

芳香族和杂环化合物的 MO-CNDO/2 计算

邻取代 4-硝基咪唑类化合物异常有 效辐射敏化作用的分子轨道研究

刘仁忠 倪民华 林念芸

(中国科学院上海原子核研究所)

摘要 本文对一部分邻位取代的 4-硝基咪唑类化合物已用 CNDO/2 法进行了计算。MO 计算结果指出, 这些邻位取代 4-硝基咪唑类敏化剂具有二个正电荷中心。一个集中在硝基的氮原子上, 另一个集中在 5-位取代基的硫原子上, 而且硫原子上的正电荷比氮原子上的更多。这些敏化剂的另一个显著特点是三个前沿空轨道能量都低于靶分子胸腺嘧啶的最低空轨道能量。其中二个前沿空轨道主要是 5-位取代基团的贡献, 其余一个前沿空轨道是由于硝基的取代作用。总之这些敏化剂的异常敏化作用是由于双官能团协同作用的结果, 而且 5-位取代基团如氮磺酰, 磺酸盐等对敏化效应的贡献比硝基更重要。

关键词 硝基杂环化合物; 辐射敏化剂; 异常辐射敏化作用; 邻取代 4-硝基咪唑; CNDO/2 分子轨道计算。

引 言

硝基咪唑类化合物对缺氧细胞的辐射敏化效应主要与它们的亲电性能有关。近年来利用脉冲辐介测定了一系列敏化剂的单电子还原电位, 除少数例外外, 单电子还原电位与敏化剂效率之间呈现良好的线性关系^[1~2]。我们在前文^[3]曾经指出: 利用 CNDO/2 法计算得到敏化剂的最低空轨道能量与单电子还原电位实验值之间存在着良好的线性关系。硝基咪唑类化合物的最低空轨道能量和敏化剂浓度 $C_{1.0}$ 之间也存在着良好的线性关系。

最近的研究报告^[4]指出, 对于邻位取代的 4-硝基咪唑, 与它们的单电子还原电位所预料的敏化效率相比, 具有异常高的敏化效率。这些化合物包括 5-氯-1-甲基-4-硝基咪唑, 一系列 5-位上由氮磺酰, 磺酸盐等基团取代的 4-硝基咪唑。研究这些异常高效的敏化剂, 对于提高敏化剂的临床应用具有重要意义, 国外对此已进行了广泛的研究^[5~7]。快速混合实验^[8]和紫外吸收光谱^[9~10]等的研究指出, 这些化合物的辐射敏化效应, 除了快速的自由基机理^[11]外, 还有一个较慢的与细胞内巯基的取代反应。

本文的目的是希望通过对部分这类化合物的 CNDO/2 法计算, 研究其分子结构和敏化性能之间的关系, 试图说明这些化合物异常高效的辐射敏化效应。

计 算 方 法

所用的 CNDO/2 计算程序同前^[3]。所计算化合物的构型, 基本上采用我们以前建议的“混合

几何模型”^[12]。咪唑环的键长键角采用它的结晶资料^[13]。硝基、氨基磺酰、磺酸盐等取代基团参考有关的结晶资料^[14~16]，其余的采用标准的键长键角进行拼接。

计算结果与讨论

众所周知，根据快速的自由基机理^[8,11]，敏化剂效率主要与它们的亲电子性质有关。而较慢的过程则是邻位取代 4-硝基咪唑与巯基通过一中间络合物的反应过程^[5,9]实际上是一个典型的芳烃亲核取代反应，也与敏化剂的亲电子性能有关。因此我们仍取这些化合物的前沿轨道能量作为指标。因为最低空轨道能量愈低，则电子亲和势愈大，即该化合物的亲电子能力愈强；最高占有轨道的能量愈高，则电离电位愈低，即该化合物的给电子能力愈强。

本文所计算化合物的一般分子结构式及其净电荷分布表示图 1。有关这些化合物的前沿轨道能量列于表 1，为了便于比较，表 1 中还列入这些敏化剂的单电子还原电位 E_1^0 和敏化剂浓度 $C_{1.6}$ 的文献值。

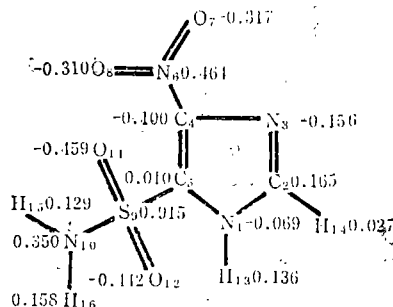


图 1-1 5-SO₂NH₂-4-硝基咪唑(38075)
Fig 1-1 5-SO₂NH₂-4-nitroimidazole

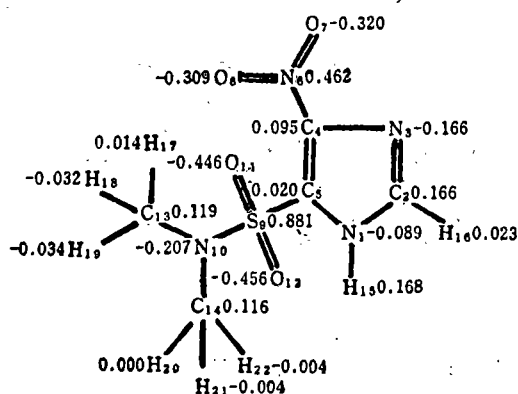


图 1-2 5-SO₂N(CH₃)₂-4-硝基咪唑(38083)
Fig 1-2 5-SO₂N(CH₃)₂-4-nitroimidazole

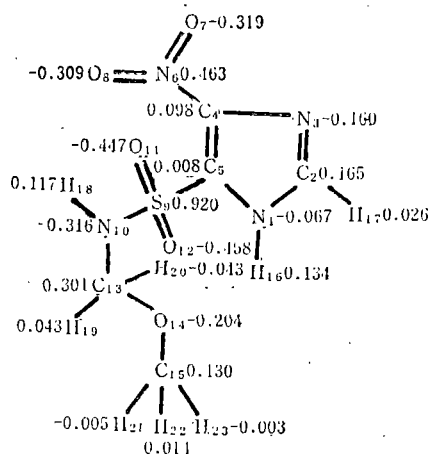


图 1-3 5-SO₂NH·CH₂OCH₃-4-硝基咪唑(46509)
Fig 1-3 5-SO₂NH·CH₂OCH₃-4-nitroimidazole

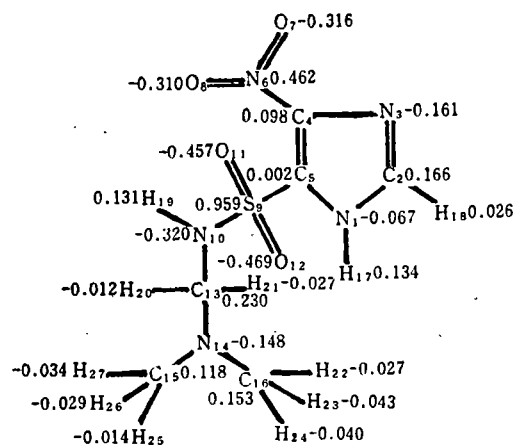


图 1-4 5-SO₂NH·CH₂N(CH₃)₂-4-硝基咪唑(46510)
Fig 1-4 5-SO₂NH·CH₂N(CH₃)₂-4-nitroimidazole

前文^[4]已指出, 硝基咪唑类、硝基苯类以及硝基呋喃类化合物的净电荷分布有一个明显的特点, 即在硝基氮原子上存在一个正电荷中心。由图

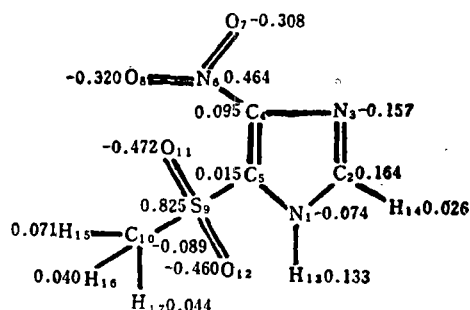


图 1-5 5-SO₂CH₃-4-硝基咪唑(326157)

Fig 1-5 5-SO₂CH₃-4-nitroimidazole

1 可见, 这些邻位取代的 4-硝基咪唑类化合物的净电荷分布却有另一个特点, 除了在硝基氮原子上仍然存在一个正电荷中心外, 在 5-位取代基即 氨磺酰、磺酸盐等取代基的硫原子上, 还存在另一个正电荷中心, 而且硫原子上的正电荷是氮原子上正电荷的 1.5~2 倍。

前文^[3]已指出, 硝基咪唑类以及硝基呋喃类化合物的最低空轨道能量都低于靶分子胸腺嘧啶的最低空轨道能量, 即这些化合物的亲电子能力比胸腺

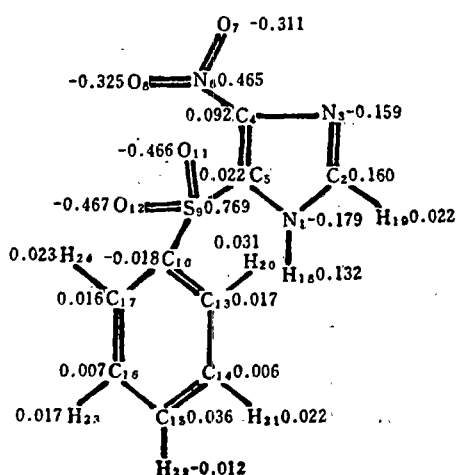


图 1-6 5-SO₂ 苯-4-基硝基咪唑(321271)

Fig 1-6 5-SO₂·benzen-4-nitroimidazole

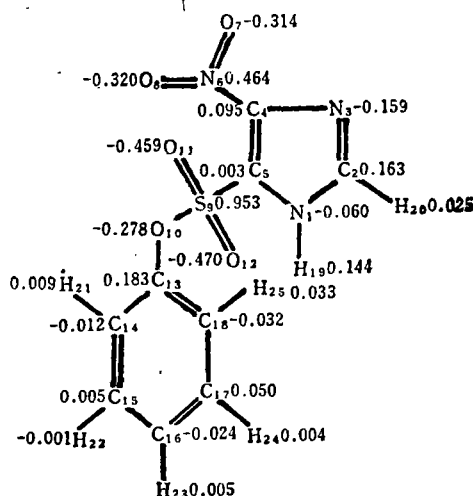


图 1-7 5-SO₂O·苯-4-硝基咪唑(38087)

Fig 1-7 5-SO₂O·benzen-4-nitroimidazole

图 1 邻取代 4-硝基咪唑的一般结构式及其净电荷分布

Fig 1 Structural formula of ortho-substituted 4-nitroimidazoles and their distributions of net charge

嘧啶强。由表 1 可见, 这些邻位取代的 4-硝基咪唑类化合物还有另一个特点, 即不仅它们的最低空轨道能量明显低于 4-硝基咪唑, 而且前沿三个空轨道能量基本上都低于 4-硝基咪唑的最低空轨道能量, 当然更低于靶分子胸腺嘧啶的最低空轨道能量。这些特点可能就是这类敏化剂异常高效的主要原因。在敏化剂浓度 $C_{1.0}$ 与它们的单原子还原电位作图时, 这些化合物常常出现偏离直线的反常现象, 也是由于他们三个前沿空轨道能量低于靶分子的最低空轨道能量。对于这些敏化剂的很强的亲电子性能可归因于这三个前沿空轨道能量的综合效应。

为了考察这些异常高效敏化剂邻位取代基团的作用, 我们对在 4-位上没有硝基的三个化合物 (1', 2', 5'), 也进行了计算, 结果列于表 2。为了便于比较, 表 2 中同时列入 4-硝基咪唑和 5-硝基咪唑的结果, 由表 2 可见, 5-位上由氨磺酰、磺酸盐等取代的咪唑类化合物, 它们的最低空轨道能量明显地低于 5-硝基咪唑和 4-硝基咪唑, 但高于它们相应的邻取代的 4-硝基咪唑 (见表 1)。由表 2 还可看出, 5-位上由氨磺酰、磺酸盐取代的咪唑类化合物的二个前沿空轨道能量都低于靶分子的最低空轨道能量。而 5-硝基咪唑和 4-硝基咪唑只有最低空轨道能量低于靶分子的最低

表 1 邻取代 4-硝基咪唑的前沿轨道能量

Table 1 The frontier orbital energies of ortho-Substituted 4-nitroimidazoles

编号	代号	(a)	(b)	(c)	(d)	氮原子上的 净电荷	硫原子上的 净电荷	(e)	(f)
No	NSC code	E_{HOMO}	E_{LEMO1}	E_{LEMO2}	E_{LEMO3}	Net Charge on nitro- gen atom	Net Charge on sulphur atom	$E_1(\text{V})^{[4]}$	$C_{1.6}^{[4]}$
1	38075	-12.917	-0.012	0.869	0.982	0.464	0.915	-0.395	3.7×10^{-5}
2	38083	-12.833	0.026	0.983	1.064	0.462	0.881	-0.409	1.7×10^{-5}
3	46509	-12.832	0.134	0.975	1.143	0.463	0.920	-0.523	+
4	46510	-11.946	0.283	0.886	1.013	0.462	0.959	-0.402	6.0×10^{-5}
5	326157	-12.799	0.001	0.996	1.030	0.464	0.825	-0.355	4.0×10^{-6}
6	321271	-12.638	0.613	1.234	1.426	0.465	0.769	-0.376	3.0×10^{-6}
7	38087	-12.816	0.515	1.022	1.468	0.464	0.953	-0.342	2.6×10^{-6}

(a) 最高占有轨道能量(eV);

The Highest Occupied Molecular Orbital Energies (eV);

(b) 最低空轨道能量(eV); (c) 第二低空轨道能量(eV); (d) 第三低空轨道能量(eV); (e) 单电子还原电位(V); (f) 增强比达到 1.6 时即 $\text{SER} = 1.6$ 时敏化剂浓度 $C_{1.6}(\text{mmol}/\text{dm}^3)$;(b) The Lowest Empty Molecular Orbital Energies(eV); (c) The Second Frontier Empty Molecular Orbital Energies(eV); (d) The Third Frontier Empty Molecular Orbital Energies(eV); (e) One Electron Reduction Potentials(v); (f) Concentration for Radiosensitizer Enhancement Ratio or $\text{SER} = 1.6$ ie $C_{1.6}(\text{mmol}/\text{dm}^3)$

表 2 5-位取代的咪唑的前沿轨道能量

Table 2 The frontier molecular orbital energies of 5-substituted imidazoles and nitro imidazoles

编号	5-位取代基	(a)	(b)	(c)	(d)	氮原子上的净电荷	硫原子上的净电荷
No	5-substituent	E_{HOMO}	E_{LEMO1}	E_{LEMO2}	E_{LEMO3}	Net charge on nitrogen atom	Net charge on sulfur atom
1'	$-\text{SO}_2\text{NH}_2$	-13.078	0.787	1.753	3.249	—	0.892
2'	$-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-12.652	0.745	1.760	3.376	—	0.859
5'	$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	-12.944	1.035	1.803	3.391	—	0.766
5-硝基咪唑 5-nitroimidazole		-12.972	1.206	4.164		0.471	
4-硝基咪唑 4-nitroimidazole		-12.583	1.687	2.709		0.469	
胸腺嘧啶 Thymine		-11.745	2.599				

(a)、(b)、(c)和(d)同表1。

(a)、(b)、(c) and (d) is the same as that in table 1.

空轨道能量。

为了进一步考察这些取代基团的作用,我们对前沿空轨道的电荷密度进行了计算。将邻位取代 4-硝基咪唑类化合物以及 5-位由氮磺酰、磺酸盐取代的咪唑类化合物的最低空轨道的电荷密度分布列于表 3,未列入原子的电荷密度均小于 0.005。将邻位取代的 4-硝基咪唑类化合物前沿第二空轨道的电荷密度分布以及 4-硝基咪唑的最低空轨道的电荷密度分布列于表 4,同样未列入原

子的电荷密度均小于 0.005。将邻位取代的 4-硝基咪唑类的前沿第三空轨道的电荷密度分布以及 5-位由氮磺酰、磺酸盐等取代的咪唑类化合物的前沿第二低空轨道的电荷密度分布列于表 5。

表 3 邻取代 4-硝基咪唑及 5-位取代咪唑的最低空轨道的电荷密度分布

Table 3 The electron density distributions of the lowest empty orbit for ortho-substituted 4-nitroimidazoles and 5-substituted imidazoles

(a) 编号	(b) 分子轨道 MO	(c) 原子编号 № of atom											
№		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	LEMO 1	0.013	0.009	0.012	0.033	0.419	0.001	0.001	0.001	1.095	0.270	0.040	0.032
2	LEMO 1	0.012	0.010	0.011	0.033	0.404	0.000	0.001	0.001	1.062	0.310	0.043	0.034
3	LEMO 1	0.013	0.009	0.012	0.033	0.409	0.000	0.001	0.001	1.080	0.283	0.044	0.035
4	LEMO 1	0.015	0.007	0.010	0.031	0.414	0.001	0.000	0.000	1.131	0.252	0.082	0.024
5	LEMO 1	0.012	0.009	0.009	0.028	0.361	0.000	0.000	0.001	1.085	0.379	0.036	0.030
6	LEMO 1	0.015	0.010	0.009	0.028	0.373	0.000	0.001	0.001	1.061	0.346	0.025	0.026
7	LEMO 1	0.019	0.008	0.012	0.042	0.480	0.001	0.001	0.001	1.050	0.233	0.088	0.030
1'	LEMO 1	0.008	0.007	0.010	0.026	0.351				1.111	0.319	0.011	0.032
2'	LEMO 1	0.009	0.009	0.010	0.027	0.344				1.077	0.355	0.041	0.035
5'	LEMO 1	0.011	0.008	0.007	0.019	0.284				1.141	0.400	0.026	0.034

(a) 化合物编号同图 1、表 1 和表 2; (b) LEMO 1 为最低空轨道; (c) 原子编号见图 1

(a) The № of compounds is the same as that in table 1, 2 and Fig 1. (b) LEMO 1 is lowest empty molecular orbit. (c) № of atom see Fig 1.

表 4 邻取代 4-硝基咪唑的第二低空轨道和 4-硝基咪唑的最低空轨道的电荷密度分布

Table 4 The electron density distributions of the second frontier empty orbit for ortho-substituted 4-nitroimidazoles and the lowest empty orbit for 4-nitroimidazoles

(a) 编号	(b) 分子轨道 MO	(c) 原子编号 № of atom									
№		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4-硝基咪唑 4-nitro-imidazole	LEMO 1	0.112	0.004	0.044	0.132	0.465	0.577	0.343	0.325		
1	LEMO 2	0.148	0.026	0.031	0.203	0.508	0.446	0.310	0.296	0.033	0.002
2	LEMO 2	0.137	0.019	0.037	0.189	0.488	0.449	0.295	0.295	0.077	0.006
3	LEMO 2	0.145	0.024	0.033	0.200	0.508	0.459	0.304	0.304	0.017	0.000
4	LEMO 2	0.143	0.025	0.032	0.197	0.498	0.438	0.290	0.290	0.065	0.004
5	LEMO 2	0.136	0.025	0.028	0.186	0.495	0.412	0.274	0.270	0.143	0.011
6	LEMO 2	0.142	0.023	0.030	0.190	0.512	0.472	0.302	0.302	0.006	0.000
7	LEMO 2	0.145	0.023	0.034	0.196	0.502	0.464	0.303	0.302	0.016	0.001

(a) 编号同表 1、表 2、图 1; (b) LEMO 1 为最低空轨道, LEMO 2 为第二低空轨道; (c) 见图 1

(a) № of compounds is the same as that in Table 1, 2 and Fig 1. (b) LEMO 1 is the lowest empty molecular orbit, LEMO 2 is the second frontier empty molecular orbit; (c) See Fig 1.

由表 3 可见,邻位取代 4-硝基咪唑类化合物及相应 5-位取代的咪唑类化合物的最低空轨道的电荷密度主要分布在 C₅、S₉ 和 C₁₀(或 N₁₀)等原子上,两者非常相似,主要都是由于氮磺酰、磺酸盐等基团在 5-位取代的贡献。由表四可见,邻取代 4-硝基咪唑类化合物的前沿第二空轨道及硝基咪唑的最低空轨道主要由咪唑环和硝基的原子轨道组成,而且都是由于硝基取代的贡献。由表 5 可见,邻取代的 4-硝基咪唑类化合物的前沿第三空轨道以及相应 5-位取代的咪唑类化合物的前沿第二空轨道也主要是由 C₅、S₉ 和 C₁₀ 或 N₁₀ 等原子轨道组成,这也说明主要是由于氮磺酰、磺酸

表5 邻取代4-硝基咪唑的第三低空轨道与5-位取代咪唑的第二低空轨道的电荷密度分布

Table 5 The electron density distributions of the 3rd frontier empty molecular orbit for ortho substituted 4-imidazoles and the 2nd frontier empty molecular orbit for 5-substituted imidazoles

(a) 编号	(b) 分子轨道	(c)				原子编号				No. of atom			
N ₂	MO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	LEMO 3												
2	LEMO 3	0.030	0.004	0.009	0.032	0.233	0.025	0.016	0.016	1.395	0.150	0.010	0.006
3	LEMO 3	0.029	0.004	0.007	0.026	0.227	0.004	0.003	0.003	1.425	0.155	0.010	0.006
4	LEMO 3	0.029	0.004	0.007	0.030	0.201	0.010	0.013	0.013	1.384	0.190	0.010	0.006
5	LEMO 3	0.034	0.005	0.007	0.045	0.280	0.046	0.030	0.030	1.280	0.131	0.016	0.006
6	LEMO 3	0.020	0.003	0.008	0.029	0.234	0.003	0.002	0.002	1.310	0.254	0.006	0.005
7	LEMO 3	0.023	0.002	0.003	0.012	0.101	0.004	0.002	0.002	1.258	0.457	0.034	0.008
1'	LEMO 2	0.032	0.005	0.009	0.030	0.299				1.445	0.103	0.011	0.007
2'	LEMO 2	0.030	0.005	0.009	0.029	0.295				1.441	0.109	0.010	0.005
5'	LEMO 2	0.029	0.006	0.010	0.034	0.329				1.375	0.125	0.012	0.004

(a) 化合物编号同表1、2和图1; (b) LEMO 2为第二低空分子轨道, LEMO 3为第三低空轨道;
(c) 见图1

(a) N₂ of compounds is the same as that in the Table 1, 2 and Fig 1. (b) LEMO 2 is the second frontier empty molecular orbit, LEMO 3 is the third frontier empty molecular orbit (c) See Fig 1.

盐等基团在5-位取代作用的贡献。

综上所述, 邻取代4-硝基咪唑类化合物异常高的辐射敏化效率, 应该是由硝基和邻位取代基(氮磺酰、磺酸盐等)的双官能团协同效应的结果。在这些敏化剂的敏化作用中5-位取代基(氮磺酰、磺酸盐等)的贡献比硝基还重要。

Stratford 和 Adams 等对邻位取代4-硝基咪唑类化合物及其相应的邻位取代5-硝基咪唑类化合物的单电子还原电位 E_1 及其敏化效率之间关系的研究^[6]指出: 尽管4-硝基咪唑类化合物的单电子还原电位总是比它相应的5-硝基咪唑类化合物低, 但作为敏化剂, 前者总是比后者更有效。根据前面的论述, 不难理解这些敏化剂的敏化作用是由于双官能团综合作用的结果, 因此不能只考虑最低空轨道能量, 还应该根据前沿三个空轨道的综合作用来解释敏化效果与单电子还原电位所予料的不一致的反常现象。众所周知, 5-硝基咪唑的敏化性能优于4-硝基咪唑, 进一步考虑到在这些异常的双官能团敏化剂中, 对于敏化作用的贡献, 氮磺酰、磺酸盐等取代基比硝基更重要, 因此综合上述二方面的因素才能理解5-位由氮磺酰、磺酸盐等取代的4-硝基咪唑比相应的4-位由氮磺酰、磺酸盐等取代的5-硝基咪唑的敏化效果更好。

小 结

本文对一部分邻位取代的4-硝基咪唑类化合物进行了MO CNDO/2法的计算。由MO计算结果指出, 这些邻位取代4-硝基咪唑类化合物具有二个明显的特点。

一个特点是在这些敏化剂中存在二个正电荷中心。其中一个集中在硝基的氮原子上, 另一个集中在5-位取代基的硫原子上。其中硫原子上的正电荷比氮原子上的正电荷更强, 这些邻位取代4-硝基咪唑类敏化剂的另一个特点是它们的前沿三个空轨道能量都低于靶分子胸腺嘧啶的最低空轨道能量。三个前沿空轨道中, 两个空轨道主要由5-位取代基团的原子轨道组成, 另一个空轨道

是由硝基取代基团及咪唑环的原子轨道组成。4-硝基咪唑邻位取代后, 不仅它的最低空轨道能量远低于4-硝基咪唑, 而且三个前沿空轨道的能量基本上都低于4-硝基咪唑的最低空轨道能量。因此这些化合物的异常敏化作用是由于它们的双官能团取代基的综合作用。此外, 不但这些邻位取代的4-硝基咪唑类敏化剂的三个前沿空轨道能量都基本上低于4-硝基咪唑的最低空轨道能量, 从而更低于靶分子胸腺嘧啶的最低空轨道能量 2.60 eV, 而且它们的最高占有轨道能量都一致地低于胸腺嘧啶的最高占有轨道能量 -11.75 eV, 依然遵守我们前已提出的区分亲电子保护与敏化的判据^[14]。

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] 刘仁忠, 倪民华, 林念芸, 辐射研究与辐射工艺学报 2(3), 14(1984).
- [4] G. E. Adams, E. M. Fielden, C. Hardy, Barbara C. Millar, I. J. Stratford and Christine Williamson *Int. J. Radiat. Biol.* 40, 153(1981).
- [5] I. J. Stratford, S. Hoe, G. E. Adams, C. Hardy and Christine Williamson, *Int. J. Radiat. Biol.* 43, 31~34(1983).
- [6] M. Astor, E. J. Hall, J. Martin, M. Flynn, J. E. Biaglow, and J. C. Parham, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 8, 409(1982).
- [7] J. E. Biaglow, M. E. Varnes, M. Astor and E. J. Hall, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 8, 439(1982).
- [8] S. Kandaiya and G. E. Adams' Proceeding of 7th international congress of Radiation research sessions B. 6-14, 1983.
- [9] P. Wardman, *Int. J. Radiat. Biol.* 41, 231(1982).
- [10] M. Astor, E. J. Hall, J. E. Biaglow and J. C. Parham, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 8, 75(1982).
- [11] H. B. Michaels, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 8, 427(1982).
- [12] Lin Nian-yun, Liu Renzhong, Li Xuepeng, Zhang Jiashang and Tu Tiecheng, *Radiat. Phys. Chem.* 16 445(1980).
- [13] R. K. McMullan, Joel Epstein, John R. Rnble and B. M. Craven, *Acta. Crystal. B* 35. 686(1979).
- [14] 林念芸, 辐射研究与辐射工艺学报 1(1), 1(1983).

(1984年10月26日收到)

MO STUDIES OF ABNORMAL RADIATION SENSITIZATION BY ORTHO-SUBSTITUTED 4-NITROIMIDAZOLES

Liu Renzhong Ni Minghua Lin Nianyun

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

ABSTRACT It is important either for clinical potential or mechanism elucidation to study abnormal efficient radiosensitizer. Various 4-nitroimidazoles 5-substituted by sulphonamide, sulphonate or thioether groups have shown much more efficient radiosensitization effect than that predicted by their one electron reduction potential (E_1^0). Accordingly, Some of them have been calculated by MO-CNDO/2 method. The calcula-

ted results were summarized as follows:

In nitroimidazoles, the positive charge concentrates on nitrogen atom of the nitro group, but there are two positive charge centers in these ortho-substituted 4-nitroimidazoles. One of them located on nitrogen atom of the nitro group, and the other located on sulphur atom of the 5-substituted group. The positive charge on sulphur atom is more than that on nitrogen atom.

Another character of abnormal radiosensitizers is that their three frontier empty orbital energies are all lower than the lowest empty orbital energy of the target molecules, thymine. For nitroimidazoles, only their lowest empty orbital energies are lower than that of the target molecules. For imidazoles 5-substituted by sulphonamide, sulphonate or thioether groups, their two frontier empty orbital energies are lower than the lowest empty orbital energy of the target molecules.

The electron density distributions of three frontier empty orbit of calculated abnormal radiosensitizers were given and it was shown that their electron densities concentrates on 5-substituted group for both the first (ie the lowest empty orbit) and the third frontier empty orbit, but the electron densities for the second frontier empty orbit concentrates on nitro group and imidazole ring. Therefore the combination of the 5-substituted sulfur containing groups, and the nitro group induced the much more efficient radiosensitive effect of the ortho-substituted 4-nitroimidazoles. In these compounds, 5-substituted sulfur containing groups may be more important than nitro groups for their abnormal radiosensitization.

KEY WORDS Nitroheterocyclic compounds; Abnormal radiosensitizers; Radiation sensitization; Ortho-substituted 4-nitro-imidazoles; MO CNDO/2 calculations.