der Veröffentlichung des Originaltextes] zur intensiven Entwicklung neuer und besse-

rer qualitativer und quantitativer Modelle für die Vorhersage der Bioabbaubarkeit, bei denen neue und fortgeschrittene Rechenmethoden und statistische Verfahren eingesetzt wurden. Wesentliche Fortschritte wurden erzielt 1) in der Entwicklung einer neuen Generation qualitativer Bioabbau-Regeln durch Anwendung von Methoden der künstlichen Intelligenz,<sup>[7-9]</sup> 2) in der Entwicklung einer neuen Generation quantitativer Bioabbau-Modelle durch Anwendung der PLS-Diskriminanzanalyse<sup>[10]</sup> und 3) in der Anwendung des MultiCASE-Programms zur Identifizierung von Strukturfragmenten, die für die Bioabbaubarkeit organischer Schadstoffe relevant sind, sowie zur automatisierten Vorhersage des aeroben Bioabbaus chemischer Verbindungen.<sup>[11,12]</sup>

Dieser Bericht bietet eine umfangreiche Bewertung allgemeiner Modelle zur Abschätzung des Abbaus in der Troposphäre und des vollständigen Bioabbaus (Mineralisierung) – womit die beiden wichtigsten umweltchemischen

[\*] Prof. Dr. G. Schüürmann  
Umweltforschungszentrum  
Leipzig-Halle GmbH  
Department Chemische Ökotoxikologie  
Permoserstraße 15  
04318 Leipzig (Deutschland)  
Fax: (+49) 341-235-2401  
E-mail: gerrit.schuurmann@ufz.de

[\*\*] Copyright© der englischen Fassung, die unter dem Titel „Modeling Lifetime and Degradability of Organic Compounds in Air, Soil, and Water Systems“ von A. Sabljic (Zagreb, Kroatien) und W. Peijnenburg (Bilthoven, Niederlande) für die Veröffentlichung in *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 1331–1348<sup>[62]</sup> vorbereitet wurde: International Union of Pure and Applied Chemistry, 2001. – Wir danken der IUPAC für die Genehmigung zum Druck einer deutschen Fassung dieses Technical Report. – Anmerkungen des Obmanns sind als Fußnoten aufgenommen.

[\*] Das englische Original bezieht sich hier auf „a small set of chemicals“ (der aber nicht näher spezifiziert wird).

[\*\*] Im englischen Original werden die Bioabbau-Kategorien hier und an vielen anderen Stellen mit Anführungszeichen in der Form „ready“ bioabbaubar und „not ready“ bioabbaubar geschrieben.

Die *Angewandte Chemie* veröffentlicht Übersetzungen von Recommendations und Technical Reports der IUPAC, um die chemische Fachsprache im Deutschen zu fördern. Sauber definierte Begriffe und klare Nomenklaturregeln bilden die Basis für eine Verständigung zwischen den Wissenschaftlern einer Disziplin und sind für den Austausch zwischen Wissenschafts- und Fachsprache sowie Allgemeinsprache essenziell. Alle Übersetzungen werden von einem ausgewiesenen Experten (dem „Obmann“) geprüft, korrigiert und autorisiert. Die nächste Übersetzung („Lignane und Neolignane“) ist für Heft 15/2005 vorgesehen. Empfehlungen von Themen und Obleuten sind willkommen.

Endpunkte für die Beurteilung der Persistenz einer Chemikalie erfasst sind. Zunächst werden die Strukturen und Eigenschaften der großen Datensätze beschrieben, die für die Modellentwicklung und ihre Bewertung verwendet wurden, und es werden die Hauptmerkmale der untersuchten Modelle vorgestellt. Im Hauptteil werden die Ergebnisse der umfangreichen Bewertung der Modelle zur Abschätzung des Abbaus in der Troposphäre und des Bioabbaus präsentiert und diskutiert. Beurteilungsgrundlage waren die Genauigkeit und Anwendungsbreite der Modelle. Eine besonderes Gewicht erhielt hierbei die externe Validierung (d.h. die Vorhersagbarkeit von Abbaudaten, die nicht für die Modellentwicklung verwendet worden waren). Die Einschränkungen eines jeden Modells werden explizit beschrieben. Den Abschluss bilden Empfehlungen für eine zuverlässige Anwendung der Modelle zur Vorhersage der Lebensdauer und Abbaubarkeit organischer Verbindungen in der Umwelt.

## 2. Zur Entwicklung und Bewertung der Abbau-Modelle verwendete Datenbanken

### 2.1. Geschwindigkeitskonstanten der Gasphasenreaktionen mit OH-Radikalen

Die Reaktion mit OH-Radikalen ist der Hauptpfad zur Eliminierung der meisten organischen Substanzen aus der Troposphäre. Dieser Austragsprozess ist wesentlich für den Einfluss derzeitiger und künftiger Emissionen anthropogener Halogenkohlenstoffverbindungen auf die Ozonbildung in urbanen und ländlichen Gebieten, auf die Zerstörung des stratosphärischen Ozons, auf die langreichweitige Ausbreitung von Chemikalien, auf den sauren Regen und auf den globalen Klimawandel. In den letzten drei Jahrzehnten haben Labor- und Freilandstudien eine große Fülle experimenteller Daten zur Transformation organischer Verbindungen in der Troposphäre durch Reaktion mit OH-Radikalen geliefert.<sup>[13–16]</sup> Diese Daten müssen allerdings einer kontinuierlichen kritischen Begutachtung und Bewertung unterzogen werden,<sup>[15,17]</sup> damit sie von anderen Wissenschaftlern

(z.B. Modellierern) effizient genutzt werden können.

Die Datenbank bewerteter kinetischer Daten für die Reaktionen des OH-Radikals mit organischen Verbindungen umfasst nun etwa 500 empfohlene Geschwindigkeitskonstanten.<sup>[13,14,16]</sup> Dabei wurde der gesamte Temperaturbereich erfasst, für den kinetische Daten und Angaben zum Reaktionsmechanismus verfügbar sind. Daten aus Studien zu relativen Geschwindigkeitskonstanten wurden anhand der für die Referenzreaktionen empfohlenen Geschwindigkeitskonstanten noch einmal evaluiert. Der Gesamtfehler in den absoluten Geschwindigkeitskonstanten dürfte bei 10–15% liegen, außer bei den neuesten Studien, bei denen er nur noch 6–10% beträgt. Für relative Geschwindigkeitskonstanten scheint es realistischer, als Fehler das Doppelte der Standardabweichung anzunehmen, um zusätzliche systematische Unsicherheiten durch die Verwendung der zur Referenzreaktion gehörenden Geschwindigkeitskonstanten zu berücksichtigen. Diese Überichtsarbeiten und kritischen Bewertungen liefern nicht nur einen Satz empfohlener kinetischer Daten, sondern auch einen aktuellen Stand der verfügbaren kinetischen und mechanistischen Informationen. Weiterhin sind sie die zuverlässigste Quelle für Daten, mit deren Hilfe Modelle zur Abschätzung von Geschwindigkeitskonstanten und Reaktionsmechanismen entwickelt werden können.

### 2.2. Daten zum Bioabbau

Es gibt zwei Datenbanken mit Werten hoher Qualität<sup>[\*]</sup> zum mikrobiellen Abbau. Die erste ist die BIoDEG-Datenbank der Syracuse Research Corporation<sup>[18,19]</sup> mit Bioabbau-Daten für etwa 300 kommerzielle Verbindungen. Die zweite Datenbank ist eine Sammlung von MITI-I-Daten,<sup>[10,20]</sup> die Ergebnisse eines einzelnen einheitlichen Bioabbau-Tests für annähernd 900 kommerzielle Verbindungen sind.

Der MITI-I-Test ist ein Screening-Test auf schnellen Bioabbau im aeroben wässrigen Medium und in Prüfrichtlini-

[\*] Im englischen Original mit Anführungszeichen: „high-quality“ data.

en von OECD<sup>[21]</sup> und EU<sup>[22]</sup> enthalten (OECD 301 C, EU C.4-F). Er stammt aus Japan und gehört nun zu den sechs in den genannten Richtlinien beschriebenen standardisierten Tests auf schnellen Bioabbau. Beim MITI-I-Test werden 100 mg L<sup>-1</sup> der zu prüfenden Substanz in das Testmedium eingebracht und mit 30 mg L<sup>-1</sup> Schlamm inkubiert. Dabei wird während des 28-tägigen Tests der biologische Sauerstoffbedarf (BSB; engl. BOD = biological oxygen demand) kontinuierlich gemessen. Der Schwellenwert für die Klassifikation als schnell bioabbaubar ist erreicht, wenn der BSB mehr als 60% des theoretischen Sauerstoffbedarfs (ThSB; engl. ThOD = theoretical oxygen demand) beträgt. Daten nach dem MITI-I-Test sind derzeit für 894 Substanzen recht unterschiedlicher chemischer Struktur verfügbar.<sup>[20,23,24]</sup> Die Mehrzahl der Daten ist inzwischen veröffentlicht,<sup>[23]</sup> und ein kleinerer Teil der Werte wurde für das japanische Chemikaliengesetz für Altstoffe unter der Leitung des MITI ermittelt.<sup>[24]</sup>

Sowohl in der BIoDEG- als auch in der MITI-Datenbank liegen die Daten als diskrete Werte vor (d.h., die Chemikalien sind als schnell oder als langsam bioabbaubar klassifiziert). Dieser Datentyp ist bestens geeignet für eine direkte Bewertung und Entwicklung von qualitativen Modellen und Klassifikationsregeln. Dagegen sind solche Daten für die Bewertung und Entwicklung quantitativer Modelle ungünstig, da diese kontinuierliche Werte für die Abschätzung oder Vorhersage des Bioabbaus liefern, die erst noch interpretiert und klassifiziert werden müssen, um sie an die binären BIoDEG- und MITI-Daten anzupassen oder damit vergleichbar zu machen.

### 2.3. Verbindungen mit großen Produktionsvolumina (HPVCs)

Im Jahre 1993 hat die Europäische Union die Altstoffverordnung (EEC) 793/93 verabschiedet,<sup>[3]</sup> was ein erster Schritt zum EU-weit harmonisierten Management des mit der Nutzung von Chemikalien potenziell verbundenen Risikos für Mensch und Umwelt war. Diese Richtlinie enthält drei Hauptteile: Datenerhebung, Prioritätensetzung

und Risikobewertung. Die Datenerhebung konzentrierte sich zunächst auf Verbindungen mit großen Produktionsvolumina (HPVCs = high production volume chemicals), d. h. auf Chemikalien, die in Mengen von mehr als 1000 Jahrestonnen in die EU importiert oder dort produziert werden. Die HPVC-Liste umfasst 2492 Stoffe, von denen 1073 Einzelverbindungen mit definierten Strukturformeln sind.

## 3. Abbau in der Troposphäre

### 3.1. Beschreibung der Modelle

#### 3.1.1. Die Atkinson-Methode

Die Gruppenbeitragsmethode von Atkinson et al.<sup>[13,25–27]</sup> zur Abschätzung der Geschwindigkeitskonstanten der Reaktion einer Verbindung mit OH-Radikalen basiert auf a) vier möglichen Reaktionspfaden und b) einem Schema aus additiven Fragmentbeiträgen. Die vier möglichen Reaktionspfade sind: 1) Abstraktion eines H-Atoms, 2) Addition an Doppel- und Dreifachbindungen, 3) Addition an aromatische Ringe, 4) Reaktion mit Gruppen, die Stickstoff, Schwefel oder Phosphor enthalten. Dabei wird angenommen, dass die einzelnen Geschwindigkeitskonstanten voneinander unabhängig abgeschätzt werden können und dass die Gesamtgeschwindigkeitskonstante einer Verbindung durch Addition der Gruppenbeiträge ermittelt werden kann. Die Geschwindigkeit der Gesamtreaktion ist somit die Summe aller möglichen Einzelreaktionsgeschwindigkeiten. Der Bezug zu etablierten Reaktionspfaden liefert eine fundierte physikalische und mechanistische Basis. Allerdings ist die Annahme der separaten Abschätzbarkeit der Einzelreaktionsgeschwindigkeitskonstanten bislang nicht validiert worden. Die aktuelle Version<sup>[27]</sup> der statistisch basierten Gruppenbeitragsmethode enthält 89 empirische Parameter, und zwar 26 Geschwindigkeitskonstanten für chemische Gruppen und 63 Substituentenfaktoren, mit denen Geschwindigkeitskonstanten für drei der vier möglichen Reaktionspfade berechnet werden können. Die Geschwindigkeitskonstanten für die Addition an aromatische Ringe werden mithilfe der

elektrophilen Substituentenkonstante  $\sigma^+$  ermittelt.

#### 3.1.2. Die MOOH-Methode

Vor einigen Jahren hat Klamt<sup>[28,29]</sup> ein System nichtlinearer Modelle basierend auf dem Ansatz quantitativer Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (QSAR)<sup>[\*]</sup> zur Abschätzung der OH-Radikal-Reaktivität mithilfe von Molekülorbitalrechnungen entwickelt. Hierzu wird mithilfe der AM1-Parametrisierung des MOPAC-Programms<sup>[30]</sup> zunächst eine Geometrieoptimierung des organischen Moleküls im Grundzustand durchgeführt. Mit diesem Ansatz werden die drei wichtigsten Reaktionen von OH-Radikalen mit organischen Verbindungen erfasst: die H-Abstraktion von aliphatischen C-Atomen, die Addition an C-C-Doppelbindungen und die Addition an aromatische Ringe. Die neuere Version des Modells<sup>[29]</sup> berücksichtigt auch Reaktionen mit sauerstoffhaltigen Verbindungen, während Reaktionen mit stickstoff-, schwefel- und phosphorhaltigen Gruppen weiterhin unberücksichtigt sind. Das Verfahren basiert auf berechneten Deskriptoren wie der ladungsbegrenzten effektiven HOMO-Energie (HOMO = highest occupied molecular orbital = höchstes besetztes Molekülorbital) oder der energiebegrenzten effektiven HOMO-Ladung. Insgesamt wurden sechs neue Deskriptoren eingeführt, die unterschiedliche Kombinationen von MO-Energien und Atomladungen an geeigneten Reaktionszentren darstellen. Die Regressionskoeffizienten wurden mithilfe einer nichtlinearen Optimierung erhalten. Die berechneten MO-Energien sowie die für die Ableitung der Deskriptoren verwendeten AO- und MO-Koeffizienten haben jeweils eine klare physikalische Bedeutung. Jedoch ist die physikalische Bedeutung der Deskriptoren bislang nicht geklärt. Leider kann dieser vielversprechende Ansatz nicht auf Nitroarene und Halogenmethane angewendet werden.

[\*] Im englischen Original heißt es: the system of nonlinear quantitative structure-activity relationship (QSAR) models.

### 3.2. Evaluierung und Validierung der Modelle

#### 3.2.1. Die Atkinson-Methode

Diese Gruppenbeitragsmethode ist von den Autoren selbst<sup>[26,27]</sup> und in einer unabhängigen Studie<sup>[31]</sup> validiert worden. Die Validierung der aktuellen Version<sup>[27]</sup> hat ergeben, dass bei etwa 90 % der 485 organischen Verbindungen die berechneten Geschwindigkeitskonstanten maximal um den Faktor 2 von den experimentellen Werten abweichen. Am häufigsten treten Abweichungen bei halogenhaltigen Verbindungen und dabei insbesondere bei Halogenalkanen – vor allem bei solchen mit dem Strukturelement CX<sub>3</sub> (X = F, Cl, Br)<sup>[13]</sup>, Halogenalkenen<sup>[25]</sup> und Halogenethern auf.<sup>[32]</sup> Auch für Ether, vor allem Polyether und cyclische Ether,<sup>[25,33–35]</sup> sind größere Differenzen zu den experimentellen Werten vorhanden. Weiterhin sind die Gruppengeschwindigkeitskonstanten und die Substituentenfaktoren von stickstoffhaltigen organischen Verbindungen nur gültig für Alkyl-substituierte Amine.<sup>[27]</sup> Schließlich ist diese Methode nicht auf perhalogenierte Verbindungen anwendbar. Insgesamt scheint es so, dass das derzeitige Verfahren<sup>[27]</sup> einigermaßen zuverlässig ist für die Stoffklassen, die auch zur Ableitung der Methode verwendet worden sind. Bei anderen Stoffklassen hingegen sollte die Gruppenbeitragsmethode nicht angewendet werden.

Die Ergebnisse einer unabhängigen Validierungsstudie<sup>[31]</sup> zeigen für 90 % der einbezogenen 369 Verbindungen eine maximale Abweichung der berechneten von den experimentellen Werten um den Faktor 2. Nur für 14 Verbindungen (ca. 4 %) ist die Abweichung größer als ein Faktor 3. Weiterhin ergab diese Untersuchung eine größere Abweichung für folgende Stoffklassen: Verbindungen mit drei Halogenatomen am selben Kohlenstoffatom, Phosphate, kleine heterocyclische Ringe (Epoxide und Aziridine), Nitroalkane und Arene, die keine einfachen Benzolderivate sind. Leider wurde diese Validierungsstudie mit einer älteren Version des Atkinson-Verfahrens<sup>[26]</sup> durchgeführt. Allerdings haben Kwok und Atkinson<sup>[27]</sup> bestätigt, dass einige der genannten Probleme auch bei der aktuellen

Variante ihrer Gruppenbeitragsmethode noch vorhanden sind. Kürzlich wurden für die 14 Verbindungen mit den größten Abweichungen die Geschwindigkeitskonstanten mit der aktuellen Version der Methode berechnet und dabei nur für 5 Verbindungen Abweichungen um mehr als den Faktor 3 von den experimentellen Werten gefunden.<sup>[36]</sup> Erhebliche Abweichungen ergaben sich bei Trifluormethan (Faktor 5.2), 1,1,1-Trifluorethan (Faktor 8.8) und *o*-Nitrophenol (Faktor 4.8). Die Atkinson-Methode wurde auch in einem EU-Projekt zur Modellierung des Schicksals von Umweltschadstoffen evaluiert,<sup>[37]</sup> das zu dem Ergebnis kam, dass diese Methode sehr genau sei. Bei einem Datensatz von 460 organischen Verbindungen betrug der mittlere quadratische Fehler der berechneten Geschwindigkeitskonstanten nur 0.051 logarithmische Einheiten (Faktor 1.12).

Insgesamt kann aus den Evaluierungsergebnissen der Schluss gezogen werden, dass die Atkinson-Methode recht genau<sup>[\*]</sup> ist und auf einen großen Bereich von Stoffklassen angewendet werden kann. Daher empfehlen wir sie als Methode der Wahl, insbesondere für Anfänger und Laien. Jedoch sollte sie nicht zur Abschätzung der Abbaubarkeit von Halogenalkanen und von Halogenalkanen mit CX<sub>3</sub>-Gruppen (X = F, Cl, Br), von perhalogenierten Verbindungen und von Ethern (insbesondere Polyethern, cyclischen Ethern und halogenierten Ethern) in der Troposphäre eingesetzt werden. Auch sollten Vorhersagen für Verbindungen aus Stoffklassen, die nicht bei der Entwicklung der Methode vertreten waren, nur mit Vorsicht verwendet werden, und solche Abschätzungen bedürfen einer sorgfältigen Analyse und Bestätigung durch andere Rechenmethoden.

### 3.2.2. Die MOOH-Methode

Die MOOH-Methode wurde ebenfalls sowohl vom Autor<sup>[28,29]</sup> als auch in einer unabhängigen Studie<sup>[37]</sup> evaluiert und validiert. Das System von Modellen für die H-Abstraktion, die Addition an aromatische Ringe und die Addition an Doppelbindungen wurde anhand eines

Trainingssatzes aus 170 organischen Verbindungen entwickelt. Für diesen Trainingssatz betrug der mittlere Fehler der berechneten Geschwindigkeitskonstanten 0.19 logarithmische Einheiten (Faktor 1.54), nachdem eine kleine Zahl an Ausreißern eliminiert worden war. Für die Validierung wurde ein Testsatz aus 38 Chemikalien verwendet. Hier betrug der mittlere Fehler 0.28 logarithmische Einheiten (Faktor 1.9) und die maximale Abweichung von den gemessenen Daten 0.48 logarithmische Einheiten.<sup>[\*]</sup> Das Ergebnis dieser externen Validierung ist sehr zufriedenstellend, aber es ist nicht klar, warum nur ein Teil der verfügbaren Daten als Testsatz verwendet wurde. Weiterhin muss betont werden, dass diese Methode nicht für Nitroarene und Halogenmethane verwendet werden kann. Für die Erweiterung des Verfahrens auf Sauerstoffverbindungen (Alkohole, Aldehyde, Ketone, organische Säuren und ihre Ester) wurden die Daten von etwa 100 Substanzen verwendet. Hier betrug der mittlere Fehler der berechneten Geschwindigkeitskonstanten 0.21 logarithmische Einheiten (Faktor 1.6) für den Trainingssatz aus 93 Verbindungen, nachdem wiederum eine kleine Zahl an Ausreißern eliminiert worden war.

Die MOOH-Methode und ihre Erweiterung wurden ebenfalls in dem EU-Projekt zur Modellierung des Schicksals von Umweltschadstoffen<sup>[37]</sup> evaluiert. Bei dem großen Datensatz von 460 organischen Verbindungen ergab sich für die berechneten Geschwindigkeitskonstanten ein viel größerer mittlerer quadratischer Fehler als in den ursprünglichen Arbeiten,<sup>[28,29]</sup> nämlich 0.609 logarithmische Einheiten (Faktor 4.06). Weiterhin wurde deutlich, dass die MOOH-Methode die Geschwindigkeitskonstanten von Reaktionen mit OH-Radikalen systematisch unterschätzt.

Insgesamt zeigen die Evaluierungsergebnisse, dass die MOOH-Methode weniger genau ist als die Atkinson-Methode. Dennoch gibt es zwei Bereiche, in

denen sie sinnvoll eingesetzt werden kann: 1) Verbindungen, für die das Atkinson-Verfahren unzuverlässige Werte liefert, und 2) Verbindungen aus Stoffklassen, die im Trainingssatz zur Entwicklung des Atkinson-Verfahrens nicht vertreten waren.

### 3.3. Abbau von Chemikalien mit großen Produktionsvolumina in der Troposphäre

Die Atkinson-Methode (AOP 1.83) wurde eingesetzt, um die Geschwindigkeitskonstanten der Reaktion des OH-Radikals mit 917 Verbindungen aus der HPVC-Liste der EU zu berechnen. Die MOOH-Methode und ihre Erweiterung waren dabei auf 864 HPVCs anwendbar. Zur Illustration der Abbaubarkeit dieser Verbindungen in der Troposphäre sind die Rechenergebnisse in Abbildung 1 graphisch wiedergegeben.<sup>[37]</sup> Es ist offensichtlich, dass beide Methoden

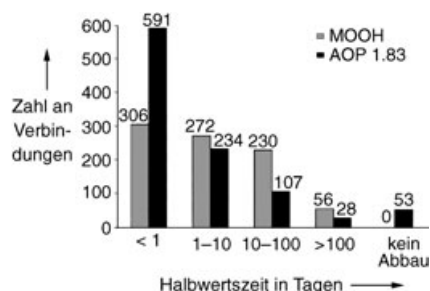


Abbildung 1. Verteilung der mit zwei Methoden berechneten Halbwertszeiten von Verbindungen aus der HPVC-Liste der EU in der Troposphäre.

für die große Mehrzahl der HPVCs eine schnelle Abbaubarkeit in der Troposphäre mit Halbwertszeiten von weniger als 10 Tagen vorhersagen. Die berechneten Halbwertszeiten basieren dabei ausschließlich auf der Reaktion mit OH-Radikalen. Sofern für die HPVCs auch andere Transformationswege möglich sind, wie die Reaktion mit Ozon und die Reaktion mit Nitrat während der Nacht, werden die tatsächlichen Halbwertszeiten sogar noch kürzer sein.

Um die Vorhersagen beider Methoden vergleichen zu können, wurden die MOOH-Ergebnisse gegen die AOP-Ergebnisse aufgetragen (Abbildung 2). Die meisten Datenpunkte liegen ober-

[\*] Im englischen Original heißt es: very accurate.

[\*] Im englischen Original werden Berechnungen mit der Atkinson-Methode und mit der MOOH-Methode durchweg als „estimation“ bezeichnet, um sie von direkten Berechnungen anhand von Potentialhyperflächen (Abschnitt 3.4) zu unterscheiden.



halb der Diagonalen  $y = x$ , was deutlich macht, dass die MOOH-Methode systematisch längere Halbwertszeiten liefert. Dieser Trend bei MOOH-Prognosen wurde bereits erwähnt. Die Ergebnisse passen zu unserer Schlussfolgerung, dass die Atkinson-Methode genauer ist und daher als Methode der Wahl angesehen werden sollte.

### 3.4. Die direkte Berechnung von Geschwindigkeitskonstanten

Eine tragfähige Alternative zur Atkinson- und MOOH-Methode ist die direkte Berechnung der Geschwindigkeitskonstanten von Reaktionen mit dem OH-Radikal. Die enorm schnelle Entwicklung bei den Rechenalgorithmen, der Hard- und der Software haben eine Berechnung der Energieprofile von Gasphasenreaktionen mit OH-Radikalen ermöglicht. Die Abstraktion von H-Atomen durch OH-Radikale sowie deren Addition an Doppelbindungen waren im letzten Jahrzehnt Gegenstand theoretischer Untersuchungen mit semiempirischen Verfahren<sup>[38–40]</sup> und Ab-initio-MO-Berechnungen.<sup>[41–52]</sup> Die frühen Studien haben sich dabei auf die strukturellen und energetischen Eigenschaften von Reaktanten, Produkten und Übergangsstrukturen der Reaktion von OH-Radikalen mit kleinen Kohlenwasserstoffen und ihren halogenierten Derivaten konzentriert.<sup>[41–43, 48–51, 53]</sup>

In jüngerer Zeit wurden detaillierte Analysen des Pfades minimaler Energie

für die Abstraktion eines H-Atoms durch das OH-Radikal aus Ethan, Fluorethan und Chlorethan durchgeführt,<sup>[39, 45, 47, 54]</sup> wobei das Variationsprinzip und die Theorie des Übergangszustands mit der Näherung des mehrdimensionalen semiklassischen Tunnelns kombiniert wurden. Mit diesem Ansatz wurden die Geschwindigkeitskonstanten für Temperaturen von 200–1000 K berechnet. Der Beitrag des Tunneleffekts wurde mithilfe semiklassischer Näherungen für das Tunneln ohne Krümmung und bei geringer Krümmung ermittelt. Die berechneten thermischen Geschwindigkeitskonstanten stimmen gut mit experimentellen Daten überein.<sup>[54]</sup>

Für erheblich größere Molekülsysteme würde eine detaillierte Ab-initio-Analyse der Reaktionspfad-Dynamik derzeit noch einen zu großen Rechenaufwand erfordern. Daher wurde das semiempirische PM3-Modell so reparametrisiert, dass es vernünftige<sup>[\*]</sup> semiempirische Potentialhyperflächen für die Reaktion von Ethan mit OH-Radikalen liefert und damit die Entwicklung einer Methode ermöglichte, mit der Geschwindigkeitskonstanten mit vertretbarem Aufwand direkt berechnet werden können.<sup>[39]</sup> Die auf diese Weise ermittelten spezifischen Reaktionsparameter wurden zur direkten Berechnung der Geschwindigkeitskonstanten von Alkanen mit bis zu acht C-Atomen verwendet, und alle dabei erhaltenen

[\*] Im englischen Original heißt es: reliable.

Werte weichen maximal um den Faktor 1.5 von den experimentellen Daten ab. Weiterhin wurden dieselben PM3-Parameter eingesetzt, um die Geschwindigkeitskonstanten für die H-Abstraktion von Fluorethan und Chlorethan zu berechnen. Hier wurde eine Abweichung um höchstens den Faktor 2.5 festgestellt. Kürzlich wurde derselbe Ansatz auf polyhalogenierte Alkane angewendet – ebenfalls erfolgreich.<sup>[40]</sup> Somit ist belegt, dass spezifische Reaktionsparameter für analoge Reaktionen mit gleichem Mechanismus verwendet werden können, und man kann vermuten, dass die Reaktionsgeschwindigkeiten größerer Kohlenwasserstoffe und ihrer Halogen-derivate mit vertretbarem Aufwand in zuverlässiger Weise rechnerisch zugänglich sind.

## 4. Bioabbau

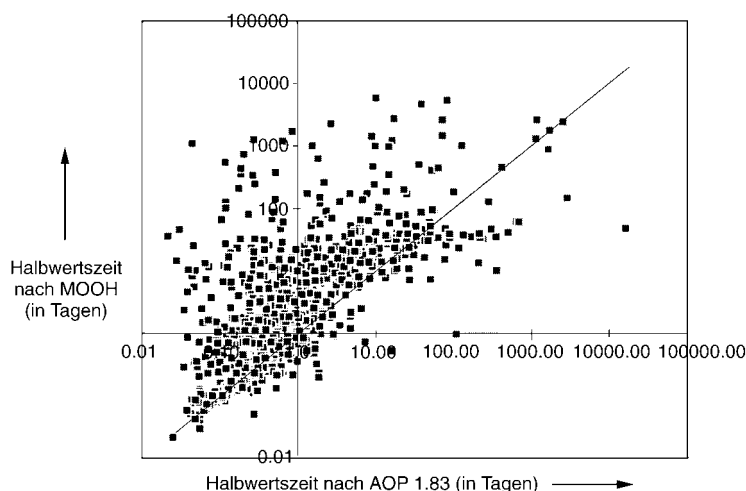
### 4.1. Beschreibung der Modelle

#### 4.1.1. Die BIoDEG-Modelle

Das probabilistische Bioabbau-Programm BIoDEG (biodegradation = Bioabbau) von Howard et al.<sup>[18, 55]</sup> liefert Wahrscheinlichkeiten für den leichten oder nicht leichten Bioabbau organischer Verbindungen in Gegenwart einer für Umweltbedingungen typischen Mikrobengemischung. Die Abschätzung beruht auf Fragmentkonstanten, die mithilfe multilinearer und nichtlinearer Analysen ermittelt wurden. Der bewertete Datensatz (BIoDEG-Datenbasis)<sup>[19]</sup> wurde dann verwendet, um 36 chemische Fragmente und das Molekulargewicht als relevante Parameter zur Vorhersage der Bioabbaubarkeit zu identifizieren. Mit einem Trainingssatz von 295 – 186 schnell und 109 langsam bioabbaubaren – Chemikalien wurden die in den BIoDEG-Modellen verwendeten fragmentspezifischen Wahrscheinlichkeitswerte abgeleitet. Die linearen und nichtlinearen Modelle liefern insgesamt gleich gute Ergebnisse. Für die folgende Bewertung der Modelle beschränken wir uns daher auf die lineare Regression.

#### 4.1.2. Das PLS-Bioabbau-Modell

Dieses Modell liefert Vorhersagen darüber, ob eine Substanz unter MITI-I-



**Abbildung 2.** Vergleich der MOOH-Prognose für die Halbwertszeiten in der Troposphäre mit der AOP-Prognose.

Testbedingungen (siehe Abschnitt 2.2)<sup>[21,22]</sup> leicht oder nicht leicht abgebaut wird. Das PLS-Modell wurde schrittweise entwickelt. Zunächst wurden die Bioabbau-Daten nach dem MITI-I-Test für 894 Substanzen mit einer breiten Palette chemischer Strukturen zusammengestellt und kritisch bewertet. Danach wurde ein Satz von 127 vordefinierten Strukturfragmenten gewählt und eine Deskriptorenmatrix entwickelt, die das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein der Strukturelemente in den 894 Verbindungen ausgewertet. Mithilfe der PLS-Regression wurden dann die MITI-Daten mit den Strukturfragmenten korreliert. PLS ist ein Projektionsverfahren, mit dem die Information über die Bioabbaubarkeit in systematischer Weise mit den Strukturfragmenten der Verbindung durch latente Variable in Beziehung gesetzt wird. Da das PLS-Modell Vorhersagen in kontinuierlicher Form liefert, müssen diese in binäre Daten transformiert werden, um sie mit den Originaldaten über die Bioabbaubarkeit vergleichen zu können. Dafür wird die kontinuierliche Skala in zwei Bereiche unterteilt:  $> 0.55$  entspricht der Kategorie leicht bioabbaubar und  $< 0.45$  der Kategorie nicht leicht bioabbaubar. PLS-Ergebnisse im Bereich zwischen 0.45 und 0.55 sollten als Grenzfälle betrachtet und möglichst nicht zur Bioabbau-Vorhersage verwendet werden.<sup>[24]</sup>

Die Analyse des kompletten Satzes der 127 Fragmente ergab, dass 44 davon PLS-Regressionskoeffizienten mit positivem Vorzeichen haben und damit die Bioabbaubarkeit fördern. Die wichtigsten Strukturelemente mit positivem Beitrag sind lange unverzweigte Alkylketten. Von ihnen ist bekannt, dass sie über primäre *n*-Alkanole und Aldehyde zu Carbonsäuren oxidativ abgebaut werden. Andere Fragmente mit signifikantem positivem Beitrag zur Bioabbaubarkeit sind Hydroxygruppen an kettenförmigen Einheiten sowie Carbonyl-, Ester- oder Säuregruppen an kettenförmigen Einheiten oder Ringen. Offenkettige Verbindungen mit diesen funktionellen Gruppen sind anfällig für allgemeine Oxidationsprozesse mit der gerade beschriebenen Bildung von Carbonsäuren über Aldehyde. Bei aromatischen Ringen erfolgt der Abbau über eine *ortho*-Dihydroxystruktur (Brenz-

katechin-Bildung) und anschließende Ringöffnung.

Von den 127 Strukturfragmenten haben 83 Regressionskoeffizienten negative Vorzeichen und damit einen den Bioabbau hemmenden Einfluss. Hier sind die wichtigsten Strukturelemente aromatische Ringe sowie Fragmente mit Halogenatomen an kettenförmigen Einheiten oder Ringen. Diese Befunde stimmen mit der allgemeinen Erfahrung überein. Die Abbaubarkeit halogenierter Verbindungen war Gegenstand zahlreicher experimenteller Untersuchungen. Ein wesentliches Ergebnis ist, dass die Bioabbaubarkeit unter aeroben Bedingungen mit zunehmendem Halogenierungsgrad abnimmt. Für diesen negativen Einfluss der Halogensubstituenten sind mehrere Erklärungen vorgeschlagen worden, z.B. eine Hemmung der Mikrobemischung durch halogenierte Verbindungen oder die elektronenziehende Wirkung von Halogensubstituenten, die einen oxidativen Angriff auf das Ketten- oder Ringgerüst erschwert. In jedem Fall aber wird davon ausgegangen, dass halogenierte organische Verbindungen unter aeroben Bedingungen in Abwasserreinigungsanlagen sowie unter natürlichen Bedingungen in der Umwelt vergleichsweise schlecht abgebaut werden.<sup>[8\*]</sup>

Das PLS-Bioabbau-Modell hat beim Training sehr gute Ergebnisse geliefert: Zu etwa 85 % wurden sowohl abbaubare als auch nicht abbaubare Verbindungen richtig klassifiziert. Allerdings konnten für ca. 10 % der Verbindungen keine Vorhersagen gemacht werden, da ihre numerischen Werte zwischen 0.45 und 0.55 liegen. Wie bereits erwähnt handelt es sich hier um den Grenzbereich, bei dem keine zuverlässige Unterscheidung zwischen leicht und nicht leicht bioabbaubar möglich ist und daher auch nicht durchgeführt werden sollte.

Weiterhin wurde der mögliche Einfluss einer Wechselwirkung zwischen Fragmenten innerhalb eines Moleküls auf die Bioabbaubarkeit untersucht.<sup>[24]</sup> Bei der Entwicklung eines Modells, das Fragment-Fragment-Wechselwirkungen berücksichtigt, wurde eine Variablenselektion in zwei Schritten durchgeführt,

um die Zahl der Modellparameter zu begrenzen. Dabei wurden nur die 97 Fragmente berücksichtigt, die in jeweils mindestens 5 Verbindungen vorkamen. Die wichtigsten Fragment-Fragment-Wechselwirkungen wurden dann auf der Basis ihrer PLS-Regressionskoeffizienten identifiziert, was zu 706 zusätzlichen Variablen führte. Damit erhöhte sich die Klassifikationsfähigkeit auf 89 %. Dies ist fast ausschließlich durch eine bessere Erkennung der nicht leicht bioabbaubaren Verbindungen bedingt, für die der Anteil richtig klassifizierter Substanzen von 86 % auf 92 % anstieg.

#### 4.1.3. Das MultiCASE-Modell

Das MultiCASE-Programm<sup>[57,58]</sup> ist ein vollständig automatisiertes System zur Identifizierung von Strukturfragmenten, die für eine vorgegebene Stoffaktivität relevant zu sein scheinen. Der MultiCASE-Algorithmus wurde auf die MITI-I-Daten der 894 Verbindungen der PLS-Studie angewendet, um herauszufinden, ob die implizite Variablenselektion des MultiCASE-Verfahrens zu einer Verbesserung der Klassifikation als leicht und nicht leicht bioabbaubar führt. Hierzu wurden die Daten zunächst in einen Trainingssatz (643 Verbindungen) und einen Testatz (251 Verbindungen) aufgeteilt. Von ersterem wurden dann 11 metallorganische Verbindungen und 2 nicht eindeutig definierte Strukturen eliminiert, was zu 630 Verbindungen für die Kalibrierung des Modells führte. Dieser Trainingssatz wurde nun weiter unterteilt in die dort enthaltenen 269 leicht und 361 nicht leicht bioabbaubaren Verbindungen. MultiCASE erzeugte dann zunächst für beide Teildatensätze zusammen alle möglichen Substrukturfragmente bis zu einer programmtechnisch vorgegebenen maximalen Größe;<sup>[\*]</sup> anschließend wurden in der Teilgruppe der Verbindungen, die nach MITI-I leicht bioabbaubar sind, hierfür signifikante Strukturfragmente (Biophore) identifiziert, während die andere Teilgruppe nach Strukturfragmenten als Deskriptoren für die Kategorie nicht leicht bioabbaubar (Biophobe) durchsucht wurde. Insgesamt wurden 48 Biophore ermittelt,

[\*] Im englischen Original heißt es: are not expected to be degradable.

[\*] Im englischen Original fehlt der Hinweis auf die programmtechnische Beschränkung.

mit denen der schnelle Bioabbau aller 269 Substanzen des Trainingssatzes erklärt werden konnte, und es wurden 10 Biophobe identifiziert. Schließlich wurde eine multilinare Regressionsbeziehung (MLR-Beziehung) zwischen den insgesamt 58 Strukturfragmenten und den Bioabbau-Daten aus dem MITI-I-Test<sup>[12]</sup> abgeleitet. Mit diesem Modell konnten 92.5 % der für das Training verwendeten Substanzen korrekt klassifiziert werden.

## 4.1.4. Bioabbau-Regeln aus einem induktiven Lernverfahren

Das induktive Lernverfahren<sup>[7-9]</sup> als Methode der künstlichen Intelligenz wurde auf den MITI-I-Datensatz angewendet, um Strukturregeln für den vollständigen Bioabbau abzuleiten.<sup>[58]</sup> Dabei wurden sieben Regeln für einen schnellen Bioabbau ermittelt (d. h., eine Chemikalie wird mikrobiell schnell abgebaut, wenn mindestens eine der sieben Bedingungen erfüllt ist). Folgende Verbindungstypen werden danach schnell abgebaut:

- Ester, Amide oder Anhydride, bei denen die Zahl der Estergruppen die der Ringe übersteigt
- alle Verbindungen mit mindestens einer acyclischen C-O-Bindung und einem Molekulargewicht unter 129
- Verbindungen aus C, H, N und O, bei denen die Zahl der Estergruppen die der Ringe übersteigt und die keine Nitrogruppe enthalten
- organische Säuren mit einem Molekulargewicht unter 173, wenn die Zahl der Estergruppen die der Halogenatome übersteigt
- Verbindungen aus C, H, N und O mit einem Molekulargewicht unter 129 und einer gleichen Zahl aromatischer Aminogruppen und Säuregruppen, aber ohne Nitrogruppen
- Ester, Amide und Anhydride mit einem Molekulargewicht unter 173 und mindestens einer acyclischen C-O-Bindung
- Verbindungen aus C, H, N und O mit einem Molekulargewicht unter 173 und mindestens einer acyclischen C-O-Bindung sowie einer gleichen Zahl aromatischer Aminogruppen und Säuregruppen, aber ohne Nitrogruppen.

Diese 7 Regeln basieren auf nur 11 Strukturdeskriptoren, die aus insgesamt 17 Parametern ausgewählt wurden.<sup>[8]</sup> Damit war es möglich, 84.3 % der Verbindungen des MITI-Datensatzes korrekt als leicht oder nicht leicht bioabbaubar zu klassifizieren.

Weiterhin wurden die in den Bedingungen enthaltenen Strukturdeskriptoren analysiert, um daraus zusätzliche Informationen über die Kriterien für schnellen und langsamen Bioabbau abzuleiten. Die folgenden Strukturmerkmale sind für schnellen Bioabbau günstig: Molekulargewicht unter 173, die Verbindung ist nur aus C, H, N und O aufgebaut, C-O-Bindungen, acyclische Strukturen, Säure-, Ester-, Amid- oder Anhydridgruppen. Hingegen wird der Bioabbau durch folgende Strukturmerkmale offenbar gehemmt: Ringe, aromatische Amine, Halogenatome, Nitrogruppen. Diese Befunde stimmen mit der allgemeinen Erfahrung überein.

## 4.2. Validierung der Bioabbau-Modelle

### 4.2.1. Lineare BIODEG-Modelle

Um die tatsächliche Vorhersagekraft der Bioabbau-Modelle zu charakterisieren, ist es am besten, eine externe Validierung durchzuführen. Das lineare BIODEG-Modell, das auf bewerteten Bioabbau-Daten<sup>[18,55]</sup> basiert, wurde nun anhand des MITI-I-Datensatzes (733 Verbindungen) evaluiert. Wir halten diese externe Evaluierung für realistisch und für einen robusten Indikator für das Vorhersageverhalten des Modells, da sie auf einem großen Datensatz von strukturell unterschiedlichen Verbindungen basiert. Die Ergebnisse dieser Validierung<sup>[12]</sup> sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1:** Zahl der mit dem linearen BIODEG-Modell als leicht und nicht leicht bioabbaubar vorhergesagten Verbindungen im Vergleich zu den Ergebnissen des MITI-I-Tests. Für die Validierung wurden 733 Verbindungen des MITI-I-Datensatzes (292 leicht und 441 nicht leicht abbaubare) verwendet, wobei die Verbindungen aus dem Trainingssatz und metallorganische Verbindungen ausgeschlossen wurden. Die Ergebnisse sind für den ursprünglichen (0.500) und den optimierten Schwellenwert (0.803) angegeben.

	BIODEG (0.500)		BIODEG (0.803)	
	leicht	nicht leicht	leicht	nicht leicht
richtige Vorhersage	266	182	179	357
falsche Vorhersage	26	259	113	84
% richtig	91.1	41.3	61.3	81.0

Die externe Evaluierung ergab, dass die Vorhersagekraft des ursprünglichen BIODEG-Modells im Mittel nur 61.1 % beträgt, was ein recht mäßiges Ergebnis ist. Allerdings ist die Vorhersage für die Kategorie schnell bioabbaubar zu 91.1 % korrekt und damit von hoher Qualität. Bei der Beurteilung der Qualität des BIODEG-Modells muss jedoch berücksichtigt werden, dass es nicht mit dem Ziel kalibriert worden war, die Ergebnisse des MITI-I-Tests wiederzugeben, der ein strengeres Maß für die Bioabbaubarkeit ist als die bewerteten BIODEG-Daten. Daher ist es durchaus logisch, dass das BIODEG-Modell auch eine signifikante Anzahl der nicht leicht bioabbaubaren Verbindungen als schnell bioabbaubar klassifiziert. Es ist möglich, diesen systematischen Fehler durch Anpassung des Schwellenwertes für die Unterscheidung zwischen den beiden Kategorien zu korrigieren. Mit einem entsprechend optimierten Schwellenwert von 0.803<sup>[12]</sup> ist die Klassifikation mit BIODEG zu 73.1 % korrekt, und in 81.0 % statt 41.3 % der Fälle stimmt nun die Vorhersage für nicht leicht bioabbaubar (Tabelle 1). Zugleich ist allerdings die Trefferquote für leicht bioabbaubar von 91.1 % auf 61.3 % gesunken.

### 4.2.2. Das PLS-Bioabbau-Modell

Das PLS-Modell basiert auf 127 vordefinierten Strukturfragmenten und dem MITI-I-Datensatz mit 894 Verbindungen. Mit diesem Modell konnte eine korrekte Klassifikation zu 85 % erzielt werden. Dabei war die Vorhersage von nicht leicht bioabbaubar mit 86 % geringfügig besser als die von leicht bioabbaubar mit 84 %. Allerdings wurde für 10 % der Verbindungen keine Klassifikation vorgenommen, da das PLS-

Modell hier numerische Ergebnisse im Bereich zwischen den Schwellenwerten für die beiden Kategorien lieferte. Die Berücksichtigung von Fragment-Fragment-Wechselwirkungen verbesserte die Vorhersage für die nicht leicht bioabbaubaren Substanzen auf 92 %, hatte aber keinen Einfluss auf die Prognosen für die leicht bioabbaubaren. Eine einfache externe Validierung anhand des MITI-I-Datensatzes war hier nicht möglich, da diese Daten zur Ableitung des Modells verwendet worden waren. Daher wurden die MITI-I-Daten nun in vier Teildatensätze mit jeweils 25 % der Verbindungen aufgeteilt. Je drei dieser vier Teildatensätze wurden dann zur Kalibrierung eines entsprechenden PLS-Modells verwendet, und mit diesen vier auf jeweils unterschiedlichen 75 % der Daten basierenden Submodellen wurden anschließend externe Prognosen für die beim Training nicht berücksichtigten 25 % der Daten vorgenommen. Die Ergebnisse dieser externen Validierung sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Für die nicht leicht bioabbaubaren Substanzen lag die Vorhersagerichtigkeit bei 83–87 % und für die leicht bioabbaubaren bei 77–83 %.<sup>[24]</sup> Damit sind die Trefferquoten für die interne und die externe Validierung recht ähnlich, was die gute Vorhersagekraft des PLS-Modells bestätigt.

Der Anwendungsbereich eines jeden Fragmentmodells ist beschränkt durch die Bedingung, dass die Fragmente in den Verbindungen vorkommen müssen. Das PLS-Modell kann entsprechend auf alle Verbindungen angewendet werden, die mindestens eines der insgesamt 127 Fragmente enthalten. Da es sich dabei um eine große Auswahl unterschiedlicher Strukturfragmente handelt, ist das PLS-Modell auf eine große Vielfalt chemischer Strukturen anwendbar.

#### 4.2.3. Das MultiCASE-Modell

Das MultiCASE-Modell wurde anhand von 759 Verbindungen des MITI-I-Datensatzes evaluiert,<sup>[12,23]</sup> von denen 630 für die Ableitung des Modells verwendet worden waren. Die Ergebnisse der Evaluierung sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 2:** Ergebnisse der internen und wiederholten externen Validierung des PLS-Modells.

	Zahl an Substanzen bei der Validierung	richtige Vorhersage für leicht bioabbaubar in %	richtige Vorhersage für nicht leicht bioabbaubar in %	richtige Vorhersage gesamt in %
interne Validierung	894	84	86	85
interne Validierung + Wechselwirkungsterme	894	84	92	89
externe Validierung 1	223 <sup>[a]</sup>	79	83	81
externe Validierung 2	223 <sup>[a]</sup>	83	84	84
externe Validierung 3	224 <sup>[a]</sup>	81	85	83
externe Validierung 4	224 <sup>[a]</sup>	77	87	83

[a] Hier handelt es sich um Verbindungen, die nicht zur Entwicklung des jeweiligen Submodells verwendet worden waren.

Aus ihnen folgt, dass das MultiCASE-Modell keine zuverlässige Vorhersage der Bioabbaubarkeit liefert, da seine Prognosen nur für einen kleinen Teil<sup>[8]</sup> der nicht bei der Modellentwicklung verwendeten Verbindungen korrekt waren. Dass trotz der MultiCASE-Selektion von Strukturdeskriptoren kein besseres Vorhersageverhalten (als beim PLS-Modell) erzielt wurde, liegt wahrscheinlich in der MLR-Implementierung der Deskriptoren begründet. Die Verwendung vieler Deskriptoren in Verbindung mit einem MLR-Modell birgt die Gefahr eines Übertrainings und damit einer entsprechend schlechten Vorhersage externer Daten.

Anhand des Testdatensatzes von 251 Verbindungen, die nicht für die Entwicklung des MultiCASE-Modells verwendet worden waren, wurde die Fähigkeit ausgewählter Fragmente (Biophore und Biophobe) zur korrekten Klassifikation von Verbindungen als leicht oder nicht leicht bioabbaubar untersucht. Zunächst mussten 7 metallorganische Verbindungen eliminiert werden, was zu einem Testsatz aus 244 Verbindungen führte. Danach wurden diese Verbindungen nach Biophoren (Stellen möglicher mikrobieller Angrif-

fe) durchsucht. Dies führte zu 41 Warnungen als Anzeichen für Verbindungen mit Strukturmerkmalen, die möglicherweise Biophore sind, die aber mit dem Trainingssatz nicht als solche identifiziert worden waren. In allen diesen Fällen ist eine MultiCASE-Vorhersage der Bioabbaubarkeit nicht möglich, da das Programm den Einfluss von im Training unbekannten Fragmenten auf die Zielgröße später nicht berücksichtigen kann. Weiterhin war eine Verbindung zu klein, um irgendeinen Biophor zu enthalten. Dadurch wurde der Testdatensatz schließlich auf 202 Chemikalien reduziert. Hiervon wurden 106 Verbindungen wegen des Fehlens von Biophoren als nicht leicht bioabbaubar klassifiziert. Dies war beim Vergleich mit den MITI-I-Ergebnissen für 95 Substanzen und damit 89,6 % korrekt. Der Umkehrschluss jedoch, dass Strukturen mit einem Biophor leicht bioabbaubar sind, ist nicht zulässig, wie aus dem Befund folgt, dass 96 Verbindungen wegen des Vorliegens eines Biophors als leicht bioabbaubar klassifiziert wurden, was jedoch nur für 43 davon (44,8 %) korrekt war.

Der Testdatensatz von 244 Verbindungen wurde nun nach Biophoben (den Bioabbau hemmenden Fragmenten) durchsucht. Dies lieferte 37 Warnungen wegen der Identifizierung mög-

[\*] Im englischen Original heißt es „the small fraction“, was missverständlich ist.

**Tabelle 3:** Zahl der mit dem MultiCASE-Modell als leicht und nicht leicht bioabbaubar vorhergesagten Verbindungen im Vergleich zu den Ergebnissen des MITI-I-Tests.

	MultiCASE (759)			MultiCASE (630)
	leicht	nicht leicht	gesamt	gesamt
richtige Vorhersage	231	354	585	583
falsche Vorhersage	84	90	174	48
% richtig	73.3	79.7	77.1	92.5



licher Biophobie. Damit reduzierte sich der Testdatensatz auf 207 Verbindungen. Hiervon wurden 111 wegen des Vorhandenseins eines Biophob als nicht leicht bioabbaubar und 96 wegen des Fehlens von Biophoben als leicht bioabbaubar klassifiziert. Nach den MITI-I-Daten sind diese Prognosen für 82 Verbindungen (73.9%) bzw. 65 Verbindungen (67.7%) korrekt.

Die Ergebnisse der externen Validierung des qualitativen MultiCASE-Modells anhand von 244 Substanzen lassen den Schluss zu, dass das Modell eine sehr gute Prognose für nicht leicht bioabbaubar auf der Grundlage des Fehlens von bekannten Biophoren liefert. Hierbei ist die Trefferquote 89.6% – für eine externe Validierung ein sehr gutes Ergebnis. Das Fehlen eines Biophors bedeutet, dass kein geeignetes Strukturelement für einen mikrobiellen Angriff vorhanden ist, und dies scheint ein guter Indikator für den langsamen Bioabbau einer Chemikalie zu sein.

Andere auf dem Vorhandensein oder Fehlen von Biophoren oder Biophoben basierende Annahmen führen zu niedrigen Trefferquoten (44.8–73.9%) und können nicht zur Bewertung der Bioabbaubarkeit von Verbindungen verwendet werden. Für die niedrige Trefferquote beim einfachen Auswerten des Vorhandenseins eines Biophors sind folgende Gründe denkbar: 1) Der vorhandene Biophor führt nicht zum vollständigen Bioabbau (d.h. zur Mineralisierung), 2) neben dem Biophor ist auch ein Biophob vorhanden, der den Bioabbau des Moleküls erschwert. Daher scheinen weitere Untersuchungen notwendig, um mit diesem vielversprechenden Ansatz ein nützliches Modell für die Abschätzung der Bioabbaubarkeit zu entwickeln.

#### 4.2.4. Die sieben Regeln zur Erkennung leicht bioabbaubarer Chemikalien

Mit den durch Anwendung des induktiven Lernverfahrens<sup>[7–9]</sup> auf die MITI-I-Daten erhaltenen sieben Strukturregeln für leicht bioabbaubare Chemikalien,<sup>[58]</sup> die auf elf Strukturdeskriptoren basieren, wurden 84.3% der Chemikalien des Trainingssatzes korrekt klassifiziert, wobei die Trefferquote für leicht bioabbaubar (84.9%) und nicht

leicht bioabbaubar (83.7%) ausgewogen war.

Die Regeln wurden anhand von 293 BIODEG-Daten<sup>[18,55]</sup> extern validiert. Dabei ergab sich eine insgesamt sehr gute Vorhersagekraft: Die Prognosen stimmten zu 85% mit den experimentellen Befunden überein, wobei die Trefferquote für leicht bioabbaubar mit 86.3% etwas besser war als für nicht leicht bioabbaubar mit 83.6%.<sup>[58]</sup> Die Evaluierungsstudie zeigt, dass die Trefferquoten für den Trainingssatz und den Testsatz sehr ähnlich sind, und sie bestätigt die hohe Prognosekraft der sieben Biobau-Regeln bei der Identifizierung leicht bioabbaubarer Chemikalien.<sup>[59]</sup>

#### 4.3. Anwendung der Bioabbau-Modelle auf die HPVC-Liste

Mit den drei beschriebenen Modellen BIODEG, PLS und MultiCASE wurden in der EU Vorhersagen zur Bioabbaubarkeit der HPVCs gemacht. Hierfür gab es zwei Gründe: Zum einen sollte der Vergleich der Modellprognosen Aufschluss über das Ausmaß ihrer Konsistenz geben, und zum anderen sollten auf diese Weise relevante Daten zur Bewertung des Umweltschicksals und Risikos der Chemikalien generiert werden. Die Ergebnisse dieser vergleichenden Studie können zudem unterstützende Aussagen über die Qualität der Modelle liefern.

Das BIODEG-Modell konnte auf 918 Verbindungen der HPVC-Liste angewendet werden und lieferte unter Verwendung des Schwellenwertes 0.806 332-mal die Prognose „leicht bioabbaubar“ und 586-mal die Prognose „nicht leicht bioabbaubar“. Mit dem PLS-Modell konnten Vorhersagen für 924 Verbindungen gemacht werden: 418 waren leicht bioabbaubar und 506 nicht leicht bioabbaubar. Das MultiCASE-Modell war auf 885 Verbindungen anwendbar: 339-mal ergab sich leicht bioabbaubar und 546-mal nicht leicht bioabbaubar.

Alle drei Modelle zusammengekommen ermöglichten für 930 Verbindungen der HPVC-Liste Prognosen; dabei kann die Vorhersage zur Wahrscheinlichkeit des Bioabbaus auf einem oder auf mehreren der drei Modelle basieren.

Mehr als 50% der Verbindungen (530) wurden als leicht bioabbaubar eingestuft. Für 218 Verbindungen lautete die Prognose „nicht leicht bioabbaubar“, und bei 182 waren die Vorhersagen widersprüchlich. Die inkonsistenten Ergebnisse (ca. 20%) spiegeln höchstwahrscheinlich die Unsicherheit in Bioabbau-Prognosen wider und darüber hinaus auch Unsicherheiten in den experimentellen Befunden.

Um die widersprüchlichen Ergebnisse bewerten zu können, wurde analysiert, mit welcher Häufigkeit die in den Modellen als Deskriptoren verwendeten Substrukturfragmente bei den betreffenden Verbindungen gefunden wurden.<sup>[12]</sup> Dabei ergab sich, dass das Vorhandensein eines einzigen negativen Fragments (d.h. Chloratom, Nitrogruppe oder Aminogruppe am Aren, quartäres C-Atom) für die Kategorie „nicht leicht bioabbaubar“ ausreichen kann. Eine Ausnahme ist die aliphatische Ethergruppe, die für die BIODEG-Prognosen vergleichsweise wichtig war, während sie für die Vorhersagen mit dem PLS-Modell und dem MultiCASE-Modell so gut wie keine Rolle spielte. Die positiven Fragmente sind in den HPVCs viel zahlreicher vertreten, aber die Übereinstimmung zwischen ihrem Vorhandensein in einer Struktur und der Prognose „leicht bioabbaubar“ ist nicht sehr hoch. Dies bedeutet, dass das Vorhandensein eines positiven Fragments in einem Molekül kein guter Indikator für leicht bioabbaubar ist. Dasselbe Ergebnis hatte schon die Evaluierung des qualitativen MultiCASE-Modells erbracht.

Für die Vorhersage der Kategorie „nicht leicht bioabbaubar“ wurde das auf den Biophoben basierende MultiCASE-Modell verwendet. Damit waren formal Prognosen für 955 Verbindungen möglich. Allerdings waren von der HPVC-Liste bereits 65 bioabbaubare und 45 nicht bioabbaubare Verbindungen im MultiCASE-Trainingssatz enthalten, sodass diese zunächst entfernt wurden. Die Anwendung des Modells führte zu 226 Warnungen als Anzeichen für Verbindungen mit Strukturmerkmalen, bei denen es sich um im früheren Training nicht identifizierte Biophore oder Biophobie handeln könnte, und 13 Verbindungen wurden als zu klein identifiziert, um überhaupt einen der Bio-

phore enthalten zu können. Von den verbleibenden 606 Chemikalien wurden 280 wegen des Fehlens von bekannten Biophoren als nicht leicht bioabbaubar klassifiziert. Es ist sehr wahrscheinlich, dass sich diese Substanzen im MITI-I-Test tatsächlich als nicht leicht bioabbaubar erweisen werden.

Die Bewertungsergebnisse lassen den Schluss zu, dass die beste Methode zur Vorhersage der Bioabbaubarkeit in der Anwendung aller vier genannten Modelle besteht, d. h. des PLS-Modells, der sieben Bioabbau-Regeln, des qualitativen MultiCASE-Modells und des BODEG-Modells. Wenn deren Prognosen übereinstimmen, können sie als recht<sup>[\*]</sup> zuverlässige Abschätzung der Bioabbaubarkeit angesehen werden.

## 5. Zusammenfassung und Empfehlungen

In der Vergangenheit bestand das Haupthindernis für die Entwicklung besserer und zuverlässigerer Bioabbau-Modelle im Fehlen standardisierter und nach einheitlichem Testprotokoll erstellter Bioabbau-Daten für unterschiedliche Stoffklassen.<sup>[60, 61]</sup> Vor einigen Jahren wurden dann zwei Datenbanken mit experimentellen Werten hoher Qualität verfügbar. Die BODEG-Datenbank enthält bewertete und standardisierte Bioabbau-Daten für etwa 300 kommerzielle Chemikalien. Die zweite Datenbank, die MITI-Datenbank, enthält die Ergebnisse des MITI-I-Tests auf leichten Bioabbau in einem aeroben wässrigen Medium für fast 900 kommerzielle Chemikalien. Der MITI-I-Test ist einer der sechs in den EU- und OECD-Richtlinien empfohlenen standardisierten Tests zur Prüfung, ob eine Chemikalie leicht bioabbaubar ist.

In den letzten fünf Jahren [vor der Veröffentlichung des Originaltextes] wurde intensiv an der Entwicklung neuer und besserer qualitativer und quantitativer Bioabbau-Modelle gearbeitet, wobei neue und fortgeschrittene Rechenmethoden und statistische Verfahren eingesetzt wurden. Hier wurde nun eine Übersicht über publizierte Modelle und ihre Evaluierung gegeben,

eine eigene Bewertung dieser Modelle durchgeführt und eine Vorgehensweise zur zuverlässigen Abschätzung der Lebensdauer und/oder Abbaubarkeit organischer Verbindungen in der Umwelt empfohlen. Im Folgenden sind die wesentlichen Ergebnisse und Empfehlungen zusammengefasst:

### Abbau in der Troposphäre

1. Zur Abschätzung des Abbaus organischer Verbindungen in der Troposphäre stehen zwei Modelle zur Verfügung – Atkinsons Gruppenbeitragsmethode und die MOOH-Methode. Eine ausführliche Evaluierung hat ergeben, dass die Atkinson-Methode deutlich genauer und daher die Methode der Wahl ist. Allerdings sollte sie für Halogenalkene und für Halogenalkane mit CX<sub>3</sub>-Gruppen (X = F, Cl, Br), für perhalogenierte Verbindungen und für Ether (insbesondere Polyether, cyclische Ether und halogenierte Ether) nicht eingesetzt werden. Weiterhin wird davon abgeraten, sie für Stoffklassen anzuwenden, die bei der Modellentwicklung nicht vertreten waren.
2. Empfohlen wird, zur Abschätzung des Abbaus organischer Verbindungen in der Troposphäre beide Rechenmethoden zu kombinieren. Wenn die Ergebnisse übereinstimmen, können sie als zuverlässige Abschätzung für den Abbau betrachtet werden. Falls die Prognosen jedoch nicht übereinstimmen und die Atkinson-Methode einen schnelleren Abbau vorhersagt, sollte dieses Ergebnis als zuverlässiger angesehen werden, da bei der MOOH-Methode eine systematische Unterschätzung der Abbaugeschwindigkeit in der Troposphäre festgestellt worden ist. Wenn schließlich bei unterschiedlichen Prognosen das Atkinson-Verfahren den langsameren Abbau vorhersagt, sollten die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden. Doch auch hier dürfte die Vorhersage nach dem Atkinson-Verfahren etwas zuverlässiger sein, sofern die betrachtete Verbindung zu den für das Modelltraining verwendeten Stoffklassen gehört.

3. Für die Abschätzung des Abbaus und der Halbwertszeiten organischer Verbindungen in der Troposphäre besteht eine zukunftssträchtige Alternative zur Atkinson-Methode und zum MOOH-Verfahren in der direkten Berechnung der Geschwindigkeitskonstanten ihrer Reaktionen mit OH-Radikalen. Die enorme Entwicklung bei den Rechenalgorithmen hat es möglich gemacht, dass Berechnungen der Energieprofile von Gasphasenreaktionen heute schon beinahe zur Routine gehören. Kürzlich wurde eine Methode entwickelt, welche die direkte Berechnung von Geschwindigkeitskonstanten mit geringem Computereinsatz ermöglicht. Das Verfahren basiert auf durch Reparametrisierung optimierten<sup>[\*]</sup> semiempirischen Potentialhyperflächen, und die berechneten Geschwindigkeitskonstanten weichen maximal um den Faktor 2 von den experimentellen Werten ab. Dieser Ansatz eignet sich besonders zur Abschätzung des Abbaus von Halogenalkenen und von Halogenalkanen mit CX<sub>3</sub>-Gruppen (X = F, Cl, Br) in der Troposphäre.

### Bioabbau

4. Es gibt vier prinzipielle Ansätze zur Abschätzung der Bioabbaubarkeit organischer Verbindungen: BODEG-Modelle, ein PLS-Modell, MultiCASE-Modelle und einen Satz von sieben Bioabbau-Regeln. Ausführliche interne und externe Evaluierungen haben das PLS-Modell und den Satz von sieben Bioabbau-Regeln als die zuverlässigsten Verfahren ergeben. Ihre Trefferquote beträgt 81–86 %, weshalb sie für Bioabbau-Prognosen die erste Wahl sein sollten. Das lineare BODEG-Modell und das auf dem Fehlen von Biophoren basierende MultiCASE-Modell können als zuverlässige Methoden

[\*] Im englischen Original heißt es: very.

[\*] Im englischen Original steht anstelle des Hinweises auf die Optimierung durch Reparametrisierung die Bezeichnung „reliable“.

für die Vorhersage der Kategorie „nicht leicht bioabbaubar“ verwendet werden.

5. Empfohlen wird, zur Abschätzung des Bioabbaus organischer Verbindungen alle vier Methoden zu kombinieren. Wenn ihre Prognosen übereinstimmen, können diese als recht<sup>[\*]</sup> zuverlässig angesehen werden. Wenn die Vorhersagen von drei der vier Methoden übereinstimmen, können sie als noch weitgehend zuverlässig<sup>[\*\*]</sup> betrachtet werden. Wenn das PLS-Modell und die Bioabbau-Regeln eine Substanz als nicht leicht bioabbaubar klassifizieren, während das lineare BODEG-Modell und das MultiCASE-Verfahren dieselbe Substanz als leicht bioabbaubar charakterisieren, sollte der erstgenannten Prognose mehr Vertrauen geschenkt werden. Wenn allerdings das PLS-Modell und die Bioabbau-Regeln eine Verbindung als leicht bioabbaubar einstufen, während BODEG und MultiCASE sie als nicht leicht bioabbaubar klassifizieren, sollte der letzteren Prognose mehr Vertrauen geschenkt werden. Alle anderen Kombinationen von Vorhersage-Ergebnissen sollten mit Vorsicht interpretiert werden, da hier eine schlüssige Prognose nur nach gründlicher Analyse der Einzelergebnisse erhalten werden kann.

## 6. Abkürzungen und Akronyme

BSB	biologischer Sauerstoffbedarf (BOD = biological oxygen demand)
EU	Europäische Union
HOMO	höchstes besetztes Molekülorbital (highest occupied molecular orbital)
HPVC	Chemikalie mit hohem Produktionsvolumen (high production volume chemical)
MITI	japanisches Handels- und Wirtschaftsministerium (Japanese Ministry of International Trade and Industry)

[\*] Im englischen Original heißt es: very.

[\*\*] Im englischen Original heißt es: reliable.

MLR	multiple lineare Regression
MO	Molekülorbital
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (Organization for Economic Cooperation and Development)
PLS	PLS-Regression (Methode der partiellen kleinsten Quadrate, PLS = partial least squares)
QSAR	quantitative Struktur-Aktivitäts-Beziehung (quantitative structure-activity relationship)
ThSB	theoretischer Sauerstoffbedarf (ThOD = theoretical oxygen demand)

- [1] B. D. Rodan, D. W. Pennington, N. Eckley, R. S. Boethling, *Environ. Sci. Technol.* **1999**, 33, 3482–3488.
- [2] *Evaluation of Persistence and Long-Range Transport of Organic Chemicals in the Environment*, SETAC (Hrsg.: G. Klecka, R. S. Boethling, J. Franklin, D. Graham, C. P. Leslie Grady, P. Howard, K. Kannan, R. Larsson, D. Mackay, D. Muir, D. van de Meent), Pensacola, FL, **2000**.
- [3] Verordnung für die Bewertung und Kontrolle der Umweltrisiken von schon lange auf dem Markt befindlichen Chemikalien (Nr. 793/93/EEC): *Off. J. Eur. Communities Legis.*, L84/1, 23. März 1993.
- [4] W. Mulder, H. Verhaar, J. Hermens, W. Peijnenburg, E. Rorije, A. Sabljic, *An Overview of QSAR for Several Important Environmental Parameters*, Report to EC DGXII, **1993**.
- [5] J. Hermens, S. Balaz, J. Damborsky, W. Karcher, M. Müller, W. Peijnenburg, A. Sabljic, M. Sjöström, *SAR QSAR Environ. Res.* **1995**, 3, 223–236.
- [6] H. Güsten, Z. Medven, S. Sekusak, A. Sabljic, *SAR QSAR Environ. Res.* **1995**, 4, 197–209.
- [7] D. Gamberger, D. Horvatic, S. Sekusak, A. Sabljic, *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* **1996**, 3, 224–228.
- [8] D. Gamberger, S. Sekusak, Z. Medven, A. Sabljic in *Biodegradability Prediction* (Hrsg.: W. J. G. M. Peijnenburg, J. Damborsky), Kluwer, Dordrecht, **1996**, S. 41–50.
- [9] D. Gamberger, S. Sekusak, A. Sabljic, *Informatica* **1993**, 17, 157–166.
- [10] H. Loonen, F. Lindgren, B. Hansen, W. Karcher in *Biodegradability Prediction* (Hrsg.: W. J. G. M. Peijnenburg, J. Damborsky), Kluwer, Dordrecht, **1996**, S. 105–113.
- [11] G. Klopman, R. Saiakhov, M. Tu, F. Pusca, E. Rorije, *Pure Appl. Chem.* **1998**, 70, 1385–1394.
- [12] E. Rorije, H. Loonen, M. Müller, G. Klopman, W. J. G. M. Peijnenburg, *Chemosphere* **1999**, 38, 1409–1417.
- [13] R. Atkinson, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 69–201.
- [14] R. Atkinson, *J. Phys. Chem. Ref. Data Monograph* **1989**, 1, 1–246.
- [15] R. Atkinson, D. L. Baulch, R. A. Cox, R. F. Hampson, Jr., J. A. Kerr, J. Troe, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1992**, 21, 1125–1568.
- [16] R. Atkinson, *J. Phys. Chem. Ref. Data Monograph* **1994**, 2, 1–216.
- [17] W. B. DeMore, S. P. Sander, D. M. Golden, R. F. Hampson, M. J. Kurylo, C. J. Howard, A. R. Ravishankara, C. E. Kolb, M. J. Molina, *Chemical Kinetics and Photochemical Data for Use in Stratospheric Modeling*, NASA Panel for Data Evaluation, Evaluation No. 10, Jet Propulsion Laboratory Publication 92–20, **1992**.
- [18] Syracuse Research Corporation, *Biodegradation Probability Program (BODEG)*, Version 3, Syracuse, NY, **1992**.
- [19] Syracuse Research Corporation, *Environmental Fate Data Base*, Syracuse, NY, **1995** (<http://esc.syrres.com/efdb/biodeg.htm>).
- [20] M. Takatsuki, Y. Takayanagi, M. Kitano in *Proceedings of the Workshop „Quantitative Structure Activity Relationships for Biodegradation“* (Hrsg.: W. J. G. M. Peijnenburg, W. Karcher), National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, **1995**, S. 67–103.
- [21] Organization for Economic Cooperation and Development, *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Guideline 301. Ready Biodegradability*, Paris, **1994**.
- [22] European Community, *Off. J. Eur. Communities Legis.* **1992**, 383, 187–225.
- [23] Chemicals Inspection and Testing Institute Japan, *Data of Existing Chemicals Based on the CSCL Japan*, Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology & Information Center, Fukuoka, **1992**.
- [24] H. Loonen, F. Lindgren, B. Hansen, W. Karcher, J. Niemela, K. Hiromatsu, M. Takatsuki, W. Peijnenburg, E. Rorije, J. Struijs, *Environ. Toxicol. Chem.* **1999**, 18, 1763–1768.
- [25] R. Atkinson, *Int. J. Chem. Kinet.* **1987**, 19, 799–828.
- [26] R. Atkinson, *Environ. Toxicol. Chem.* **1988**, 7, 435–442.
- [27] E. S. C. Kwok, R. Atkinson, *Atmos. Environ.* **1995**, 29, 1685–1695.
- [28] A. Klamt, *Chemosphere* **1993**, 26, 1273–1289.

- [29] A. Klamt, *Chemosphere* **1996**, 32, 717–726.
- [30] J. J. P. Stewart, *MOPAC Manual*, Version 6.0, Frank J. Seiler Research Laboratory, US Air Force Academy, CO 80840, **1990**.
- [31] M. Müller, W. Klein, *Sci. Total Environ.* **1991**, 109/110, 261–273.
- [32] Z. Zhang, R. D. Saini, M. J. Kurylo, R. E. Huie, *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 9301–9304.
- [33] T. J. Wallington, P. Dagaut, R. Liu, M. J. Kurylo, *Int. J. Chem. Kinet.* **1988**, 20, 541–547.
- [34] T. J. Wallington, P. Dagaut, R. Liu, M. J. Kurylo, *Int. J. Chem. Kinet.* **1989**, 21, 1173–1180.
- [35] P. Dagaut, R. Liu, T. J. Wallington, M. J. Kurylo, *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 1881–1883.
- [36] A. Sabljic, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [37] E. Rorije, M. Müller, W. J. G. M. Peijnenburg, *Prediction of Environmental Degradation Rates for High Production Volume Chemicals (HPVC) Using Quantitative Structure--Activity Relationships*; RIVM Report No. 719101030, S. 88, Bilthoven, **1997**.
- [38] M.-T. Rayez, J.-C. Rayez, T. Berces, G. Lendvay, *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 5570–5576.
- [39] S. Sekusak, M. Cory, R. Bartlett, A. Sabljic, *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103, 11394–11405.
- [40] S. Sekusak, A. Sabljic, *J. Phys. Chem. A* **2001**, 105, 1968–1978.
- [41] A. E. Dorigo, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1650–1664.
- [42] J. S. Francisco, *J. Chem. Phys.* **1992**, 96, 7597–7602.
- [43] K. D. Dobbs, D. A. Dixon, A. Komornicki, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 8852–8858.
- [44] V. S. Melissas, D. G. Truhlar, *J. Chem. Phys.* **1993**, 99, 1013–1127.
- [45] V. S. Melissas, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 875–886.
- [46] S. P. Walch, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 3163–3167.
- [47] J. C. Corchado, J. Espinosa-Garcia, W.-P. Hu, I. Rossi, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 687–694.
- [48] Y. J. Fu, W. Lewisbevan, J. Tirrell, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 630–633.
- [49] J. M. Martell, R. J. Boyd, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 13402–13441.
- [50] S. Sekusak, H. Güsten, A. Sabljic, *J. Chem. Phys.* **1995**, 102, 7504–7518.
- [51] S. Sekusak, H. Güsten, A. Sabljic, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 6212–6224.
- [52] S. Sekusak, K. R. Liedl, A. Sabljic, *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 1583–1594.
- [53] S. Sekusak, A. Sabljic, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, 272, 353–360.
- [54] S. Sekusak, K. R. Liedl, B. M. Rode, A. Sabljic, *J. Phys. Chem. A* **1997**, 101, 4245–4253.
- [55] P. H. Howard, R. S. Boethling, W. M. Stiteler, W. M. Meylan, A. E. Hueber, J. A. Beauman, M. E. Larosche, *Environ. Toxicol. Chem.* **1992**, 11, 593–603.
- [56] G. Klopman, S. Wang, *J. Comput. Chem.* **1991**, 12, 1025–1032.
- [57] G. Klopman, *Quant. Struct.-Act. Relat.* **1992**, 11, 176–184.
- [58] J. R. Mihelcic, D. Gamberger, A. Sabljic, zum Zeitpunkt der Originalveröffentlichung noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [59] J. H. Langenberg, W. J. G. M. Peijnenburg, E. Rorije, *SAR QSAR Environ. Res.* **1996**, 5, 1–16.
- [60] W. Peijnenburg, *Pure Appl. Chem.* **1991**, 63, 1668–1676.
- [61] W. Peijnenburg, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1932–1941.
- [62] Der Originaltext wurde von der Commission on Water and Soil Chemistry der Chemistry and the Environment Division der International Union of Pure and Applied Chemistry betreut. – Dieser Kommission gehörten während der Vorbereitung des Berichts (1998–2001) folgende Personen an: Titularmitglieder: A. Sabljic, Y. Shevah (Vorsitzender), W. J. G. M. Peijnenburg (Sekretär), Y. Wang (1998–1999); assoziierte Mitglieder: H. Egli, H. Garelick (2000–2001), M. Gardner (1998–1999), W. Kördel, J. Lintelmann, O. Shpigun (1998–1999), R. Wright (1998–1999); Ländervertreter: A. Rodrigues de Aquino (Brasilien), P. Schejbal (Tschechische Republik), M. Mishra (Indien), G. Becher (Norwegen, 2000–2001), A. da Costa Duarte (Portugal), Y. Zheng (China, 1998–1999), M. Dassenakis (Griechenland), E. Doboloyi (Ungarn), R. J. Wilcock (Neuseeland, 1998–1999).