Henryk Szymusiak, Marek Nowak, Jacek Kozioł

SOLWATACJA ALLOKSAZYN I IZOALLOKSAZYN: OBLICZENIA SEMIEMPIRYCZNE Z ZASTOSOWANIEM MODELU DYSKRETNEGO I CIĄGŁEGO

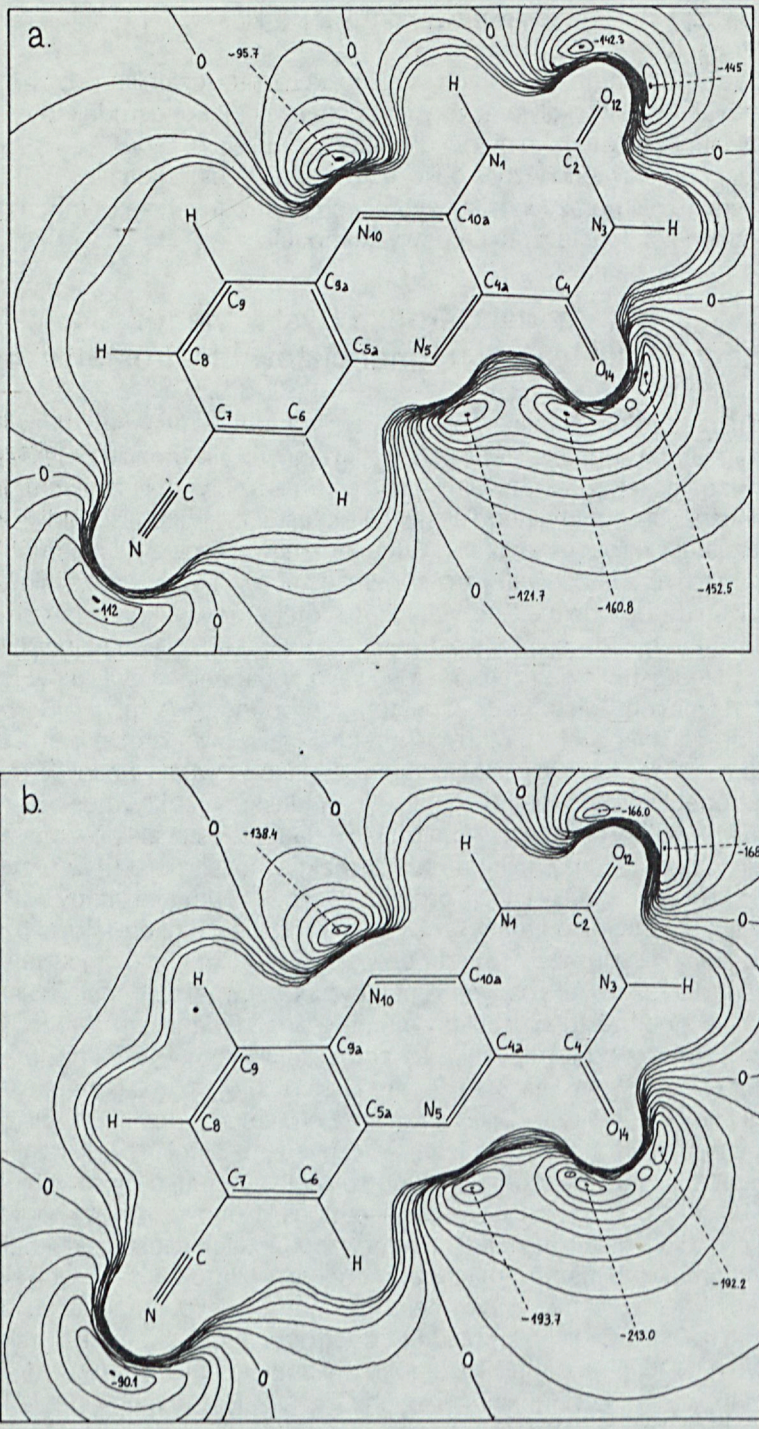
Obliczenia kwantowo-mechaniczne wykonywane są na ogół dla cząsteczek izolowanych. Porównanie w takich przypadkach wielkości teoretycznych z wielkościami doświadczalnymi jest uzasadnione, gdy pomiary odnoszą się do fazy gazowej. Jednak w większości przypadków pomiary dużych złożonych cząsteczek wykonywane są w fazach skondensowanych – dla cząsteczek ważnych biologicznie są to przede wszystkim pomiary w roztworach. Obecność cząsteczek rozpuszczalnika zmienia szereg właściwości fizykochemicznych układu. Obserwuje się np. charakterystyczne przesunięcia pasm absorpcji, zmiany równowagi tautomerycznej lub zmiany właściwości określonych konformerów, itp. Jak dotąd brak jednak teoretycznego podejścia, które uwzględniałoby w pełni oddziaływanie pojedynczej cząsteczki z otaczającym rozpuszczalnikiem zarówno w termodynamice, mechanice statystycznej czy też w mechanice kwantowej. Ponieważ niezbędna chemiczna dokładność (1 kcal/mol = 0,04 eV) nie może być osiągnięta, należy zadowolić się otrzymywaniem jakościowych informacji z metod przybliżonych. W praktyce rozważa się układy modelowe, w których zakłada się, że rozpuszczalnik nie wchodzi w reakcje chemiczne, a jedynie działa jako otoczenie fizyczne (środowisko).
Modele teoretyczne można podzielić na takie, które traktują rozpuszczalnik jako ośrodek o charakterze ciągłym i jednorodnym bądź jako ośrodek o charakterze dyskretnym, mikroskopowym. Dla układów solwofilowych można przyjąć, że poprawnym jest model dyskretny, gdyż cząsteczka rozpuszczona wiąże się częściowo z cząsteczką rozpuszczalnika (np. wiązanie wodorowe). Dla układów solwofobowych bardziej racjonalne będzie podejście traktujące rozpuszczalnik jako ośrodek ciągły.

Rozpatrując różne modele solwatacji z punktu widzenia sposobu traktowania rozpuszczalnika można dokonać następującego podziału:
1) modele dyskretne, w których uwzględnia się pojedyncze cząsteczki rozpuszczalnika bezpośrednio oddziałujące z cząsteczką rozpuszczoną oraz tzw. oddziaływania specyficzne;
2) modele ciągłe, w których rozpuszczalnik traktowany jest jako ciągły, polaryzowany dielektryk, oddziałujący z cząsteczką rozpuszczoną we wnęt-

rzu pewnej wnęki. Modele te wywodzą się z klasycznej teorii polaryzacji dielektryka Kirkwooda-Onsagera;
3) modele pół-ciągłe, w których cząsteczki rozpuszczalnika tworzące kilka pierwszych warstw solwatacyjnych traktuje się jako ośrodek dyskretny, natomiast pozostałe jako ciągły dielektryk.
Poniżej przedstawiono wyniki obliczeń dotyczących alloksazyny (All) i izoalloksyzyny (Izoall) oraz ich kilku wybranych pochodnych za pomocą dwóch pierwszych z przedstawionych powyżej modeli.

1. Model Ośrodka Dyskretnego: Metoda Molekularnych Potencjałów Elektrostatycznych

Zasadnicze trudności, jakie pojawiają się w modelu dyskretnym, związane są z wymiarami supercząsteczek (zwiększającymi się wraz ze zwiększaniem liczby cząsteczek rozpuszczalnika uwzględnianych w obliczeniach), jak też z koniecznością optymalnego ustawienia cząsteczek rozpuszczalnika względem cząsteczki rozpuszczonej. Dlatego też nawet metody semiempiryczne nie mogą być zastosowane do supercząsteczek i wprowadza się dalsze przybliżenia – modele elektrostatyczne. W tej pracy wykorzystano metodę molekularnych potencjałów elektrostatycznych (MEP), jako najbardziej poglądową i stosunkowo szeroko stosowaną w badaniach związków biologicznie czynnych. Metoda ta została zaproponowana przez Scrocco i współpracowników [1,2]. Mapy MEP stanowią w swej istocie bardziej zaawansowany odpowiednik statycznych indeksów reaktywności w teoriach π-elektronowych [3] (rolę dynamicznych indeksów reaktywności spełniają parametry bariery aktywacji). Analiza MEP danej cząsteczki powinna prowadzić do uzyskania informacji na temat reaktywności molekuł w przypadku reakcji jonowych, np. reakcji protonowania. Otrzymanie mapy MEP jest zadaniem stosunkowo prostym, gdy tylko znana jest funkcja falowa izolowanej cząsteczki i sprowadza się do obliczenia wyłącznie całek jednoelektronowych dla szeregu różnych punktów na zewnątrz danej cząsteczki. Wszystkie podane tutaj rezultaty numeryczne podane są w jednostkach energii (cal/mol) oddziaływania danej cząsteczki z testowym dodatnim ładunkiem punktowym. Giessner-Prettre i Pullman [4] pokazali, że przy użyciu funkcji falowej z obliczeń CNDO/2 można otrzymać mapy MEP zbliżone do map otrzymanych z obliczeń nieempirycznych (ab initio) w bazie minimalnej, jeśli zastosuje się procedurę deortogonalizacji bazy funkcji falowych metody CNDO/2 oraz obliczy wszystkie całki jednoelektronowe. W przypadku obliczania MEP dla elektronowych stanów wzbudzonych cząsteczki, konieczna jest znajomość elementów macierzy ładunków i rzędów wiązań tych stanów. W pracy wykorzystano w tym celu funkcje falowe otrzymane z obliczeń metodą INDO/S-CI-1 po uprzedniej deortogonalizacji. Z funkcji falowych INDO/S i CNDO/S otrzymuje się głębsze minima potencjałów (w wyniku innej parametryzacji) niż z funkcji falowych CNDO/2 [5]. Wykorzystanie funkcji falowych CNDO/S i INDO/S ma jednak tę zaletę, że przy ich zastosowaniu można obliczyć MEP dla stanów wzbudzonych.
Z wykonanych obliczeń wynika, że w stanach wzbudzonych S_1 oraz S_2



Rys.1. Mapy potencjału elektrostatycznego 7-cyjanoalloksazyny w płaszczyźnie cząsteczki: a) w stanie podstawowym So, b) w drugim stanie elektronowo wzbudzonym S_2 (π - π*).

cząsteczki All następują zmiany w kształcie potencjału, szczególnie silne w stanie S_2. Jako przykład na rys.1. przedstawiono mapy MEP dla 7CN-All w stanie podstawowym S_0 i w drugim stanie wzbudzonym S_2 ($\pi-\pi^*$). Biorąc pod uwagę najpierw stan S_0 dla All okazuje się, że w obydwu metodach CNDO/2 i INDO/S najgłębsze minima potencjału występują w sąsiedztwie atomów tlenu O-14 (-171,6 i -161,1 – to nieco głębsze pochodzi od wolnej pary elektronowej od strony atomu N-5) i O-12 (-153,0 i -151,O – głębsze minimum dla pary elektronowej od strony atomu N-3). Te względne różnice są zachowane również w stanach wzbudzonych. Wyniki uzyskane przy zastosowaniu tak CNDO/2 jak i INDO/S wskazują, że minima przy atomach N-10 i N-5 są płytsze w porównaniu do obliczonych dla atomów tlenu, przy czym N-5 posiada głębsze minimum (-137,9) niż N-10 (-109,8). W przypadku metody CNDO/2 występują mniejsze względne różnice między omawianymi atomami: N-5 (-111,0), N-10 (-105,4), O-14 (-131,5 i -121,7), O-12 (-119,5 i -119,0). Z tych rezultatów wyraźnie wynika preferencja N-5 pod względem podatności na protonowanie w porównaniu z N-10. Dodatkowym czynnikiem przemawiającym za taką właśnie kolejnością jest odmienne sąsiedztwo obu zasadowych atomów azotu: atom N-5 sąsiaduje z dużym obszarem o ujemnej wartości potencjału pochodzącym od grupy karbonylowej C=O-14, natomiast N-10 z obszarem o dodatniej wartości potencjału pochodzącym z wiązania H-N-1 i charakteryzującym się odpychaniem czynnika elektrofilowego. Wzbudzenie do stanu S_1 wywołuje ogólne pogłębienie minimów potencjału: N-10 (-120,4), N-5 (-197,5), O-14 (-206,4 i -183,9) z wyjątkiem O-12, które ulegają nieznacznemu spłyceniu (-150,8 i -144,7). W stanie S_2 następuje dalszy silny wzrost wartości potencjałów dla wszystkich heteroatomów: N-10 (-159,3), N-5 (-212,4), O-14 (-226,7 i -203,2) i O-12 (-177,6 i -176,0). Tym samym z obliczeń wynika, że w stanach wzbudzonych następuje silne wzmocnienie oddziaływań elektrostatycznych z dodatnim ładunkiem w pobliżu wzbudzonej cząsteczki All. Oznacza to również silne wzmocnienie wiązań wodorowych na nukleofilowych heteroatomach (stabilizacja cząsteczki) szczególnie w stanie S_2, co jest zgodne z obserwowaną silną batochromią drugiego pasma absorpcyjnego w obecności polarnych rozpuszczalników [6,7,19].

Wpływ podstawników jest zróżnicowany bardziej ze względu na rodzaj podstawnika niż pozycję podstawienia. Grupa cyjanowa powoduje wyraźne spłycenie minimów przy N-10 i N-5 we wszystkich stanach elektronowych (wpływ podstawienia przy C-7 jest silniejszy), podobnie przy atomach O-14 i O-12. Grupa metylowa wywołuje przeciwny efekt – pogłębienie wszystkich minimów dla wszystkich stanów elektronowych (bardziej zdecydowany jest wpływ podstawienia przy C-8). Zmiany spowodowane wprowadzeniem danego podstawnika są więc zgodne ze znakiem jego efektu rezonansowego. Prezentowane wyniki zdają się być sprzeczne z obserwowaną fototautomerią alloksazyn, gdzie zauważono bardziej zaznaczoną fotoreaktywność cyjanopochodnych (szczególnie 7CN-All) [8]. Pochodne te posiadają dodatkowe centrum nukleofilowe w atomie azotu grupy CN, którego minimum potencjału w stanie S_0 dla 7CN-All wynosi -112,0, w stanie S_1 -96,8 i w stanie S_2 -90,1. Wpływ grupy CN i innych auksochromów na własności alloksazyn (poprzez

sprzężenie wolnych par elektronowych ze szkieletem π-elektronowym All, tzw. sprzężenie π - p) wymaga jeszcze dalszych badań. Jednak obliczone polaryzowalności atom-atom dla cząsteczki All wykazują istnienie silnej polaryzowalności typu π par atomów C-7 i N-1 oraz C-8 i N-10, co wraz z obserwowanym faktem, że 7CN-All posiada najniższą wartość pKa deprotonacji przy N-1, wskazuje na znacznie ważniejszą rolę N-1 niż N-10 w procesie fototautomerii.

Istnieją uzasadnione wątpliwości co do użyteczności MEP obliczonych na podstawie funkcji falowych CNDO/INDO [9,10]. Dotyczą one względnej wartości minimów potencjału dla atomów tlenu i azotu, gdzie potencjały dla atomu tlenu są wyraźnie przeceniane w metodach opartych na przybliżeniu NDO. Jednakże ogólne wyniki dotyczące względnych wartości minimów potencjału pomiędzy atomami tego samego rodzaju, jak to wynika z doświadczeń numerycznych [9], pozostają ważne.

2. Model Ośrodka Ciągłego: Przybliżenie Ładunku Wirtualnego (VCM)

W modelu ciągłym rozpuszczalnik traktowany jest jako polaryzowalne środowisko dielektryczne, które reaguje na rozkład ładunków w cząsteczce rozpuszczonej przez generowanie pola reakcji, które następnie modyfikuje rozkład ładunków w cząsteczce rozpuszczonej. Oddziaływania substancja rozpuszczona – rozpuszczalnik są ujęte w efektywnym hamiltonianie cząsteczki rozpuszczonej, definiując nieliniowe równanie Schrödingera, które jest rozwiązywane iteracyjnie.

Model Ładunku Wirtualnego (Constanciel-Tapia [11-13]), który został wykorzystany do symulacji środowiska molekularnego, jest modyfikacją „modelu solwatonu" Klopmana [11] i opiera się na założeniu, że cząsteczka jest umieszczona w polaryzowalnej wnęce w ośrodku ciągłym. Każdy konstytutywny atom A cząsteczki niosący ładunek Q_A polaryzuje obszar środowiska w swoim bezpośrednim sąsiedztwie przez generowanie ładunku wirtualnego Q_A^{pol}.

$$Q_A^{pol} = -\left(1 - D^{-1}\right) Q_A$$

Efektywna stała dielektryczna D w tym modelu jest przyjęta jako stała dla wszystkich atomów i związana z prawdziwą stałą dielektryczną ε zależnością: $D = \varepsilon^{-1/2}$. W macierzy hamiltonianu modyfikowane są tylko elementy diagonalne poprzez proste dodanie operatora pola rozpuszczalnika do elementów izolowanej cząsteczki. Teoria ta staje się bardziej realistyczna przez uzależnienie stałej D każdego atomu w cząsteczce od jego sąsiedztwa, tzn. należy założyć, że atom sąsiadujący z większą liczbą atomów powinien być „przesłonięty" przed polem rozpuszczalnika w większym stopniu niż atom z mniejszą liczbą sąsiadujących atomów. Tę niejednorodność środowiska danego atomu uwzględnia się poprzez parametr f_A, który zależy od położenia

atomu A w cząsteczce i tym samym od stopnia ekspozycji na pole rozpuszczalnika. Ładunek wirtualny na atomie A wyraża się wzorem:

$$Q_A^{pol} = -\left(1 - f_A\right) Q_A \left(1 - D^{-1}\right)$$

Dla układów All i Izoall można przyjąć za Mac Donaillem [14] następującą regułę dla f_A:

1) atom wodoru nie ekranuje związanego z nim atomu;

2) atom nie-wodorowy ekranuje bezpośrednio związany z nim atom o 20%, tak więc mamy np. f_A (H) = 0,2 , f_A (N-1) = 0,4 , f_A (C-4a) = 0,6 , f_A (0-12) = 0,2 .

Obliczenia VCM zostały wykonane zmodyfikowaną metodą INDO (INDO/L [15-17]). Zbiór obliczeń został powtórzony dla All i Izoall w dwóch wariantach: bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem ekranowania poprzez w/w parametry f_A. Przyjęto zakres wartości stałej D od 0,0 do 0,8 , gdzie D = 0,0 oznacza obliczenia dla cząsteczki izolowanej. Wpływ rozpuszczalnika na stany elektronowe obu cząsteczek jest zróżnicowany:

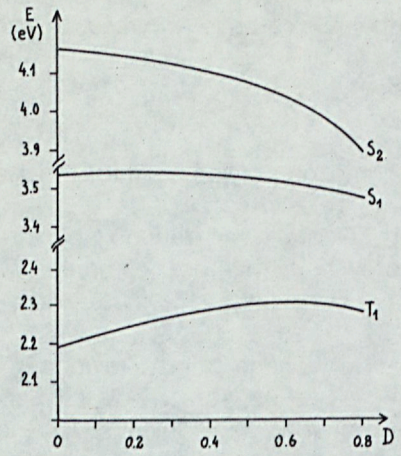
1) Momenty dipolowe. W miarę wzrostu polarności rozpuszczalnika następuje zdecydowany wzrost wartości momentów dipolowych, nieco szybszy w przypadku Izoall. Momenty dipolowe obu cząsteczek wzrastają najszybciej w stanie S_2. W wersji bez ekranowania wzrost wartości momentów dipolowych obydwu cząsteczek we wszystkich stanach elektronowych jest o około połowę wolniejszy.

2) Energie orbitalne. Wersja obliczeń z ekranowaniem przewiduje znaczny wzrost właściwości zarówno elektronodorowych (energia HOMO) jak i elektronoakceptorowych (energia LUMO) obu tautomerów. Obliczenia bez ekranowania nie przewidują większych zmian tych wielkości z wyjątkiem niewielkiego obniżenia energii HOMO All. Ponieważ założenie niezerowych wartości parametru f_A daje ogólnie wyniki bliższe doświadczeniu, co będzie pokazane dalej, wydaje się, że można mówić o rzeczywistym wpływie polarnego rozpuszczalnika na właściwości redox alloksazyn i izoalloksazyn.

3) Współczynniki HOMO/LUMO. W opisie reaktywności poszczególnych atomów często rozpatruje się również (oprócz ładunku) współczynniki rozwinięcia orbitali molekularnych na orbitale atomowe – tzw. gęstości graniczne. Z obliczeń dla All wynika, że w miarę wzrostu polarności rozpuszczalnika maleją współczynniki HOMO i LUMO na N-1 i N-10 (silnie HOMO na N-1), także na N-5 i bliskie stałości są na C-4a. Wersja bez ekranowania przewiduje nieco inne zachowanie się atomów N-5 i C-4a: w tym przypadku silnie wzrasta współczynnik HOMO na C-4a i maleje na N-5.

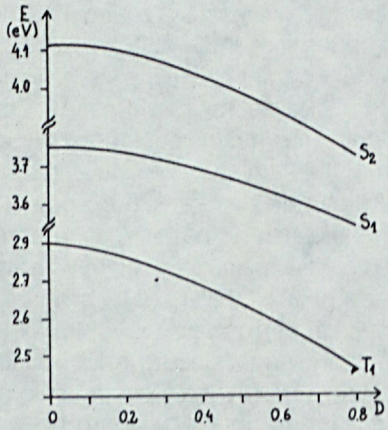
Dla Izoall obydwie wersje przewidują silne obniżenie wartości współczynnika HOMO/LUMO na N-1, obniżenie HOMO i wzrost LUMO na N-10, obniżenie HOMO i wzrost LUMO na N-5 oraz wzrost HOMO na C-4a (uwzględniono tutaj tylko centra atomowe mające 'strategiczne' znaczenie dla chemii tych związków).

4) Energie przejść elektronowych. Na rys. 2. i 3. przedstawiono zmiany energii przejść elektronowych do stanów wzbudzonych S_1, S_2 i T_1 w wersji z ekranowaniem. Wyniki obliczeń poprawnie oddają jakościowy obraz wpły-



Rys.2. Energie przejść elektronowych izoalloksazyny w funkcji polarności rozpuszczalnika D

wu rozpuszczalników na stabilizację stanów singletowych $\pi-\pi^*$, zwłaszcza fakt, że przejścia do stanu S_2 ulegają silniej batochromii, znacznie silniejszej niż przejścia do stanu S_1. Stan S_1 okazuje się nieco bardziej „wrażliwy rozpuszczalnikowo" w przypadku AII. Zaskakujący jest rezultat przewidujący odmienne zachowanie się stanów trypletowych obu tautomerów. W przypadku AII energia T_1 ulega stabilizacji nawet znacznie silniejszej w porównaniu

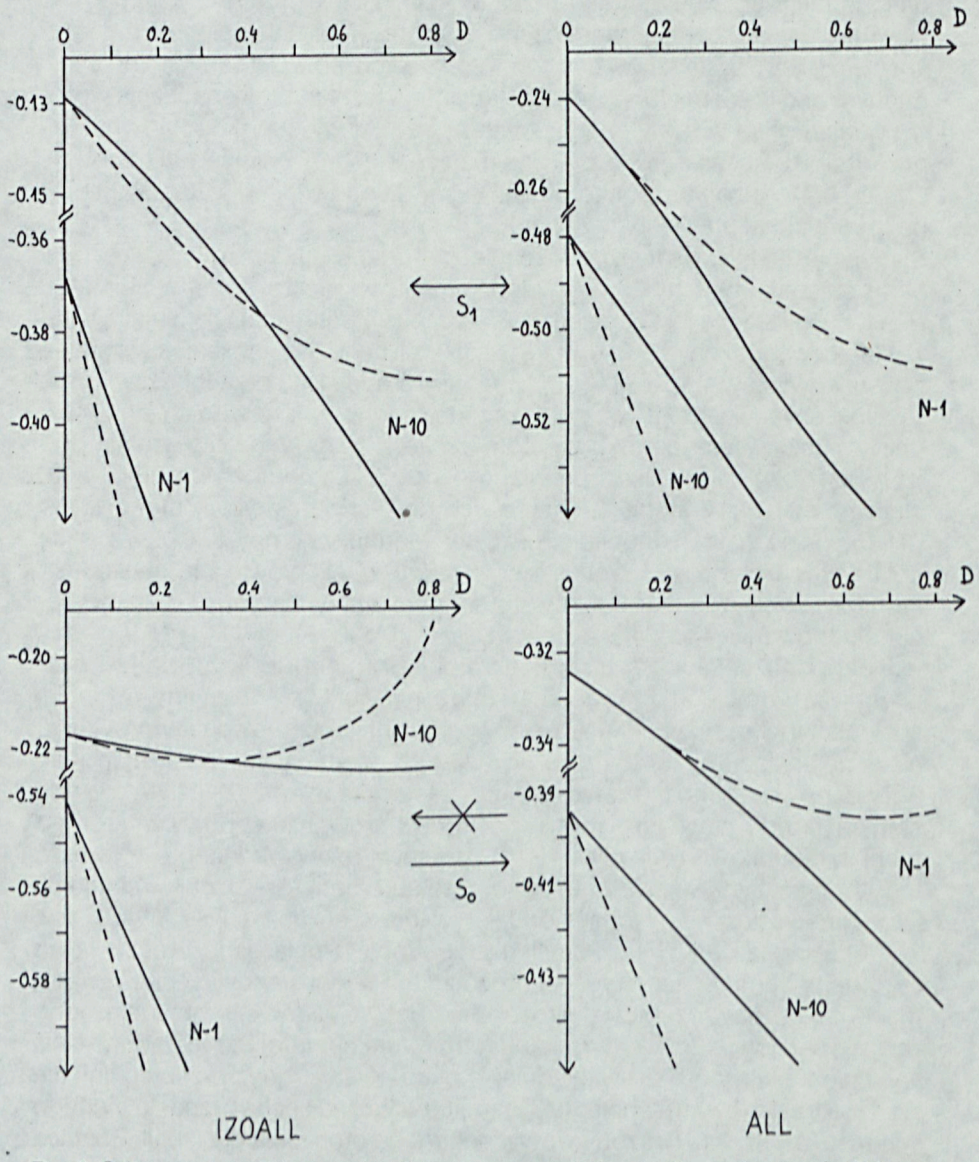


Rys.3. Energie przejść elektronowych alloksazyny w funkcji polarności rozpuszczalnika D

ze stanem S_1. Odwrotnie, energia stanu T_1 izoalloksazyny ulega dość silnej destabilizacji. Należałoby oczekiwać mieszania się stanów S_1 i T_1 izoalloksazyn w silnie polarnym środowisku. W obliczeniach bez ekranowania słabiej odtwarzane są zmiany energii stanów S_1 i S_2, lecz bardziej zaakcentowane

jest różne zachowanie się stanów trypletowych. Z obliczeń wynika również, że dla obu tautomerów występuje niewielki wzrost intensywności przejść do stanu S_1, jak też silny wzrost intensywności przejść do stanu S_2 w miarę wzrostu polarności rozpuszczalnika.

5) Rozkład gęstości elektronowej. W wyniku polaryzacji funkcji elektronowej cząsteczki przez polarne środowisko następuje modyfikacja jej struktury elektronowej. Szczególną konsekwencją wzrostu stałej dielektrycznej środowiska jest silniejsza polaryzacja wiązań [18] albo bardziej ogólnie:

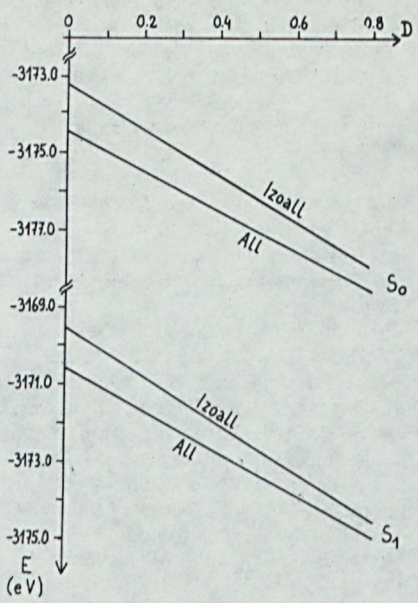


Rys.4. Cykl przemian alloksazyny i izolloksazyny ze względu na polaryzację atomów N-1 i N-10 w środowisku polarnym w dwóch stanach elektronowych So i S_1. Linią przerywaną oznaczono wynik obliczeń bez uwzględnienia ekranowania.

pojawia się rodzaj rozsprzężenia pomiędzy różnymi elektronowymi podukładami cząsteczki (np. elektronów σ i π w płaskich sprzężonych cząsteczkach) [12]. Z obliczeń wynika również sugestia, że hybrydyzacja orbitali atomowych silnie solwatowanych cząsteczek zbliża się do standardowej. Ten efekt nazywany efektem desolwatacyjnym można wyjaśnić tym, że w modelu ciągłym środowiska, atomowe ładunki nadmiarowe są silnie ekranowane przez efektywne ładunki indukowane w rozpuszczalniku, jeśli charakteryzujący go parametr ε jest dostatecznie duży [18]. Z fizycznego punktu widzenia desolwatacja pojawia się jako rezultat przeniesienia ładunku polarnego z wewnętrznej do zewnętrznej otoczki solwatacyjnej, jako skutek różnego specyficznego sąsiedztwa centrów atomowych solwatowanych molekuł. Znanym przykładem efektu desolwatacyjnego jest np. brak znaczenia wpływu podstawnika w formach jonowych All, tzn. kiedy w niskopolarnym rozpuszczalniku obserwuje się znaczną różnicę w energii przejścia do stanu S_2 7M-All i 8M-All, to widma absorpcyjne formy anionowej (lub kationowej) obu pochodnych są prawie identyczne [6,7].

Symulacja efektu rozpuszczalnikowego All i Izoall miała również na celu określenie kierunku zmian w rozkładzie gęstości elektronowej w stanie S_0 i S_1. Izoalloksazyna jest w zasadzie cząsteczką hipotetyczną, istniejącą tylko w stanie wzbudzonym. Z drugiej strony All, chociaż istniejąca w stanie podstawowym, w stanie S_1 w odpowiednim środowisku przechodzi w formę izoalloksazynową [6,7]. Na rys.4. przedstawiono cykl przemian obu form opisany rozkładem ładunku na atomach N-1 i N-10 zmieniającym się pod wpływem rozpuszczalnika. Przemiany te można skomentować następująco: nietrwałość Izoall w stanie S_0 wynika z bardzo silnej polaryzacji atomów N-1 i N-10, gdzie na N-1 indukuje się duży ładunek ujemny już przy niskiej polarności. Polaryzacja tych atomów azotu w All prawie nie występuje; ładunki na obu atomach indukowane są w tym samym stopniu. Uwzględnienie ekranowania wprowadza pewien stopień polaryzacji N-1 i N-10 w All, jednak widoczne jest, że „ucieczka" Izoall w formę alloksazynową jest bezpowrotna. Biorąc pod uwagę stan wzbudzony, efekt polaryzacyjny jest mniej spektakularny w przypadku All, nieuwzględnienie ekranowania wprowadza efekt polaryzacji nieco bardziej wyraźny niż w stanie S_0. Analizując stan wzbudzony Izoall można zauważyć, że cząsteczka ta może być trwała w tym stanie tylko do pewnego stopnia polarności środowiska, powyżej którego różnica ładunków między N-1 i N-10 przesuwa równowagę z powrotem do formy alloksazynowej. Niewątpliwie w fototautomerii All – Izoall w stanie S_1 istotną rolę odgrywają również oddziaływania specyficzne [19].

6) Energia całkowita. Prześledzenie wpływu polarnego otoczenia na parametry bariery energetycznej procesu tautomerii stanowi cenne uzupełnienie do analizy rozkładu gęstości elektronowej. Na rys.5. przedstawiono energie całkowite (total energy) obu form w funkcji stałej D; nie podano tutaj wykresu z obliczeń bez uwzględnienia ekranowania, gdyż przebieg linii dla All i Izoall jest prawie równoległy. Charakterystyczną cechą przedstawionego wykresu jest silniej wyrażony wpływ polarnego otoczenia dla Izoall. Różnica między energiami całkowitymi obu form maleje w miarę wzrostu polarności, co oznacza obniżenie bariery energetycznej. Widoczne jest również, że



Rys.5. Zmiana energii całkowitej cząsteczek alloksazyny i izoalloksazyny w zależności od polarności rozpuszczalnika

bardziej dokładne obliczenia mogłyby dać w rezultacie przecięcie się linii Izoall z linią All w stanie S_1 w pewnym obszarze polarności. Oznaczałoby to, że dla pewnej wartości stałej D nastąpiłoby przecięcie się powierzchni energii potencjalnych obu tautomerów, od której w stanie S_1 bardziej stabilna byłaby forma Izoall. Innym znanym przykładem stabilizującego wpływu rozpuszczalników jest dyskutowany przez Sinanoglu i Abdulnura [14] stabilizujący efekt wody jako rozpuszczalnika dla podwójnej helisy DNA, gdzie w mniej polarnych rozpuszczalnikach struktura uległaby dysocjacji na dwa przypadkowe łańcuchy. Efekt ten wyjaśniają tym, że do utworzenia jednej wnęki wymagana jest mniejsza powierzchnia energii niż do utworzenia dwóch mniejszych wnęk w ośrodku rozpuszczalnika – efekt, który jest wyraźniejszy w bardziej polarnym środowisku. Te uwagi można odnieść również do All i Izoall, a rezultaty prezentowanych obliczeń w pełni wykazują dobrą zgodność z danymi doświadczalnymi. Teoria uwypukla tu istotną rolę polarności jako współrzędnej reakcji fototautomerii alloksazyno-izoalloksazynowej.

Literatura

1. E.Scrocco, J.Tomasi (1973): Topics in Current Chem. 42, 99.
2. P.Politzer, D.G.Truhlar (1982): *Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials*. Plenum Press, New York.
3. L.Salem (1966): *The Molecular Orbital Theory of Conjugated Systems*. W.A.Benjamin, New York.

4. G.Giessner-Prettre, A.Pullman (1972): *Molecular Electrostatic Potentials: Comparison of* ab *initio and CNDO Results*. Theor. Chim. Acta 25, 83.
5. A Tempczyk (1983): *Badania kwantowo-mechaniczne nad wpływem środowiska na właściwości wybranych cząstek N-heterocyklicznych w elektronowych stanach wzbudzonych*. Praca doktorska.
6. J.Kozioł, A.Koziołowa (1977): *Studies on Physicochemical Properties of Alloxazines*. [w:] *Flavins and Flavoproteins: Physicochemical Properties and Function*. W.Ostrowski. Warsaw-Cracow.
7. A.Koziołowa (1979): *Solvent and Methyl Substituent Effect on Phototautomerism and Ionization of Alloxazines*. Photochem. Photobiol. 29, 459.
8. J.Kozioł, M.M.Szafran, A.Koziołowa, H.Szymusiak (1990): *Spectral Properties of Cyano-alloxazines*. [w:] *Flavins and Flavoproteins*. Red. B.Curti, S.Ronchi, G.Zanetti, W.de Gruyter and Co., Berlin-New York (w druku).
9. C.Giessner-Prettre, A.Pullman (1974): *On the Molecular Electrostatic Potentials Obtained from CNDO Wave Functions*. Theor. Chim. Acta 33, 91.
10. A.J.Duben (1981): *Necessary Conditions for the Calculation of Useful Electrostatic Isopotential Maps from CNDO/INDO Wave Functions*. Theor. Chim. Acta 59, 81.
11. R.Constanciel, O.Tapia (1978): *On the Theory of Solvent Effects*. Theor .Chim. Acta 48, 75.
12. R.Constanciel (1980): *The Virtual Charge Model of a Polarizable Medium as a Basic for Hückel Calculations with the w-Technique*. Theor. Chim. Acta 54, 123.
13. R.Constanciel, R.Contreras (1984): *SCF Theory of Solvent Effects Representations by Continuum Models: Introduction of Desolvation Contribution*. Theor. Chim. Acta 65, 1.
14. D.A.MacDonaill, D.A.Morton-Blake (1984): *A Calculation of the Relative Protonation Energies of Amines in Solution*. Theor. Chim. Acta 65, 13.
15. J.Lipiński (1988): *Modified All-valence INDO/spd for Ground and Excited State Properties of Isolated Molecules and Molecular Complexes*. Int. J. of Quantum Chem. 34, 423.
16. J.Lipiński (1989): *Electronic Structure of Platinum (II) Antitumor Complexes and their Interactions with Nucleid Acid Bases*. Part II. J. of Mol. Struct. (Theochem) 201, 295.
17. H.Chojnacki, J.Lipiński, W.A.Sokalski (1981): *Potential Energy Curves in Complementary Base Pairs and in Model Hydrogen Bonded Systems*. Int. J. of Quantum Chem. 19, 339.
18. R.Constanciel, H.Gritli (1980): *Pair Density Analysis of Semiempirical Wave Functions: Study of Water Molecule Including Environmental Effects*. Int. J. of Quantum Chem. 17, 1047.
19. J.Kozioł, M.M.Szafran (1990): *Spectral Properties of Riboflavin Tetrabutyrate in the Presence of Hydrogen-Bonding Agents*. J. of Photochem. and Photobiol., B: Biology 5, 429.

Henryk Szymusiak, Marek Nowak, Jacek Kozioł

SOLWATACJA ALLOKSAZYN I IZOALLOKSAZYN: OBLICZENIA SEMIEMPIRYCZNE Z ZASTOSOWANIEM MODELU DYSKRETNEGO I CIĄGŁEGO

SUMMARY
In the paper the results are presented of semi-empirical calculations (CNDO/2, INDO/S and INDO/L) comprising the application of two different models of solvent interactions. A discrete model was used in the form of electrostatic potentials for the ground state and for two lowest excited states of alloxazine and for a few of its methyl- and cyano-derivatives. The analysis of the maps of isopotentials indicates the asymmetry of sensitivity of alloxazine molecule and shows to a higher activity of the area adjacent to N-5 atom and to C=O-14 group. The substituent effect is in accord with the sign of the mesomeric effect. The other model used – a continuous approach of the solvent – was simulated by Virtual Charge Model of Constanciel-Tapia in calculations for alloxazine and isoalloxazine molecules. An analysis was done of chosen physicochemical properties undergoing changes brought about by the solvent potential field. Particular attention was devoted to the problem of phototautomerism and to the role of solvent as a stabilizer for individual tautomers, proving a good correlation between calculations and experimental data.

РЕЗЮМЕ
Авторами представляются результаты семиэмпирических вычислений (CNDO/2, INDO/S и INDO/L) с применением двух разных моделей воздействия растворителей. Применена дискретная модель в виде молекулярных электростатических потенциалов по отношению к аллоксазину и его нескольким метиль- и цианопроизводным — в основном состоянии и двух наиболее низких возбужденных состояниях. Анализ образа изопотенциалов показывает на асимметрию чувствительности частицы аллоксазина, что объясняется, по-видимому, большей активностью поля, смежного с атомом N-5 и группой C=0-14. Эффект замещения соответствует знаку мезомерного эффекта. Вторая примененная модель—непрерывная модель растворителя — симулировалась приближением виртуального заряда Констансьеля-Тапии в вычислениях по частицам аллоксазина и изоаллоксазина. Проведен анализ ряда физико-химических свойств, изменяющихся под влиянием поля потенциала растворителя. Особое внимание уделено вопросу фототаутомерии и роли растворителя как стабилизатора отдельных таутомеров; результаты вычислений оказались здесь весьма близкими экспериментальным данным.