

# 芳香族和杂环化合物的 CNDO/2 计算 硝基化合物辐射敏化效应的分子轨道研究

刘仁忠 倪民华 林念芸

(中国科学院上海原子核研究所)

**摘要** 三十多种硝基芳香族和硝基杂环化合物的分子轨道能量已用 CNDO/2 进行了计算。在算得的最低空轨道能量和用脉冲辐解测得的单电子还原电位之间呈现较好的线性关系。对硝基咪唑类化合物, 在最低轨道能量和敏化剂浓度  $C_{1.6}$  之间也得到了较好的线性关系。计算结果指出, 亲电子敏化剂的特点是与靶分子相比, 它们的最高占有轨道能量和最低轨道能量都比靶分子的低。

**关键词** 硝基芳香族化合物; 硝基杂环化合物; CNDO/2 分子轨道计算; 亲电子敏化剂; 辐射敏化作用。

## 前 言

在放疗致敏药物研究中, 探索药物分子结构与其性质的关系具有重要意义。Adams 等人对硝基化合物的结构与其辐射敏化效应之间的关系进行过深入研究。一系列芳香族和杂环化合物对缺氧细胞的辐射敏化效应主要与它们的亲电子性能有关。近年来, 利用脉冲辐解系统地测定一系列敏化剂的单电子还原电位, 揭示了在单电子还原电位与敏化剂效率之间所呈现的良好线性关系<sup>[1-2]</sup>。

最近, Sjöberg 和 Eriksen<sup>[3-4]</sup>利用 HAM/3 法对硝基苯, 硝基咪唑和硝基咪喃等化合物的电子亲和势进行了分子轨道计算。Smeyers<sup>[5]</sup>等利用 CNDO/S 法对八种硝基化合物进行了计算。由于所用方法主要适用于共轭分子, 因此对带有较大直链取代基团的分子, 计算结果偏差较大。

我们使用适用性较广的 CNDO/2 法, 对十多种硝基咪唑类化合物进行了计算, 计算结果表明, 硝基咪唑类化合物的最低空轨道能量( $E_{LEMO}$ )与它们的单电子还原电位之间呈现较好线性关系。最低空轨道能量与敏化效率达到 1.6 所需的敏化剂浓度  $C_{1.6}$  之间也存在着良好的线性关系, 为了更进一步考察 CNDO/2 法算得的最低空轨道能量与脉冲辐解法测得的单电子还原电位之间的线性关系, 我们还计算了十多种硝基苯类化合物, 并与它们的单电子还原电位  $E_1^+$  的实验值进行了比较, 同时还从计算结果对计算对象的结构和性质的关系进行了讨论, 此外还计算了数种硝基咪喃类化合物。

## 计 算 方 法

所用的 CNDO/2 计算程序, 根据 Pople<sup>[6]</sup> 等的专著, 用 Algol-60 语言自编的, 计算在 TQ-16 计算机上进行。在某些化合物的计算值与文献值相比获得一致后, 才进行研究对象计算。

计算中对有关化合物的结构, 基本上采用我们以前建议的“混合几何模型”<sup>[7~8]</sup>。在所计算的化合物中, 呋喃环<sup>[9]</sup>和咪唑环<sup>[10]</sup>的键长和键角分别根据它们的结晶资料, 而苯环为标准模型, 对芳环周围氢原子的位置采用中子衍射数据或标准模型<sup>[6]</sup>, 硝基咪唑、硝基呋喃和硝基苯的取代基一般采用标准模型。在较大的取代基团中, 采用参考有关结晶资料并结合标准模型。对邻位取代的硝基苯化合物, 因空间位阻效应太大, 根据资料<sup>[4]</sup>的结果, 取代基团一律采用旋转 30° 的结构。

## 结果与讨论

图 1 表示了本文所计算的五类硝基化合物的一般结构式。在计算中, 我们主要取各个分子的最高占有轨道能量  $E_{\text{HOMO}}$  和最低空轨道能量  $E_{\text{LEMO}}$  作为相对比较的指标。根据 Kopman 定则, 最高占有轨道能量的数值改变符号, 即为该分子的垂直电离势。最低空轨道能量的数值改变符号, 即相当于该分子的电子亲和势。试图用 CNDO/2 法计算最高占有轨道能量和最低空轨道能量, 与垂直电离电位和电子亲和势的实验值相比较, 这是很困难的。但是, 可以进行相对比较, 最高占有轨道能量  $E_{\text{HOMO}}$  愈高, 相当于电离电位愈低, 即该化合物给电子能力愈强。最低空轨道能量  $E_{\text{LEMO}}$  愈低, 相当

于电子亲和势愈大, 即该化合物亲电子能力愈强。

为了研究硝基取代基在这些化合物中的作用, 我们对苯、咪唑和呋喃, 以及它们的硝基化合物分别进行了计算。有关这些化合物计算结果列于表 1。关于这些化合物的电荷分布见图 2。

由表 1 可见, 硝基苯、硝基咪唑和硝基呋喃较其母体化合物苯、咪唑和呋喃, 最低空轨道能量  $E_{\text{LEMO}}$  显著降低, 表明苯、咪唑和呋喃经硝基取代后亲电子能力明显增加。由图 2 可见, 在这些硝基化合物中, 在硝基氮原子上出现了带正电荷的中心。因此, 对于这些亲电子敏化剂形成电子加合物<sup>[11]</sup>而言, 硝基的存在是必须的。由表 1 还可看出, 硝基在咪唑环上取代位置不同, 其作用也不同。2-硝基咪唑的最低空轨道能量最低, 亲电子能力最强, 敏化效果最优, 5-硝基咪唑居中,

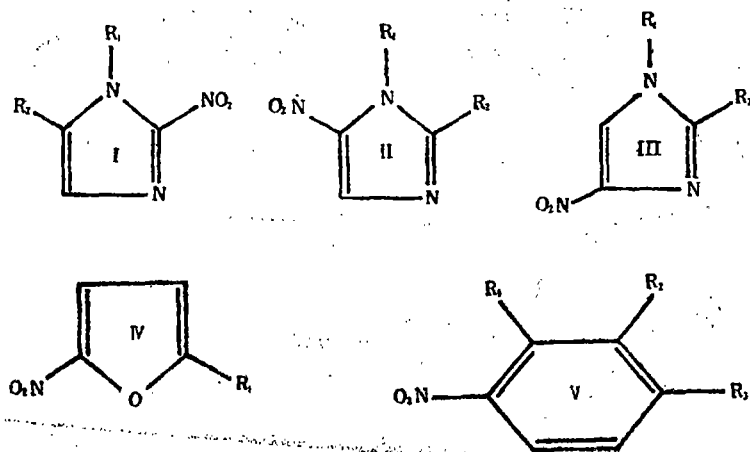


图 1 本文计算的硝基化合物的一般结构式

I 2-硝基咪唑类化合物; II 5-硝基咪唑类化合物; III 4-硝基咪唑类化合物; IV 硝基呋喃类化合物; V 硝基苯类化合物。

表 1 苯、咪唑、呋喃及其化合物的计算结果

| 化合物名称   | $E_{\text{HOMO}}(\text{eV})$ | $E_{\text{LEMO}}(\text{eV})$ |
|---------|------------------------------|------------------------------|
| 苯       | -13.853                      | 3.968                        |
| 硝基苯     | -12.897                      | 1.397                        |
| 呋喃      | -12.578                      | 4.497                        |
| 5-硝基呋喃  | -13.181                      | 1.186                        |
| 咪唑      | -11.999                      | 4.713                        |
| 2-硝基咪唑* | -13.062                      | 0.853                        |
| 5-硝基咪唑  | -12.972                      | 1.206                        |
| 4-硝基咪唑  | -12.583                      | 1.687                        |

\* 此数据为 1983 年 10 月采用中子衍射数据重算的结果。

1982 年前的结果为: 2-硝基咪唑  $E_{\text{HOMO}} = 12.59 \text{ eV}$ ,  $E_{\text{LEMO}} = 0.99 \text{ eV}$ 。

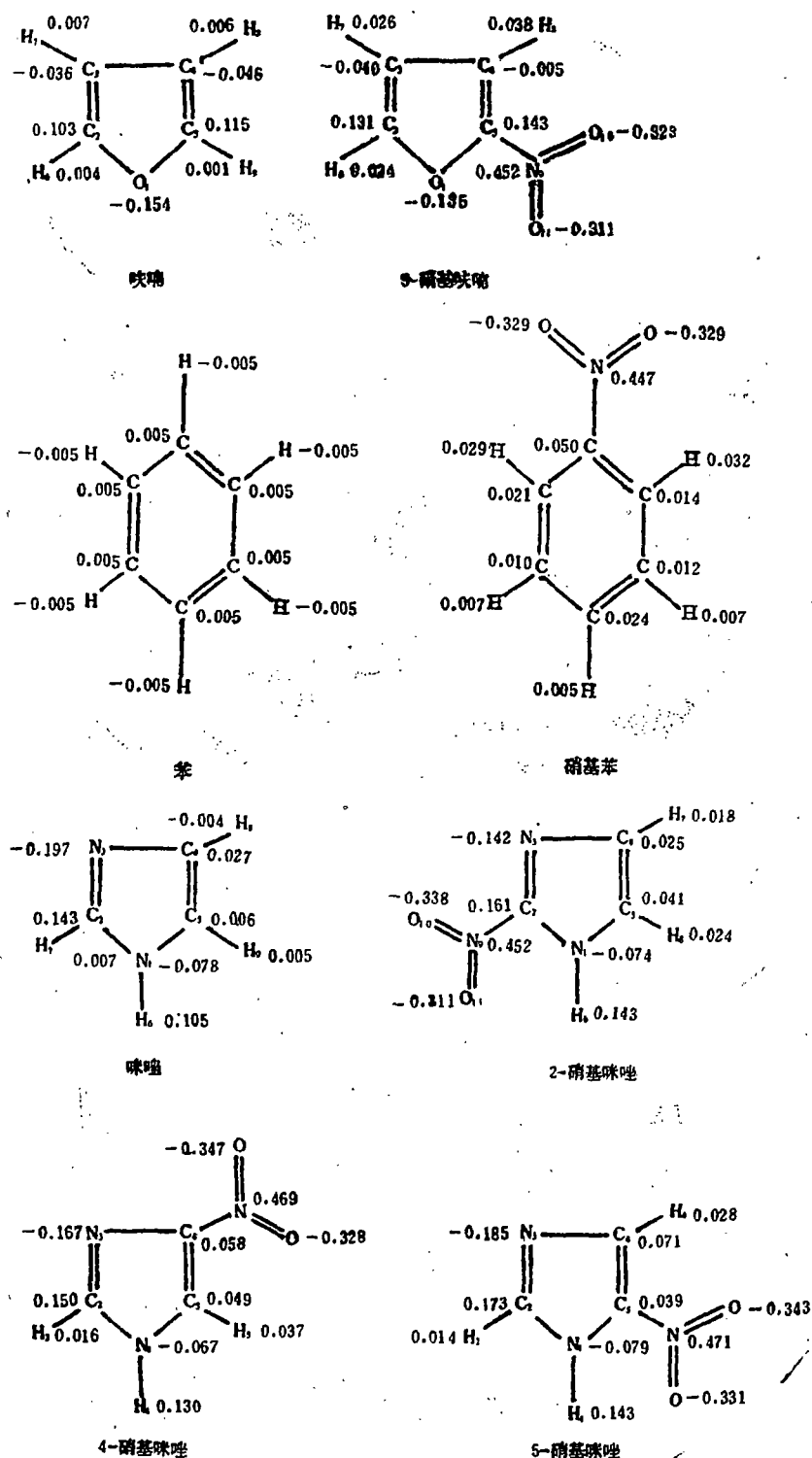


图2 苯、咪唑、呋喃及其硝基化合物净电荷分布

取代基在不同位置上的取代作用,对位取代作用的效果最优,间位和邻位的取代作用效果相近。从计算结果看出,邻位取代的化合物  $E_{LEMO}$  和  $E_{HOMO}$  都可能有一定程度的偏高。这在 Metronidazole

4-硝基咪唑最差,这与实验事实相一致。我们用 CNDO/2 法计算了十一种带取代基的硝基咪唑化合物。这些化合物的名称和取代基团列于表2,计算结果和单电子还原电位  $E_1^0$  和敏化效率为1.6时的敏化剂浓度  $C_{1.6}$  的文献值列于表3。硝基苯类化合物的名称,以及相应的计算结果均列于表4。带取代基的硝基呋喃化合物的计算结果则见表5。图3及图4分别表示硝基咪唑类化合物和硝基苯类化合物的最低空轨道能量与单电子还原电位之间的关系。图5表示了硝基咪唑类化合物的最低空轨道能量和敏化剂浓度  $C_{1.6}$  之间的关系。由表3也可以看出,2-硝基咪唑类化合物的敏化性能最优,5-硝基咪唑类化合物次之,4-硝基咪唑类化合物最差。对于 N1 甲基取代的2-硝基咪唑类化合物, C5 上的取代基团不同作用也不相同,其中  $-CHO$  为最优,次之为  $-CO_2CH_3$ ,  $-CHCH_2$  和  $-CH_2OH$  取代后的影响不显著,在 C5 上  $-CH_3$  的取代,敏化效果反而变差。由表4可见,所有计算的其他硝基苯类化合物都优于硝基苯。对于同一取代

表 2 所计算的硝基咪唑类化合物的结构

| 编号 | 化合物名称          | 类型  | R <sub>1</sub>                      | R <sub>2</sub>                   |
|----|----------------|-----|-------------------------------------|----------------------------------|
| 1  | L-8711         | I   | —CH <sub>3</sub>                    | —CHO                             |
| 2  | L-10333        | I   | —CH <sub>3</sub>                    | —CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 3  | L-8580         | I   | —CH <sub>3</sub>                    | —CHCH <sub>2</sub>               |
| 4  | 1-甲基 2-硝基咪唑    | I   | —CH <sub>3</sub>                    | —H                               |
| 5  | L-8938         | I   | —CH <sub>3</sub>                    | —CH <sub>2</sub> OH              |
| 6  | 2-硝基咪唑         | I   | —H                                  | —H                               |
| 7  | 1,5-二甲基 2-硝基咪唑 | I   | —CH <sub>3</sub>                    | —CH <sub>3</sub>                 |
| 8  | Metronidazole  | II  | —CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | —CH <sub>3</sub>                 |
| 9  | 1,2-甲基 5-硝基咪唑  | II  | —CH <sub>3</sub>                    | —CH <sub>3</sub>                 |
| 10 | 2-甲基 5-硝基咪唑    | II  | —H                                  | —CH <sub>3</sub>                 |
| 11 | 4-硝基咪唑         | III | —H                                  | —H                               |

表 3 硝基咪唑类化合物的计算结果及 E<sub>1</sub><sup>+</sup>C<sub>1.6</sub> 的文献值

| 编号 | (a)*<br>E <sub>HOMO</sub> (eV) | (b)<br>E <sub>LEMO</sub> (eV) | (c)<br>E <sub>1</sub> <sup>+</sup> (V) | (d)<br>C <sub>1.6</sub> | 硝基氮原子<br>上的净电荷 |
|----|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------|-------------------------|----------------|
| 1  | -12.849                        | 0.489                         | -0.243 <sup>[12]</sup>                 | 0.02 <sup>[1]</sup>     | 0.453          |
| 2  | -12.910                        | 0.632                         | -0.300 <sup>[2]</sup>                  | 0.10 <sup>[2]</sup>     | 0.453          |
| 3  | -12.021                        | 0.902                         | -0.392 <sup>[2]</sup>                  | 0.18 <sup>[2]</sup>     | 0.455          |
| 4  | -12.911                        | 0.962                         | -0.390 <sup>[5]</sup>                  | 0.30 <sup>[5]</sup>     | 0.454          |
| 5  | -13.718                        | 0.979                         | -0.400 <sup>[2]</sup>                  | 0.55 <sup>[2]</sup>     | 0.455          |
| 6  | -13.062                        | 0.853                         | -0.418 <sup>[12]</sup>                 |                         | 0.452          |
| 7  | -12.244                        | 1.072                         | -0.421 <sup>[5]</sup>                  | 1 <sup>[5]</sup>        | 0.455          |
| 8  | -10.819                        | 1.224                         | -0.486 <sup>[12]</sup>                 | 4 <sup>[1]</sup>        | 0.456          |
| 9  | -12.112                        | 1.399                         | -0.475 <sup>[12]</sup>                 | 2.50 <sup>[1]</sup>     | 0.474          |
| 10 | -12.214                        | 1.407                         | -0.542 <sup>[13]</sup>                 |                         | 0.472          |
| 11 | -12.583                        | 1.687                         | -0.527 <sup>[12]</sup>                 |                         | 0.469          |

\* (a) 最高占有轨道能量(eV), (b) 最低空轨道能量(eV), (c) 脉冲辐解测定的单电子还原电位文献值 E<sub>1</sub><sup>+</sup>(V), (d) 敏化效率为 1.6 所需敏化剂浓度 C<sub>1.6</sub> 文献值, 单位为 mmol dm<sup>-3</sup>。

中尤为突出。这可能由于邻位取代的空间位阻效应较大, 我们又没有进行几何构型最佳化计算所致。

由图 3、图 4 可见, 硝基咪唑类和硝基苯类化合物的最低空轨道能量和脉冲辐解测得的单电子还原电位之间呈现良好的线性关系。这可能是由于 CNDO/S 和 HAM/3 法主要适用于共轭分子, 对具有较大直链取代基团的化合物, 计算结果偏差较大。由于我们采用“混合几何模型”以及 CNDO/2 法适用性较广, 因此得到了比其它作者更好的线性关系。图 3 和图 4 两直线的斜率和截距不一样, 这可能是由于 E<sub>1</sub><sup>+</sup> 测定时体系不一致以及计算时两类化合物所取的结构参数的差异所致。其次, 要得到与实验值相符的电子亲和势的分子轨道计算值是很困难的。脉冲辐解测定单电子还原电位是在溶液中进行的, 而我们在计算中采用的是单独的分子模型, 没有考虑溶剂与其他环境因素的作用。因此很难用计算的方法得到可与实验值相符的电子亲和势。但作为同一类化合物的相对比较, CNDO/2 也是一个较好的方法。

表4 硝基苯化合物的计算结果以及  $E_f$ 、 $C_{1.6}$  的文献值

| 编号 | 化合物名称  | (a)*<br>$E_{HOMO}(eV)$ | (b)<br>$E_{LEMO}(eV)$ | (c)<br>$E_f(V)$        | (d)<br>$C_{1.6}$     | 硝基氮原子<br>上的净电荷 |
|----|--------|------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|----------------|
| 1  | 硝基苯    | -12.897                | 1.397                 | -0.486 <sup>[13]</sup> | [0.3] <sup>[5]</sup> | 0.447          |
| 2  | 对硝基苯甲酸 | -13.069                | 0.679                 | -0.396 <sup>[14]</sup> |                      | 0.447          |
| 3  | 邻硝基苯甲酸 | -12.450                | 1.171                 | -0.412 <sup>[14]</sup> |                      | 0.444          |
| 4  | 间硝基苯甲酸 | -13.035                | 1.062                 | -0.433 <sup>[14]</sup> |                      | 0.449          |
| 5  | 对硝基苯乙酮 | -12.763                | 0.819                 | -0.358 <sup>[13]</sup> |                      | 0.448          |
| 6  | 邻硝基苯乙酮 | -12.260                | 1.276                 |                        |                      | 0.445          |
| 7  | 间硝基苯乙酮 | -12.634                | 1.218                 | -0.437 <sup>[13]</sup> |                      | 0.448          |
| 8  | 对硝基苯甲醛 | -13.055                | 0.605                 | -0.322 <sup>[4]</sup>  |                      | 0.447          |
| 9  | 邻硝基苯甲醛 | -12.696                | 1.158                 | -0.355 <sup>[4]</sup>  |                      | 0.444          |
| 10 | 间硝基苯甲醛 | -13.025                | 1.136                 |                        |                      | 0.448          |
| 11 | 对二硝基苯  | -13.440                | -0.123                | -0.257 <sup>[14]</sup> |                      | 0.450          |
| 12 | 邻二硝基苯  | -12.705                | 0.253                 | -0.287 <sup>[14]</sup> |                      | 0.461          |
| 13 | 间二硝基苯  | -13.413                | 0.344                 | -0.345 <sup>[14]</sup> |                      | 0.453          |

\* a, b, c, d 同表3。

表5 硝基咪唑类化合物的计算结果

| 编号 | 五位取代基                                                                                | $C_{1.6}$           | $E_{HOMO}(eV)$ | $E_{LEMO}(eV)$ |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|----------------|
| 1  | -CHNOH(反式)                                                                           | 0.09 <sup>[5]</sup> | -12.378        | 0.757          |
| 2  | -CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                                    | 0.2 <sup>[2]</sup>  | -12.666        | 1.325          |
| 3  | -COOH                                                                                |                     | -13.200        | 0.587          |
| 6* | -CHCH(C <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O)NHCOCH <sub>3</sub>                            |                     | -11.151        | 0.925          |
| 8* | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |                     | -12.647        | 1.303          |
| 4* | -CHCH(C <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O)NH <sub>2</sub>                                |                     | -11.697        | 0.692          |

由图5可见,硝基咪唑类化合物的最低空轨道能量与敏化剂浓度  $C_{1.6}$  之间呈现良好的线性关系。因此,有可能在实验前,先通过 CNDO/2 法计算,进行同类敏化剂的相对比较,以使实验工作更有针对性。

最近研究报道<sup>[15]</sup>指出,在5-位上由磺酰胺或磺酸盐等取代的4-硝基咪唑,表现出较高敏化效率,推测除了电子亲和势外,还可能其它影响因素。我们已用 CNDO/2 法计算了部分这类化合物,发现磺酰胺或磺酸盐的取代不仅使4-硝基咪唑最低空轨道能量进一步降低,而且还使

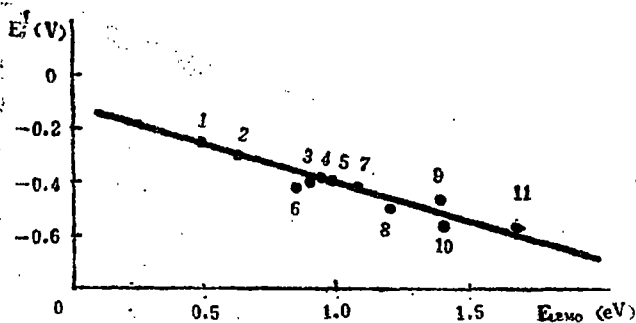


图3 硝基咪唑类化合物最低空轨道能量与脉冲辐射测定的单电子还原电位之间的关系

前沿三个最低空轨道能量都低于靶分子的最低空轨道能量。因此能合理地解释用单电子还原电位难以说明的这些化合物特别高的敏化效率。有关这类化合物的研究结果,我们将另文发表<sup>[16]</sup>。

由表5可见,在硝基咪唑类化合物中,由于取代基团比较复杂,又没有合适的结晶资料可用,

因此计算误差可能较大。但从这些计算结果可见, 所计算的化合物也都具有亲电子敏化剂的特点, 都会有不同程度的辐射敏化作用。

众所周知, 在 DNA 的辐射效应中, 胸腺嘧啶是形成负离子的中心, 即在碱基中, 它的亲电能力最强。胸腺嘧啶的最低空轨道能量  $E_{LEMO}$  为 2.599 eV, 最高占有轨道能量  $E_{HOMO}$  为 -11.745 eV。由表 3、表 4 和表 5 可见, 除个别化合物外, 本文所有计算的硝基化合物都显示了亲电子敏化剂的特点, 即与靶分子胸腺嘧

啶相比, 它们的最低空轨道能量  $E_{LEMO}$  和最高占有轨道能量  $E_{HOMO}$  都比较低。这有力地支持了我们先前提出的区分亲电子保护剂和敏化剂的判据<sup>[17~18]</sup>。

## 小 结

本文对三十多种硝基化合物用 CNDO/2 法进行了分子轨道计算。由计算结果可以看出, 亲电子敏化剂的特点是它与靶分子相比, 不仅其最低空轨道能量较低, 即亲电子能力较强, 而且它的最高占有轨道能量也低, 即电离电位较高。在这些硝基化合物中, 硝基的存在对亲电子敏化剂形成电子加合物而言是十分重要的关键因素。在最低空轨道能量和脉冲辐解测得的单电子还原电位之间有良好的线性关系, 对于硝基咪唑类化合物, 最低空轨道能量和敏化效率 1.6 时的敏化剂浓度  $C_{1.6}$  之间也有较好的线性关系。因此, CNDO/2 法不仅能系统地解释实验事实, 而且还可以预测同类敏化剂敏化效应的相对比较, 对于筛选敏化剂有一定的参考作用。进一步还可能在探讨多官能团前沿轨道能量排布的基础上阐明仅仅根据单电子还原电位所不能解释的特别优异的敏化效应。

## 参 考 文 献

- [1] G. E. Adams, I. R. Flockhart, C. E. Smithen, I. J. Stratford, P. Wardman and M. E. Watts, *Radiat Res.*, 67, 9(1976).
- [2] G. E. Adams, E. D. Clarke, I. R. Flockhart, R. S. Jacobs, D. S. Sehmi, I. J. Stratford, P. Wardman and M. E. Watts, *Int. J. Radiat. Biol.*, 35, 133(1979).
- [3] L. Sjöberg and T. E. Eriksen, *Radiochem. Radioanal. Letters.*, 35, 275(1978).
- [4] L. Sjöberg and T. E. Eriksen, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, 1, 76, 1402(1980).
- [5] Y. G. Smeyers, A. De. Bueren, R. Alcalá and M. V. Alvarez, *Int. J. Radiat. Biol.*, 40, 153(1981).

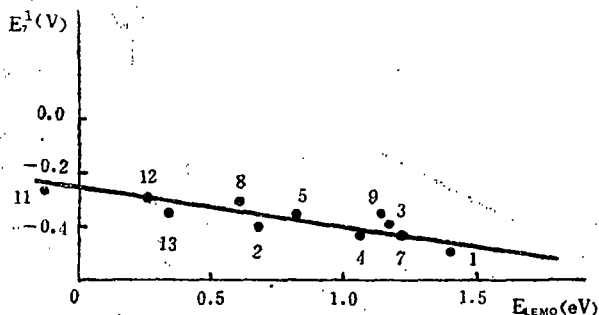


图 4 硝基苯类化合物最低空轨道能量与脉冲辐解测定的单电子还原电位之间的关系

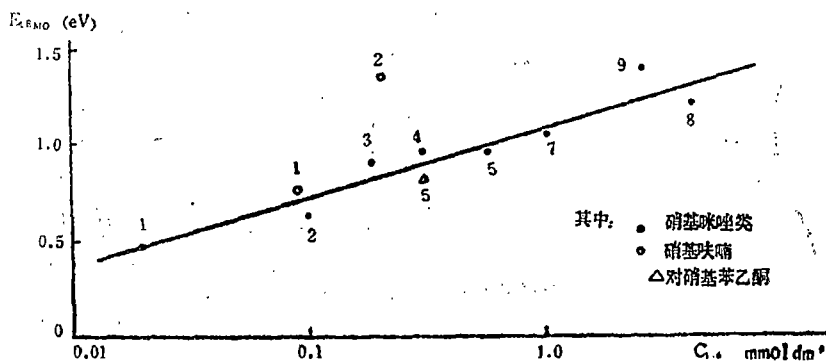


图 5 硝基类化合物最低空轨道能量和敏化剂浓度  $C_{1.6}$  之间的关系

- [6] J. A. Pople and D. L. Beveridge, "Approximate Molecular Orbital Theory" New York McGraw-Hill (1970).
- [7] Li Nian Yun, Liu Ren Zhong, Li Xue Peng, Zhang Jia Shang and Tu Tie Cheng, *Radiat. Phys. Chem.*, 16, 445(1980).
- [8] 刘仁忠, 林念芸, 倪民华, 辐射研究与辐射工艺学报, 2(1), 1~5(1984).
- [9] Par Roger Tourme. *Acta Crystal.*, B 28, 2984(1972).
- [10] R. K. McMullan, Joel Epstein, John R. Ruble and B. M. Craven., *Acta Crystal*, B 35, 688(1979).
- [11] C. L. Greenstock, G. W. Ruddock and P. Neta, *Radiat. Res.*, 66, 472(1976).
- [12] P. Wardman and E. D. Clarke, *J. Chem. Soc. Faraday*, I, 72, 1377(1976).
- [13] D. Meisel and P. Neta, *J. Amer. Chem. Soc.* 97, 5198(1975).
- [14] P. Neta, M. G. Simic and M. Z. Hoffman, *J. Phys. Chem.*, 80, 2018(1976).
- [15] G. E. Adams, E. M. Eielden, C. Hardy, Barbara C. Millar, I. J. Stratford and Williamson Christine, *Int. J. Radiat. Biol.*, 40, 153(1981).
- [16] 刘仁忠, 倪民华, 林念芸, 辐射研究与辐射工艺学报, (待发表).
- [17] Lin Nianyun, Proceedings of the Seventh International Congress of Radiation Research A 3, 25 (1983).
- [18] 林念芸, 辐射研究与辐射工艺学报, 1(1), 26~34(1983).

(1983年12月22日收到)

## CNDO/2 CALCULATIONS OF AROMATIC AND HETEROCYCLIC COMPOUNDS MO STUDIES OF RADIATION SENSITIZATION BY NITRO-COMPOUNDS

Liu Renzhong      Ni Minghau      Lin Nianyun

(Institute of Nuclear Research, Academia Sinica P. O. Box 8204, Shanghai, China)

**ABSTRACT** Molecular orbital energies for about 30 nitroaromatic and nitroheterocyclic compounds have been calculated by CNDO/2 method. Calculated results of benzene, imidazole, furan and their nitro compounds have demonstrated that the lowest empty orbital energies of nitro substituted compounds are lower than that of their parent compounds, e. g. electron affinities of these nitro compounds are higher than that of the parent compounds. The positive charge is concentrated on nitrogen atom of these nitro compounds. Thus, in these electrophilic nitro compounds, the presence of nitro group is important for forming their electron-adduct.

We have calculated 11 substituted nitroimidazoles, 13 substituted nitrobenzenes and 7 substituted nitrofurans. Good linear relationships have been found between the calculated energies of the lowest empty molecular orbits ( $E_{LEMO}$ , eV) and one-electron reduction potentials ( $E_1^\circ$ , V) measured by pulse radiolysis technique. In the case of the substituted nitroimidazoles, a good linear relationship has been obtained between the calculated lowest empty orbital energies ( $E_{LEMO}$ , eV) and concentrations of sensitizers  $C_{1,0}$ . The calculated results have indicated that the electrophilic sensitizer is a substance with higher EA and IP than that of target molecule, that is to say, both its lowest empty orbital energies and highest occupied orbital energies are lower than that of the target molecule.

**KEY WORDS** nitroaromatic compounds; nitroheterocyclic compounds; MO CNDO/2 calculations; electrophilic sensitizers; radiation sensitization.