

## 第四章 模擬及計算方法

### 4.1 模擬計算所需資源

由國家高速網路與計算中心所提供

#### 1. 硬體設施

SGI Origin 2000 (Sophia)

SGI Origin 3800 (Scorpio)

HP Superdome (Hermes)

IBM P690 Regatta



#### 2. 資料庫與使用軟體

##### (1) Macrocyclic polyamino carboxylates database

Cambridge Structure Database (CSD) version 5.25

##### (2) Molecular Mechanics

CHARMm version 22 in InsightII version 2000.1

##### (3) Quantum Mechanics

Gaussian 03

## 4.2 使用軟體介紹

### 4.2.1 劍橋結構資料庫 (Cambridge Structure Database, CSD)<sup>87, 88</sup>

劍橋結構資料庫系統 (Cambridge Structure Database System, CSDS) 是由劍橋結構資料庫 (Cambridge Structure Database System, CSD) 以及軟體兩部分為主所組成的系統。

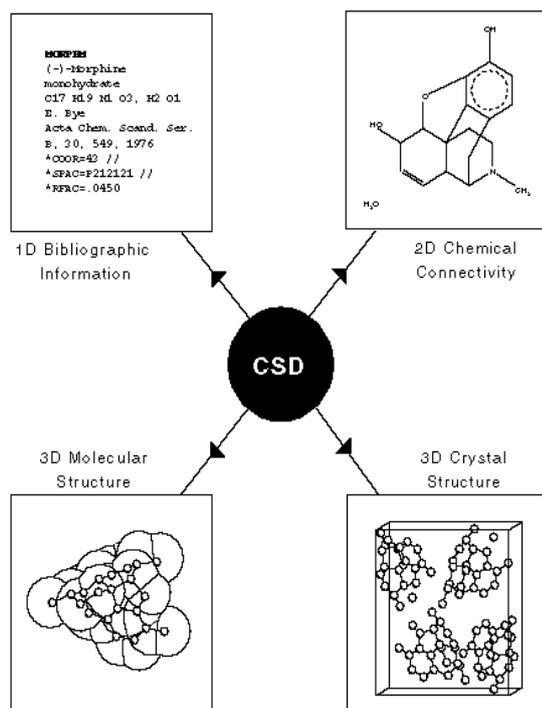
劍橋結構資料庫系統包括功能完整的應用軟體，它不僅具有數十種查詢化合物的方法，還提供了分子結構資訊統計方法和三維圖像顯示方法，以幫助研究人員尋找、觀察、分析和總結有關的化合物資訊。

劍橋結構資料庫收集了有機、有機金屬及金屬錯合物的晶體分析結果，收集 500 個原子以下 (包括氫原子) 的化合物之 X-ray 與中子衍射 (neutron diffraction) 的研究，現今已超過 27500 筆有機及有機金屬化合物的資料，其資料的主要來源幾乎都是從發表的文獻中摘錄。每一個個別結構稱為一筆紀錄，每一筆記錄用一個參考編碼 (reference code, refcode) 做辨識，這組參考編碼由六個字母組成，加上兩個數字可用來追溯這筆記錄發表的歷史。CSD 的資料內容分類歸納為三個部分，可以用圖一表示之<sup>88</sup>。

(1) 一維資訊為文字資料，包括作者姓名，引用參考文獻，化合物名稱，分子式，文字註解與說明，以及一些晶體數值的資料，例如 R factor 等。

(2) 二維資訊為化學結構圖形，以原子和鍵結特性表示之，可說明一些性質，如原子連接順序，元素類型，連接非氫原子的數目及形式電荷。

(3) 三維資訊為晶體結構描述，是以 xyz 座標、空間群 (space group) 系統和晶格參數的形式表示之。



圖一、CSD 的資料內容分類歸納為三部分。

劍橋結構資料庫系統軟體分為基本軟體系統和圖形軟體系統；基本軟體系統在裝有 Linux 操作系統和 X-Windows 軟體的 PC 上就可運作，而圖形軟體系統對電腦的要求比基本軟體系統的要求高一些，需使用工作站或 Tektronix (或與其相容的) 顯示器。基本軟體系統和功能為：QUSET 為一維和二維資訊查詢，GSTAT 為多功能三維搜索和幾何計算；而圖形軟體系統和功能簡介如下：

(1) QUEST3D 為所有 CSD 的搜尋，資訊的取得 (包括幾何表格)，在 QUEST3D 中可獲得一些形象化及資料分析的工具。

(2) VISTA 程式可讀入由 QUEST3D 產生的幾何資料表格，並提供廣泛的工具對得到的數值幾何資料進行圖形表示和統計分析。

(3) PLUTO 程式是一套被結晶學家廣為用來表現出結晶及分子結構的 standalone 軟體。在 QUEST3D 和 VISTA 中，PLUTO 提供了分子的顯示形式 (包括棒狀，球棒狀及空間填滿等)，及氫鍵和非氫鍵的作用力等形象化的描述。

## 4.2.2 Insight II <sup>89-91</sup>

美國 Accelrys 公司為提供生物、化學、材料等商業計算軟體的軟體供應商，諸如 Materials Studio，Cerius2，Insight II，Catalyst，和 QUANTA 等產品。而 Insight II 已有十多年的開發歷史，為一個三維圖形環境、視覺化的套裝軟體，能夠運行在 SGI IRIX、Red Hat Linux 和 IBM AIX 系統上運作；Insight II 軟體整合了生物分子及有機小分子建模和顯示工具，分子力場、功能分析工具、結構改造工具及動力學工具等模組，並將其模組工具及功能部分簡介如下。

### 核心模組及圖形介面

InsightII LS：作為整個 InsightII 軟體的圖形介面，它將各種應用程式集合在一個便於使用的環境中，並匯集一些共性的分子操作工具。

### 結構模型構建工具

Builder：幫助使用者構建分子結構。使用者可以用 Builder 畫出分子的二維結構，僅僅需要定義元素類型、連接鍵的形式和立體選擇性，模組能夠將分子的二維繪圖自動轉化為三維結構。

### 能量計算工具

Discover：分子力學計算的工具。進行分子力學及分子動力學模擬、最佳化和構型搜索，預測有機物、無機物、有機金屬和生物系統等分子系統的結構、能量及特性。包括著名的 Amber 力場、CVFF 力場、ESFF 力場和 CFF91 力場。

CHARMm：由哈佛大學開發的分子力學計算工具。可為使用者提供處理各種小分子、大分子（包括蛋白質、核酸和醣）的經驗化能量計算，模擬過程能提供了有關分子結構、相互作用、能量等各種資訊。CHARMm 程式能夠與 Insight II 套裝軟體中的其他程式相互合作，完成各種模擬計算，為理論分析提

供補充。

CFF：為具有量子力學尺度的第二類力場。涵蓋包括蛋白質、核酸、糖、脂類等生物大分子及有機小分子，特別適用於對複合物體系(如蛋白質/DNA、酶/受質)的相互作用研究。

DeCIPHER：分子穩定性分析的工具。通過分析動力學過程中分子各種性質的變化，分析分子整體或局部的穩定性。

### 生物大分子結構模建與性質分析

Biopolymer：構建和調整生物大分子的結構，包括蛋白質、胜肽、核酸及糖類。還可以讓用戶構建和搜索蛋白質結構資料庫。

Homology：蛋白質同源模建模組。根據蛋白質的胺基酸序列在 PDB 資料庫中搜索同源蛋白質範本，以預測、建立此蛋白質的三維結構。Homology 中模建的模型可用 Insight II 套裝軟體中其他程式進行結構精修和分析。

DelPhi：分子表面靜電勢分析的工具。在不同的溶液條件下計算分子表面靜電勢，分析活性位點的結合作用，幫助使用者正確處理 ligand-target 之間的相互作用。

Binding Site Analysis：尋找蛋白質的活性位置，並預測蛋白質功能的工具。再利用基於結構的藥物分子設計軟體 (Ludi, MCSS, Affinity) 將小分子嵌合 (docking) 至該活性位置。

### 基於靶標結構的藥物設計

Affinity：是一個自動、靈活的分子嵌合程式。特別適用於實驗無法確定 ligand-target 複合物結構時之基於結構的藥物設計，及精確篩選活性胜肽或活性有機小分子。

Ludi：全新 ligand 設計工具。在 target 結構未知的情況下，Ludi 利用將一系列 ligand 進行疊合，可以推測 ligand-target 的相互作用位元點，並進行

資料庫搜尋以得到與 target 有較好結合的 ligand 。

MCSS：用於 ligand 結合部位分析和表徵的模組，也是一個基於結構進行小分子藥物設計的工具，可以單獨使用或與 Ludi 一起使用。

### 4.2.3 CHARMM<sup>92-94</sup>

CHARMM (Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics) 由哈佛大學開發的大分子模擬 (macromolecular simulations) 分子力學計算工具，包括能量最小化，分子動力學及分子動力學模擬程式，可用於研究分子的結構及分子系統的行為。CHARMM 的力場參數除了來自計算結果與實驗數值的比對外，並引用了量子計算結果，此力場可應用於研究許多分子系統，從小的有機分子、溶液、聚合物，大到生物分子等，幾乎除了有機金屬外，通常可得到與實驗值相近似的結構，並可計算出結構最佳化、構型分析、振動頻率、自由能，及許多與時間相關的物理量。

CHARMM 使用經驗位能函數來做能量最小化、分子動力學模擬，及振動分析，利用這些重要的運算，CHARMM 能有效率的計算分子性質，從單一胺基酸構型到蛋白質 subunit 的動態 hinge-bending 計算；並可在不同的條件下，如定容，定壓或定溫下，利用先進的演算法執行標準的分子動力學研究。

CHARMM 的功能簡介如下：

#### 1. 能量最小化 (Energy Minimization)：

調整分子的結構以減低系統能量。對小分子而言，通常能找到整體最小能量的結構，但對大分子系統而言，能量最小化允許在特定構型周圍以檢查局部最小值。為了廣泛的應用性，CHARMM 提供六種使用一次微分和二次微分技巧之不同的反覆最小化方法來支援多樣化的應用

## 2. 分子動力學計算 (Molecular Dynamics, MD)

分子動力學模擬分子系統的自然運動，並隨原子運動系統的時間產生一系列的座標與速度。藉由古典力學牛頓第二運動定律，給予 CHARMM 計算的經驗能量力場，即可執行分子動力學模擬。

CHARMM 可以進行全分子系統或特定區域結構之動力學模擬，後者對模擬巨分子系統特別有效。在分析上，在分子模擬過程中的資料可以被用來計算在不同連續時間內全系統或特定組成之不同特性。

## 3. 振動分析 (Vibrational Analysis)

用來產生 normal mode 向量和計算振動的頻率和強度。此技術能提供位能表面區域的精確描述，也能夠用來解釋紅外光線光譜，或利用比對實驗所得之光譜來改進力學常數的參數。而且大分子 normal mode 的分析能用於說明在整個系統動力學上個體運動的貢獻。

## 4. 分析 (Analysis)

包括分析結構資料和各種計算的結果。此分析功能可連接相關方程式計算，允許使用者設計、操作、印出和顯示由 CHARMM 產生的數據表。可操縱在動力學過程中連續時間的計算，搜尋在動力學計算過程期間之任何連續時間內整個結構原子之間的緊密關係，以及搜尋整個結構內某原子與整個結構之間的緊密關係。

CHARMM 使用可變通且廣泛的經驗能量函數，此為很多個別能量項的總和，這個能量函數是基於可分離的內座標項和非鍵結之作用力項。CHARMM 的總能量可由以下方程式表示之：

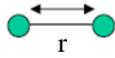
$$\text{Potential Energy} = E_{\text{bond}} + E_{\text{theta}} + E_{\text{phi}} + E_{\text{impr}} \text{ (分子內作用項)} +$$

$$E_{\text{elec}} + E_{\text{vdw}} \text{ (分子間作用項)} +$$

$$E_{\text{cons}} + E_{\text{user}} + E_{\text{other}} \text{ (特殊項)}$$

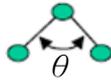
內能項的細部項目包括：

$E_{\text{bond}}$  -- 鍵位能：



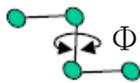
$$E_{\text{bond}} = \sum k_b (r - r_0)^2 \quad \text{Eq. 1}$$

$E_{\text{theta}}$  -- 鍵角位能：



$$E_{\theta} = \sum k_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 \quad \text{Eq. 2}$$

$E_{\text{phi}}$  -- 二面角(扭轉角)位能：



$$E_{\Phi} = \sum |k_{\Phi}| - k_{\Phi} \cos(n\Phi) \quad \text{Eq. 3}$$

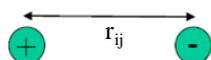
$$n = 1, 2, 3, 4, 6$$

$E_{\text{impr}}$  -- 不適當的扭轉：

$$E_{\omega} = \sum k_{\omega} (\omega - \omega_0)^2 \quad \text{Eq. 4}$$

外部能量項的細部項目包括：

$E_{elec}$  - 靜電力：



$$E_{elec} = \sum_{excl(i,j)=1} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad \text{Eq. 5}$$

$E_{vdw}$  - 凡得瓦力：



$$E_{vdw} = \sum_{excl(i,j)=1} \left( \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) sw(r_{ij}^2, r_{on}^2, r_{off}^2) \quad \text{Eq. 6}$$

上述的靜電力與凡得瓦力兩者一起被稱為非鍵結作用力。

氫鍵的產生是評估系統能量時的重要步驟之一。由於氫鍵的產生過程牽涉到所有可能形成氫鍵的 donors 和 acceptors，並需要選擇哪些才是有效的。藉由下面參數的描述可決定有效的氫鍵之含意。氫鍵的選擇牽涉三個要點：

- (1) 氫鍵長度比定義的截止點 (cutoff) 短。
- (2) Donors 和 acceptors 之間的線性角度數值比定義的截止點 (cutoff) 小；通常最好的氫鍵角度為 D-H-A 間為 180 度。
- (3) 如果氫 donor 有超過一個以上的 acceptor 滿足上面所述之條件，則通常選擇最低能量者。

然而，對在氫鍵之挑選過程中，某些選擇並不會在動力學過程中被保存能量。

在 CHARMM 中用於計算氫鍵的能量如下：

$$E = \left( \left( \frac{A}{r_{AD}^6} \right) - \left( \frac{B}{r_A^4} \right) \right) \cos^m(\phi_{A-H-D}) \cos^n(\phi_{AA-A-H})$$
$$xswitch(r_{AD}^2, r_{on}^2, r_{off}^2)$$
$$xswitch(\cos^2(\phi_{AHD}), \cos^2(\phi_{on}), \cos^2(\phi_{off})) \quad \text{Eq.7}$$

注意，氫鍵的能量並不會包括在預設的能量項中，現今的 CHARMM 參數組則藉由結合靜電力和凡得瓦力來描述氫鍵作用。

其他特殊能量項包括：

$E_{\text{cons}}$  針對某些目的，限制結構發生變化的改變是很有用的。因此，CHARMM 提供不同類型的限制方式，可運用在 minimization 和 dynamics 過程中。當下面這些限制被使用時就會產生  $E_{\text{cons}}$  能量項。

原子限制 (Atom constraint)：用來嚴格維持某些原子的位置，和刪除僅涉及這些原子的能量項。

原子簡諧限制 (Atom harmonic constraint)：主要使用在 minimization 時避免原子間的大位移。

二面角限制 (Dihedral constraint)：保持某些局部構型，或當在製作位能圖時檢查一系列不同的構型。

NOE 限制 (NOE constraint)：使用 NOE 限制 (呈現由實驗而得到的質子間距離) 到能量函數。這個是特別重要的技巧，可用以在脂質膜的水溶液中產生如同在氣相研究的結構。

$E_{\text{user}}$ ：在 CHARMM 中也允許使用者增加任意之能量項。

## 能量最小化 (Energy Minimization)

能量最小化的目標是找到一組使系統位能達到最低分子構型的座標。由於牽涉到很多自由度計算，即使在最簡單的巨分子，這項計算工作也是相當困難的。所有的能量最小化計算是希望將一分子的結構帶往位能表面的局部最小值 (local minimum) ，但不保證那將會是整體最小值 (global minimum) 。小分子系統能被最小化到整體最小值，藉由透過從不同起始點 (starting point) 的多次運算應該能更加確定被找到的是整體最小值；而在大分子系統，局部最小值將會是整體最小值存在的機率非常低，事實上，基於位能表面的複雜性，整體最小值是不太可能被找到的。

CHARMM 提供六種不同方式來處理系統的位能計算，利用計算能量梯度及梯度變化，以得到最小化位能，分別為簡介如下：

1. Steepest Descents (SD)：一個非常簡單，一次微分方法。此方法適用於小變化，例如移除不利的立體接觸。

2. Conjugate Gradient (CONJ)：呈現比 SD 較好的收斂性。此方法為迭代法，並使用之前最小化的步驟和目前的梯度來決定下一步。

3. Powell (POWE)：為 CONJ 改良效率的變化。每當 ABNR 方法不可行時可使用之。

4. Newton-Raphson (NRAP)：在執行 CHARMM 時會牽涉到二次微分矩陣的對角線化，沿著每一個向量能找到最適合的間距 (step size) 。這個演算法的優點是在位能表面避開 saddle point ，及當位能接近二次方程式時會迅速地收斂。但主要的缺點是對大分子系統的計算時會消耗很多時間和記憶體。

5. Adopted Basis Newton-Raphson (ABNR)：與 SD 方法類似，但只需較少的能量估算，因為避開了 CONJ 的線性插值相 (linear interpolation phase) 。這個方法是最多應用的選擇，因其避開完全 NRAP 二次微分方法所需要的大規

模儲存要求，因此大系統能較有效率低進行能量最小化。

6. Truncated Newton Method (TNPACK)：由 Schlick 和 Fogelson 所發展的方法。TNPACK 是對解牛頓方程式事先處理線性 CONJ 之技巧。

### 分子動力學計算 (Molecular Dynamics, MD)

在 CHARMM 中分子動力模擬是使用牛頓運動方程式的古典力學方法，對系統中所有原子的積分而完成的。有數種方法用於數值積分，例如 Verlet 方法，Leap frog 和 velocity Verlet variants 亦可適用之。

典型的分子動力過程牽涉下面的基本步驟：

1. 初步的準備 (Preliminary preparation) – 先定義好卡式座標 (Cartesian coordinates)，在決定內座標數值後，即可藉由估算每一項的能量函數來計算出總能量。
2. 最小化 (Minimization) – 所有動力學模擬是從實驗資料建立一個初始的結構。為了鬆弛構型與移除立體障礙，結構能量最小化之執行要優先於動力學模擬。當缺乏實驗結構時，一個最小化的理想結構可被當作為開始的起始點 (starting point)。
3. 加熱 (Heating) – 接近絕對零度時，分子會呈現最小化的結構。初始加熱是根據高斯分佈，在適當的溫度給予隨意的速率，之後再執行動力學模擬，在預定的時間間隔內，藉由增加每一個原子之隨意的速率來逐漸增加溫度。
4. 平衡 (Equilibration) – 允許系統在一段時間內自發進行且積分運動方程式，直到溫度保持平均及結構保持穩定。
5. 產生 (Production) – 在最後分子動力學的模擬，CHARMM 會以平衡的結果當作為其起點。在典型的模擬中，一分子的軌跡記錄至少會透過 10 ps 時間以追蹤分子的運動。

6. 冷卻 (Quenching) – 與加熱相反，此選項是使分子由平衡溫度趨向零度。冷卻是最小化的一種形式，利用分子動力模擬慢慢低移除所有系統動能。

嚴格來說，最小化和加熱並不是必須的，提供足夠長的平衡過程就以足夠；然而，這些步驟對達到一個平衡結構為一種有效率的方法。

分子動力學模擬會產生動力學軌跡，是由在一段期間表現出原子軌跡之一組座標和速率所組成的，利用軌跡資料，我們能計算出平均結構與分析幾何參數的變動、熱力學性質的變動，以及隨時間過程變動的結構。

#### 4.2.4 Gaussian<sup>95, 96</sup>

在 1960 年代，許多歐洲與美國的研究小組開始積極熱烈的研討如何去開發及利用電腦的最大潛能，因此新的計算方法不斷的被提出而被改進，而 Pople 當時是這方面的領導人物。

Pople 發展了多種量子化學計算方法的理論模型化學，其中的方法是基於對薛丁格方程 (Schrödinger equation) 中的波函數作不同的描述，利用一系列越來越精確的近似值，有系統地促進量子化學方程的正確解析，並從而得以控制計算的精度。

在 60 年代末期，Pople 將理論計算方法做了很多重大的改進，並以此設計出一套有許多重要的功能之電腦程式，引入了 Slater function 和 contracted Gaussian function 組成的 basis set 來模擬波函數，這些技術是透過 Gaussian 電腦程式向研究人員提供的，而這個程式所包含的理論方法可以滿足上述之條件，且現今在所有化學領域中都用來做量子化學的計算。Pople 的方法使得在理論上可研究分子的性質以及其在化學反應中的行為，應用 Pople 的方法及程式，把一個分子或一個化學反應的特徵輸入電腦中，所得到的輸出結果就是此分子的

性質，或是該化學反應可能如何發生的具體描述，這些計算結果常被用於形象地解釋或預測實驗結果。

該程式的第一版本 GAUSSIAN 70 於 1970 年完成，很快的被廣泛的使用，Pople 繼續於 1970 至 1980 年間不斷改良計算的方法，且於 90 年代初期將 Kohn 的電子密度泛函理論 (DFT) 加入 GAUSSIAN 程式之中，目前最新版為 GAUSSIAN 03 版本；這些理論方法開啟了化學研究的新紀元，讓我們有能力以量子理論去分析越來越多複雜的分子。隨著電腦科學的飛速發展，量子化學計算已成為與實驗技術相得益彰、相輔相成的重要方法，因其提供了分子的性質以及分子間相互作用的定量資訊，同時也可深入地瞭解那些不可能完全從實驗上觀測的化學反應過程。

GAUSSIAN 03 程式系統技術的功能簡述如下：

### 基本的演算法



1. 透過任何一般的 contracted gaussian functions 來計算單電子和雙電子積分，基底函數 (basis functions) 是 cartesian gaussians 或是純角動量函數，多樣化的基底函數能被儲存在程式中。積分能被從外部儲存在記憶體內，或當有需要時重算。

2. 原子軌域 (AO) 積分到分子軌域的轉換是藉由 in-core 方法 (在記憶體內儲存 AO 積分)，direct 方法 (不需要積分儲存)，semi-direct 方法 (使用一些硬碟做積分的儲存)，或 conventional 方法 (在硬碟上使用所有 AO 的積分)。

3. 使用電子密度加速純 DFT 計算的庫倫 (Coulomb) 部分。

4. 用數值積分法計算 DFT 交換及校正能量項及其衍生項。

## 能量

1. 利用 AMBER、DREIDING 和 UFF 力場以作為分子力學的計算。
2. 利用 CNDO、INDO、MINDO/3、MNDO、AM1，和 PM3 模型以作為半經驗法的計算。
3. 利用閉殼層 (RHF)、unrestricted open-shell (UHF)，和 restricted open-shell (ROHF) 以作為自洽場 (self-consistent field) 的計算。
4. 利用一階、二階、三階、四階 Møller-Plesset 微擾理論以計算校正能量。使用 direct 和 semi-direct 方法以作為計算。
5. 利用組態作用 (CI) 來做 all double excitations (CID) 或 all single and double excitations (CISD) 之校正能量計算。
6. 雙取代耦合團簇原理 (CCD)、單取代和雙取代耦合團簇原理 (CCSD)、使用單取代和雙取代的二次組態相互作用 (QCISD)，及 Brueckner Doubles 原理。非反覆的三重態貢獻能被計算出 (如同四重態對 QCID 和 BD)。
7. 電子密度泛函理論包括使用者裝配混合的 Hartree-Fock 和 DFT 方法。
8. 自動的高準確能量方法：G1 原理，G2 theory，G2 (MP2) 原理，G3 原理，G3 (MP2) 原理，和其他變形；完全的基底函數 (CBS) 方法：CBS-4、CBS-q、CBS-Q、CBS-Q//B3，和 CBS-QCI/APNO 及一般 CBS 外推法；Martin 的 W1 方法 (有些微的修正)。
9. 一般的 MCSCF 包括完全可變動空間 SCF (CASSCF)，且包含允許 MP2 的校正。Gaussian 03 演算的改進可允許高達至 14 個可變動的軌域。RASSCF 變化也是被支援。

10. Generalized Valence Bond-Perfect Pairing (GVB-PP) SCF 模型。

11. 對 Hartree-Fock 和 DFT 方法在鬆弛限制的情況下，測試其 SCF 波函數之穩定性。

12. 利用單激發組態作用 (CI-Singles) 方法，HF 和 DFT 依時方法，ZINDO 半經驗法，以及 Nakatsuji 和及同事之 Symmetry Adapted Cluster/Configuration Interaction (SAC-CI) 方法以作為激發態能量的計算。

### 梯度和幾何最佳化

1. RHF、UHF、ROHF、GVB-PP、CASSCF、MP2、MP3、MP4(SDQ)、CID、CISD、CCD、CCSD、QCISD、電子密度泛函理論，和激發態 CIS 能量的原子核座標梯度之分析計算。所有的 post-SCF 方法能利用 frozen-core approximation。

2. 利用內座標或卡式座標，或混合座標以作為自動的能量最小值或鞍點 (saddle points) 之幾何最佳化。最佳化是不管使用輸入的座標系統，藉由使用多餘的內座標來執行。

3. 利用 synchronous transit-guided quasi-Newton 方法以作為過渡狀態的搜尋。

4. 利用內稟反應坐標 (intrinsic reaction coordinate) 追蹤反應路徑。

5. 用兩層或三層的 ONIOM 計算做能量及幾何最佳化。

6. 同時進行過渡狀態的最佳化和反應路徑。

7. 利用均態 CASSCF 來作為圓錐交叉點最佳化。

8. 對一過渡結構沿著特定反應路徑，在位於能量最大值時做 IRCMax 計算。

9. 古典運動方程式的古典軌跡計算是使用以下兩種方法解析的二次微分之積分以作為軌跡的計算：

(1) Born Oppenheimer 分子動力學 (BOMD)。使用任何可利用的梯度解析方法以作為計算，且能隨地地利用 Hessian 資訊。

(2) 經由 Atom Centered Density Matrix Propagation 分子動力學模型來傳播電子的自由能。此方法與相關的 Car-Parrinello 方法相似但不同，可利用 AM1 ， HF ， 和 DFT 方法以作為計算。

### 頻率和二次微分

1. 對 RHF 、 UHF 、 DFT 、 RMP2 、 UMP2 ， 和 CASSCF 方法可分析計算作用力常數 (原子和座標二次微分)、極化參數、超極化參數，和 dipole derivatives 分析。對於激發態需使用 CIS 。

2. 對 MP3 ， MP4(SDQ) ， CID ， CISD ， CCD ， 和 QCISD 方法，可經由能量或梯度的數值微分計算以產生作用力常數、極化參數和 dipole derivatives 。

3. 利用任意的同位素，溫度和壓力可作為簡諧振動分析和熱力學分析。

4. 用內座標做 normal modes 的分析。

5. 紅外光線和拉曼光譜的強度決定振動的過渡態。共振前拉曼光譜強度也可計算。

6. 簡諧振動-轉動耦合。

7. 非簡諧振動和振動-轉動耦合。解析二次微分之非簡諧振動是可利用的。

### 分子性質

1. 使用 SCF 、 DFT 、 MP2 、 CI 、 CCD 和 QCISD 方法，作為多種單電子性質估算，包括 Mulliken 分佈分析、多極矩、自然分佈分析、靜電位能，和使用 Merz-Kollman-Singh 、 CHelp 或 CHelpG 系統所得之靜電位能衍生的電荷。

2. 利用 Hartree-Fock 和 DFT 方法計算靜電，及依頻的極化參數和超極化參數。

3. 利用 SCF 、 DFT 和 MP2 方法計算 NMR shielding tensors 和分子磁化率。磁化率能利用 GIAOs 計算出，而自旋-自旋耦合常數能利用

Hartree-Fock 和 DFT 理論層次上計算出。

4. 振動圓二色偏極光譜 (VCD) 強度。
5. 利用傳播方法來計算電子的親和力和游離能。
6. CASSCF 可計算在兩個自旋態之間近似的自旋軌域偶合。
7. 電子圓二色偏極光譜。
8. 經由 GIAOs 計算旋光度和旋光色散。
9. Hyperfine spectra :  $g$  tensors 、電四極常數、旋轉常數、四次離心扭曲項、電子自旋旋轉項、原子核自旋旋轉項、dipolar hyperfine 項，以及 Fermi 接觸項。輸入檔能用廣泛應用的 H. M. Pickett 程式產生出。

### 溶劑模型

所有這類型的模型皆是使用自洽反應場 (SCRF) 方法來模擬溶液中的系統。

1. Onsager 模型 (偶極和球形) 包括在 HF 和 DFT 理論層次解析的一次和二次微分，在 MP2 、 MP3 、 MP4 (SDQ) 、 CI 、 CCD ，和 QCISD 層次的單點能量。

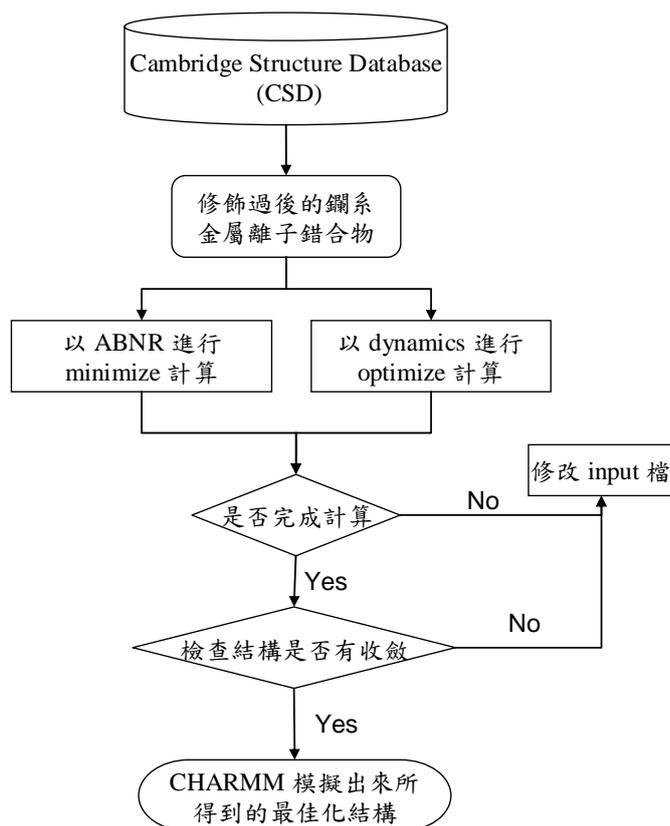
2. Tomasi 和同事發展出的極化連續 (疊合的球形) 模型 (PCM) 可用於 HF 、 DFT 、 MP2 、 MP3 、 MP4 (SDQ) 、 QCISD 、 CCD 、 CCSD 、 CID 和 CISD 解析的能量，及 HF 和 DFT 梯度和頻率。

- (1) 可計算激發態的溶劑效應。
- (2) 在溶劑中可計算出很多性質。
- (3) 可於 HF 和 DFT 層次使用 IPCM (靜電等密度表面) 模型計算能量。
- (4) 可於 HF 和 DFT 層次使用 SCI-PCM (自洽等密度表面) 模型計算解析能量和梯度，及數值化的頻率。

## 4.3 實驗方法與步驟

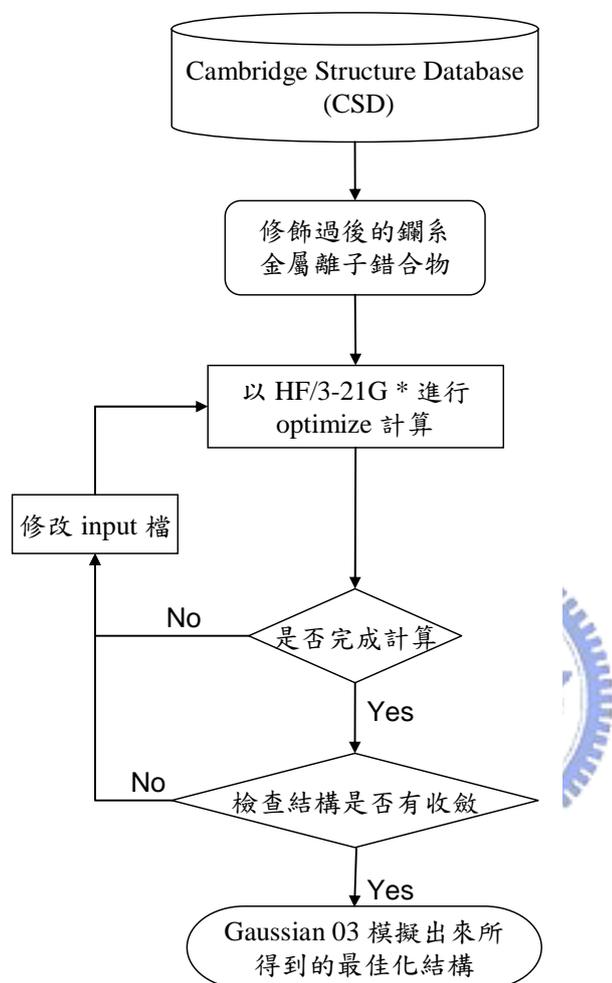
### 4.3.1 流程圖

#### 4.3.1.1 CHARMM in Insight II



在 InsightII 介面下執行 CHARMM 軟體，用以預測多胺多酸基大環配位在真空及水溶液條件下，其不同質子化位置之最佳化結構。

### 4.3.1.2 Gaussian 03



執行 Gaussian 03 軟體以預測銅系金屬離子錯合物之最佳化結構。

## 4.3.2 實驗步驟

### 4.3.2.1 CHARMM in Insight II

在多胺多酸基大環配位子之分子模擬研究中，起始結構的選擇與產生對模擬結果有很大的影響。我們主要的分子起始結構來自劍橋化學結構資料庫之結晶資料。當預測分子具有結晶結構時，採用結晶結構作為起始結構；若預測分子在結晶資料庫中沒有結晶資料，但其大環配位子部分在資料庫中可以找到相同或相似者，以結晶資料之大環配位子為主要結構，並修改其取代基部分；若預測分子結構在資料庫中完全沒有相似者，則以 3D 分子軟體產生，並經過結構最佳化來得到一個較好的起始結構。

當起始結構產生之後，我們利用分子模擬軟體 CHARMM 指定合適的力場，以 minimize 和 dynamic 方式來模擬預測該分子在真空及水溶液條件下，不同質子化位置之最佳化結構，並加以分析。

本研究詳細步驟與方法如下所述：

1. 從劍橋化學結構資料庫 (Cambridge Structure Database) 將相同及相似欲預測之大環配位子結晶結構收集回來。倘若欲預測之大環配位子已有相同結晶結構時，則去除結晶結構內之其他離子及結晶水部分後，即為目標分子的初始結構。至於沒有結晶結構的大環化合物其初始立體結構產生方法如下：

(1) 由相近似的結晶結構產生：當目標分子的大環部分與結晶結構之大環構成相同時，以結晶結構之大環部分為核心結構，再以 Accelrys DS viewer 修改其取代基部分，並經過初步最佳化來得到目標分子之初始結構。

(2) 由軟體產生：當目標分子大環部分沒有結晶結構可以做為參考時，以 3D 分子結構軟體產生 (本研究以 Accelrys DS viewer 畫出其立體結構，經過 clean 的動作將其鍵長與鍵角調整至符合統計化學之合理值)，再將此立體

結構經由初步最佳化產生模擬之初始結構。

2. 在 InsightII 界面下使用 CHARMM 軟體，模擬初始結構在真空及水溶液狀態下不同質子化位置之最佳化結構。

(1) 開啟 X-Win 視窗，輸入欲連接到國家高速網路與計算中心的主機 IP，再輸入帳號及密碼，之後打開 InsightII 界面。

(2) 在 InsightII 界面下先選擇 CHARMM，之後再選擇一個適合的力場 (forcefield)，在這裡我們選擇使用 charmm.cffc。

(3) 讀取步驟 1 中所產生的初始結構，設定其電荷和 atom types，最後設定其 potentials。

(欲模擬在水溶液狀況，則需加入步驟 4)

(4) 選擇 sphere 的選項以加入水溶液，設定適當的水溶液的半徑，在此是以能覆蓋整個分子系統之最小距離的一半為水溶液之半徑。設定水溶液之 potentials，之後再設定整個分子之 potentials。

(5) 選擇 minimize 與 dynamics 的方法及條件參數，之後儲存輸入檔並進行背景執行動作。

(6) 完成計算後，從國家高速網路與計算中心將做出來的數據下載回來，並分析 dynamics 的軌跡，抓取各個時間點的結構及能量變化。

3. 擷取 dynamic simulation 過程中各個時間點 (time step) 結構，並找出最佳化結構加以分析。

#### 4.3.2.2 Gaussian 03

主要的鑷系金屬離子錯合物之起始結構是來自劍橋化學結構資料庫之結晶資料，當預測分子具有結晶結構時，採用結晶結構作為起始結構；若預測分子在結晶資料庫中沒有結晶資料，但其在資料庫中可以找到相同或相似者，以結晶資料之鑷系金屬離子錯合物為主要結構，並修改其取代基或金屬部分。

當起始結構產生之後，我們利用量化模擬軟體 Gaussian 03 指定合適的方法與 basis set，模擬預測鑷系金屬離子錯合物之最佳化結構，並加以分析。本研究詳細步驟與方法如下所述：

1. 從劍橋化學結構資料庫 (Cambridge Structure Database) 將相同及相似欲預測之鑷系金屬離子錯合物結晶結構收集回來。倘若欲預測之鑷系金屬離子錯合物已有相同結晶結構時，則去除結晶結構內之其他離子部分後，即為目標分子的初始結構；而沒有結晶結構的鑷系金屬離子錯合物，其初始立體結構產生方法為由相近似的結晶結構產生，當目標分子的大環部分或金屬與結晶結構之大環或金屬構成相同時，以結晶結構之大環部分為核心結構，再以 Accelrys DS viewer 修改其取代基或金屬部分，得到目標分子之初始結構。

2. 利用 Gaussian 03 軟體模擬初始結構之最佳化結構

- (1) 開啟 X-Win 視窗，輸入欲連接到國家高速網路與計算中心的主機 IP 再輸帳號及密碼，之後打開 Gaussian 03 界面。

- (2) 讀取步驟 1 中所產生的結構，調整修改結構的鍵長與鍵角至符合化學統計之合理值。

- (3) 選擇適合的方法與 basis set，在這裡我們先用 HF/3-21G\* 計算，之後儲存輸入檔並進行背景執行動作。

- (4) 當上述步驟完成計算後，檢查 SCF 與 optimization 是否皆達到

收斂，若否，則修改參數值直至 SCF 與 optimization 皆達到收斂。

(5) 完成計算後，從國家高速網路與計算中心將計算出來的資料下載回來。

3. 分析各個 optimized step 之結構變化。

